

25 DE ENERO DE 02

Una proteína podría ser el blanco de ataque de nuevas drogas anticancerígenas

Durante el desarrollo de organismos multicelulares, las células son bombardeadas por señales provenientes del medio ambiente. El conjunto de receptores que las células presentan en sus superficies, a menudo determina si las células individuales responden o no a las señales ambientales.

Unos investigadores han encontrado que una proteína que controla el transporte de receptores desde la superficie hasta el interior de la célula, también marca a los receptores para su degradación. Este descubrimiento es importante porque las células desactivan su respuesta a las señales externas de crecimiento, al disminuir el número de receptores disponibles a los que se unen tales señales.

En un artículo publicado en el número del 25 de enero de 2002, de *Cell*, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes [Hugo J. Bellen](#) y sus colegas en la Facultad de Medicina Baylor, informan que la actividad de la proteína Hrs podría regular la proliferación celular y podría ser un nuevo e importante blanco de ataque para drogas anticancerígenas.

Un proceso llamado endocitosis regula la expresión de muchos receptores en la superficie celular. Durante la endocitosis, una zona de la membrana celular que contiene el receptor es internalizada por la célula y forma pequeñas vesículas, que luego se fusionan formando vesículas mayores, llamadas endosomas. Desde los endosomas, los receptores para el factor de crecimiento y otros tipos de contenido pueden ser reciclados y devueltos a la superficie de la célula, o pueden ser enviados a otros compartimientos, llamados lisosomas, donde pueden ser degradados.

Según Bellen, los experimentos que otros investigadores realizaron en levaduras incluyendo los experimentos del investigador del HHMI [Scott D. Emr](#), de la Universidad de California, San Diego sugerían que Hrs podría estar involucrada en la endocitosis, pero su función específica seguía siendo desconocida. El grupo de Bellen estudió larvas de moscas mutantes que carecían de Hrs funcional, para intentar comprender la función de la proteína en la endocitosis, durante el desarrollo.

Utilizando microscopía electrónica, los investigadores revelaron cómo células específicas ubicadas en los estómagos de las moscas absorbían un indicador que es incorporado por fase fluida. Los estudios mostraron que las moscas mutantes tenían endosomas más grandes. Encontraron que las anomalías se debían a defectos en la capacidad del endosoma para formar “cuerpos multivesiculares”, los cuales son endosomas especializados que contienen vesículas en su interior, que transportan su contenido a los lisosomas.

“Lo que es interesante sobre este descubrimiento es que ahora entendemos la razón por la cual se forman los cuerpos multivesiculares”, dijo Bellen. “Nuestros estudios posteriores demostraron que estos cuerpos son necesarios para desactivar las señales de receptores claves que están involucrados en la comunicación celular”.

Los científicos demostraron que el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) y el receptor tirosina quinasa Torso seguían activados constantemente en las moscas mutantes, dado que dependen de Hrs para inactivarse. Cuando los científicos analizaron la proteína Hrs, determinaron que se podía unir específicamente a un marcador químico que hace que los receptores sean degradados por los lisosomas.

Un receptor puede recibir una señal química externa, tal como una hormona de crecimiento, en la superficie de la célula, pero eso no necesariamente activa la maquinaria de crecimiento celular, explica Bellen. “Puede que la señalización no tenga lugar desde la mayoría de los receptores presentes en la membrana celular”, notó Bellen. “Por ejemplo, la señalización puede ocurrir en el citoplasma, después de que el receptor se ha introducido por medio de endocitosis. Cuando Hrs se une al receptor y lo empuja hacia el interior de la vesícula, este proceso evitaría su acceso al citoplasma y, por ende, su señalización”.

Receptores tales como EGFR controlan la proliferación celular, por lo que el exceso de su actividad (causado por la ausencia de Hrs para dirigirlos a los lisosomas para la degradación) podría ser la base de muchos cánceres, dijo Bellen. De hecho, también se ha demostrado que una proteína llamada TSG101, que es deficiente en algunas formas de cánceres, participa en la formación de los cuerpos multivesiculares.

“Sabemos que Hrs está involucrada en la regulación de proteínas de señalización claves, que han sido implicadas en numerosos cánceres, dado que controlan la proliferación y diferenciación celular”, dijo. “Se debe estudiar a Hrs en detalle, no sólo para determinar si existen mutaciones en la proteína que causa cáncer, sino también como blanco de ataque para drogas. Potencialmente, se podrían utilizar drogas para afectar la actividad de esta proteína ya sea para eliminarla o para sobreexpresarla con el fin de modificar una vía de señalización”.