

05 DE MAYO DE 2000

Dos interruptores activan la muerte celular inducida por la luz UV

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han identificado dos interruptores moleculares que estimulan la muerte celular programada, inducida por dosis mortales de luz ultravioleta (UV).

La muerte celular programada, también llamada apoptosis, se ejecuta normalmente durante el desarrollo para suprimir las células innecesarias o para eliminar las células que han sido dañadas por distintos agentes estresantes, tales como la radiación o la oxidación. Si la apoptosis no está operando correctamente, sin embargo, pueden presentarse tumores, inmunodeficiencia, autoinmunidad o trastornos neurodegenerativos.

"Si bien pudimos demostrar que el gen *Jnk* que se encuentra en neuronas era parte de la vía de la apoptosis, teníamos muchas más dificultades para extender esos descubrimientos a otras células."

— Roger J. Davis

Muchas investigaciones se han centrado en la apoptosis porque se piensa que el aprender cómo modular las vías de la muerte celular puede proporcionar nuevas y prometedoras terapias para una variedad de enfermedades. El saber cómo inactivar la muerte celular programada, por ejemplo, podría permitir que los médicos preserven los tejidos cerebrales y cardíacos que de otra manera morirían por la falta de oxígeno durante apoplejías y ataques cardíacos.

En un artículo del 5 de mayo de 2000, de la revista *Science*, el investigador Roger J. Davis del HHMI y colegas en la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts, en Worcester, informaron que la interrupción de un par de genes, *Jnk1* y *Jnk2*, en células embrionarias de ratón, permitió que esas células sobrevivieran a dosis mortales de radiación UV. El investigador del HHMI, Richard A. Flavell y colegas en la universidad de Yale, también ayudaron a desarrollar los ratones mutantes en *Jnk*.

En estudios anteriores, Davis y sus colegas encontraron que al anular un gen similar, *Jnk3*, las células cerebrales se protegían contra la muerte celular inducida por agentes estresantes químicos.

"Si bien pudimos demostrar que el gen *Jnk* que se encuentra en neuronas era parte de la vía de la apoptosis, teníamos muchas más dificultades para extender esos descubrimientos a otras células", dijo Davis. "El problema era que otras células tienen genes altamente relacionados, *Jnk1* y *Jnk2*; y al anular un solo gen no se produce ningún efecto perceptible. Por otra parte, el silenciamiento de ambos genes causa la muerte en etapas muy tempranas durante la embriogénesis".

En una labor de cinco años, los científicos solucionaron el problema aprendiendo a aislar y a cultivar células embrionarias de fibroblastos de ratón que carecían de ambos genes.

"Al demostrar que estas células estaban protegidas casi totalmente contra los efectos de la radiación UV, establecimos claramente que los genes *Jnk* son parte de la vía que conduce, a través del cuerpo, a la apoptosis inducida por estrés" dijo Davis. "Es más, también éramos capaces de llevar ese descubrimiento más allá y establecer cómo *Jnk* encaja en la vía apoptótica descubierta por Xiaodong Wang".

Wang, un investigador del HHMI en el Centro Médico Southwestern de la Universidad de Texas, en Dallas, descubrió que la liberación de una molécula portadora de energía llamada citocromo c, presente en las mitocondrias de las células, es el acontecimiento molecular clave que dispara la muerte celular. Las mitocondrias son las fuentes de producción de energía de la célula. Los científicos creen que las mitocondrias contienen los "sensores" celulares que disparan la apoptosis, dado que los malfuncionamientos en las mitocondrias indican que la viabilidad de la célula está comprometida seriamente.

Los genes *Jnk* codifican para las proteínas llamadas quinasas de c-Jun NH₂ (JNKs), enzimas que activan a otras enzimas agregándoles un grupo fosfato. Los estudios bioquímicos realizados por Davis y sus colegas revelaron que cuando las células deficientes en JNK eran expuestas a la luz UV, no podían liberar el citocromo c de sus mitocondrias.

"Encontrar que JNK era necesaria para el funcionamiento apropiado de la vía del citocromo c era algo que no habíamos anticipado", dijo Davis. "Es importante porque el papel de JNK en la apoptosis era polémico. Este descubrimiento sirve para encajar a JNK en un mecanismo existente y establecido de apoptosis".

Los investigadores también están explorando las diferencias entre las enzimas producidas por *Jnk1* y *Jnk2*, que parecen desempeñar funciones en la proliferación celular además de en la apoptosis.

"Hasta ahora la situación es confusa", dijo Davis. "Los dos genes se expresan a lo largo del cuerpo, y en la mayoría de las situaciones parecen tener una función muy similar. Cuando se anula a uno de ellos, parece que el otro se

hace cargo de la función del anulado. Sin embargo, en la actualidad esperamos distinguir a los dos genes tomando a las células knock-out que no contienen a ninguno de ellos y volviendo a poner a uno u otro gen, y observando si hay alguna diferencia".

Es aún más complicado, dijo Davis, el hecho de que cada uno de los dos genes produzca, en realidad, cuatro proteínas diferentes, formadas por empalmes alternativos de diversos segmentos de la proteína.

A pesar de tales complicaciones, dijo Davis, estudios adicionales de los genes *Jnk* — en especial para identificar el blanco molecular de JNK en la mitocondria— proveerán no sólo una mayor comprensión de la apoptosis, sino también aplicaciones clínicas potenciales.

"A pesar de que tenemos mucho más trabajo por delante para identificar los mecanismos moleculares relevantes, este descubrimiento proporciona un marco fundamental para experimentos futuros", dijo Davis. "También proporciona una oportunidad extremadamente buena para el desarrollo de drogas para activar o desactivar la apoptosis".

En particular, dijo Davis, drogas que puedan bloquear a JNK para desactivar la apoptosis durante la apoplejía, los ataques cardíacos o los trasplantes de órgano, preservarían a las células que de otra manera morirían. Alternativamente, drogas que activen a JNK con el objeto de activar a la apoptosis selectivamente en células tumorales, podrían resultar ser altamente eficaces en tratamientos para cánceres.