

05 DE OCTUBRE DE 2000

Células cancerígenas en la cuerda floja

Unos investigadores han demostrado que el conocido gen supresor tumoral *p53* y su primo menos conocido, *p73*, están controlados por el mismo interruptor. La activación del interruptor inicia un proceso que puede hacer que una célula detenga su crecimiento o muera. Como activador de la muerte celular, el interruptor puede convertirse en el blanco de ataque para una nueva generación de terapias contra el cáncer.

En el número del 5 de octubre de 2000, de la revista *Nature*, dos equipos de investigación del Instituto Médico Howard Hughes muestran que un factor de transcripción llamado E2F-1 activa a *p53* y a *p73*. E2F-1 es un gen promotor de cáncer u oncogen. En más de la mitad de los cánceres humanos se encuentran mutaciones en el gen *p53*. Se piensa que estos cánceres se presentan porque la proteína *p53* dañada no puede detener el crecimiento de las células o promover la muerte de las células que tienen oncogenes activados, tales como *E2F-1*.

Aunque *p73* es un pariente cercano de *p53*, existía una variedad de interrogantes sin resolver sobre su activación y función en el crecimiento de la célula. Los estudios publicados en *Nature* muestran que *p73*, como su primo más famoso, es activado por E2F-1 y que desempeña una función importante en asegurar la muerte de las células en las que *E2F-1* está hiperactivado, como en las células cancerígenas o en células inmunitarias hiperactivadas. Los equipos de investigación fueron dirigidos por los investigadores del HHMI, William G. Kaelin, Jr., del Instituto del Cáncer Dana-Farber y Steven F. Dowdy de la Facultad de Medicina de la Washington University. Tyler Jacks, investigador del HHMI en el Instituto Tecnológico de Massachusetts, también colaboró en la investigación.

En uno de los artículos de *Nature*, Kaelin y de sus colegas intentaron descubrir si E2F-1, que se sabía que activaba a *p53*, también podía activar a *p73*. "Pronto demostramos que así como *p73* se asemejaba a *p53*, también actuaba como *p53*, induciendo muerte celular programada y uniéndose a algunas de las mismas secuencias de ADN y activando a los mismos genes", dijo Kaelin. La búsqueda por la presencia de mutaciones en *p73* en tumores, que muchos laboratorios habían realizado, demostró que tales mutaciones son relativamente raras en comparación con las mutaciones en *p53*. Además, el laboratorio de Kaelin encontró que muchas proteínas que inactivaban a *p53* no afectaban a *p73*, implicando que *p73* podría tener una función diferente. "Así que estos descubrimientos resultaron ser un enigma que nos hizo

preguntarnos si *p73* podría realmente ser visto como un supresor tumoral, al igual que *p53* ", dijo Kaelin.

Empleando líneas de células tumorales que carecían de *p53* , Kaelin y sus colegas colocaron a *E2F-1* bajo el control de un interruptor genético, llamado promotor, al que ellos podían encender cuando quisieran. Cuando activaron *E2F-1* encontraron que también activaban al gen *p73* . Mayores estudios revelaron que el gen *p73* contenía sitios múltiples que eran activados específicamente por *E2F-1*.

En otros experimentos, los científicos manipularon las condiciones de crecimiento de las líneas de células cancerígenas y midieron los efectos que esas alteraciones tenían en los niveles de *E2F-1* y *p73*. También estudiaron apoptosis en células de ratón que carecían del gen *p53* y/o *p73* , confirmando que *E2F-1* puede regular a *p53* y *p73* bajo condiciones fisiológicas y demostrando que *p53* y *p73* cooperan para inducir apoptosis.

Al mostrar que *E2F-1* activa directamente a *p73* , los científicos demostraron que *E2F-1* ejerce sus efectos sobre *p73* de una manera distinta; *E2F-1* controla a *p53* activando a un gen de control intermedio.

"Se está esclareciendo que las células cancerígenas caminan por una cuerda floja con respecto a algunos de estos oncogenes, tales como *E2F-1* ", dijo Kaelin. "Por otra parte, estos oncogenes llevan a la proliferación, pero por otra parte, pueden también inducir apoptosis. De esta manera, este descubrimiento es importante porque da lugar a la posibilidad de que drogas u otras terapias-por ejemplo activadores de *E2F-1* -puedan ser utilizadas para inclinar el equilibrio en favor de la apoptosis". También, hizo notar Kaelin, puede ser posible eliminar muchos cánceres, directamente activando al gen *p73* .

En el segundo artículo en *Nature* , Dowdy, Kaelin y sus colegas demostraron que *p73* ayuda a regular el número de células de T circulantes, a través de un proceso llamado muerte celular inducida por la activación del receptor de la célula T (TCR-AICD, por sus siglas en inglés). En la TCR-AICD, el sistema inmune induce apoptosis en las células T en proliferación, que ya sea hiperreaccionan a las proteínas extrañas o que ya no son necesarias cuando una infección se ha controlado con éxito. Los malfuncionamientos en TCR-AICD pueden conducir a enfermedades autoinmunes, linfomas y leucemias porque el proceso no puede eliminar a las células T innecesarias.

En trabajos previos, Dowdy y sus colegas habían mostrado que TCR-AICD opera durante la etapa G1 del ciclo de crecimiento celular. También habían encontrado que la muerte celular TCR-AICD era independiente de la actividad de *p53*. Esto nos llevó a preguntarnos si *E2F-1* y *p73* desempeñaban una función en TCR-AICD, dice Dowdy. Para investigar ese interrogante los científicos construyeron proteínas de fusión TAT especiales, que transportaban proteínas capaces de bloquear la función de *E2F-1* al interior de las células T, y una vez dentro de la célula bloqueaban la apoptosis.

Basándose en los resultados de Kaelin que mostraban que E2F-1 activaba a p73, Dowdy y sus colegas utilizaron las proteínas de fusión TAT para bloquear la función de p73 con el fin de demostrar que p73 era necesaria para la TCR-AICD. Por otra parte, los científicos también demostraron que los ratones cuyas células T carecían de los genes *E2F-1* o *p73* no experimentaban TCR-AICD.

"Lo bueno de estos dos trabajos es que si se los toma juntos muestran el mecanismo de E2F-1 y p73, así como la biología normal de su acción en las células", dijo Dowdy. "La combinación de nuestros datos nos da confianza de que la biología es correcta".

Según Dowdy, a pesar de que no se ha visto que fallas en las proteínas p73 sean la causa de cáncer, la inactivación del promotor que conduce la expresión p73 está incrementada en las leucemias humanas. Tal inactivación protegería las células sanguíneas contra la apoptosis, permitiéndoles que acumulen mutaciones, que proliferen y que causen leucemia.

"Siempre que existe una situación donde una célula que se supone debía ser eliminada y no lo es, se presenta un problema porque se tiene un polvorín a la espera de mutaciones adicionales. Es un gran problema, especialmente en las células T que están experimentando una rápida división", dijo Dowdy.