

25 DE FEBRERO DE 2000

Se ha identificado una molécula "mensajera de la muerte"

Los investigadores han encontrado que una proteína de señalización, que forma parte de la maquinaria natural del suicidio de la célula, puede actuar como un "mensajero de la muerte" que viaja al núcleo celular para ejecutar el proceso de muerte celular programada.

Su descubrimiento agrega una pieza importante al rompecabezas sobre cómo las células malignas, ineficaces o innecesarias, son instruidas para cometer el suicidio, o apoptosis, durante el desarrollo del organismo.

"La regulación defectuosa de la muerte celular programada puede jugar un papel central en ciertos cánceres, en las enfermedades autoinmunes y en las enfermedades neurodegenerativas."

— H. Robert Horvitz

Los científicos acentúan que todavía hace falta mucho más trabajo, pero al mismo tiempo dicen que los estudios sobre las proteínas que causan apoptosis, pueden ofrecer los blancos para la terapia con drogas que puedan prevenir la muerte celular relacionada con ataques cardíacos, ataques apopléjicos o con la enfermedad de Alzheimer.

El equipo de investigación, dirigido por investigador del HHMI, H. Robert Horvitz, en el MIT, informó su descubrimiento en el número del 25 de febrero de 2000, de la revista *Science*. El equipo también estaba formado por científicos del Instituto Max Planck para la Química Biológica, en Alemania y científicos de la Universidad Hebrea, en Jerusalén.

"La muerte celular programada es un mecanismo clave para regular el número de células y de conexiones, y para el modelado de los tejidos", dijo Horvitz, quien es uno de los pioneros en el descubrimiento del proceso. "Su regulación defectuosa puede jugar un papel central en ciertos cánceres, en las enfermedades autoinmunes y en las enfermedades neurodegenerativas. Actualmente, conocemos muchas de las moléculas que controlan la muerte celular programada. Nuestro descubrimiento ofrece una mayor comprensión

acerca de cómo trabaja una de estas moléculas claves".

Los científicos llevaron a cabo su investigación utilizando el gusano nematodo transparente, *Caenorhabditis elegans*, que ha sido empleado por mucho tiempo como un modelo para estudiar apoptosis. El diminuto gusano contiene exactamente 1.090 células, de las cuales 131 experimentan apoptosis, la mayoría lo hace durante el desarrollo del embrión.

Investigaciones previas, realizadas por el equipo de Horvitz, habían mostrado que cuatro proteínas EGL-1, CED-9, CED-4 y CED-3 jugaban un papel central en la maquinaria apoptótica. CED significa "muerte celular anormal".

EGL-1 inicia la apoptosis inhibiendo la actividad represora normal de CED-9 sobre CED-4. Una vez liberada de esta actividad represora, CED-4 activa a CED-3, que es una enzima altamente destructiva de proteínas, que hace estragos en las estructuras de la célula.

"Los estudios genéticos de gusanos mutantes que carecían de una u otra de estas proteínas, habían mostrado que se afectaban mutuamente. Queríamos ver si interactuaban en la célula y dónde lo hacían", dijo el becario predoctoral del HHMI, Bradley Hersh. De este modo, dijo Hersh, él y sus colegas usaron anticuerpos que marcaron a cada proteína implicada en la apoptosis, para revelar sus ubicaciones celulares. Sus experimentos consistían en eliminar una de las proteínas de señalización y estudiar los efectos de la localización sobre las otras proteínas.

"Nuestros experimentos iniciales mostraron que CED-9 y CED-4 están localizadas en las mitocondrias", dijo Hersh. Las mitocondrias son las fuentes de producción de energía para la célula. Algunos científicos creen que las mitocondrias son los centros naturales para los "sensores" que provocan la muerte celular programada, dado que malfuncionamientos en las mitocondrias comprometen seriamente la viabilidad celular.

"Una vez que supimos dónde residen normalmente estas dos proteínas, lo más natural era observar cómo una afecta la localización de la otra", dijo Hersh. "Nos sorprendimos de encontrar que cuando eliminamos CED-9, la localización de CED-4 había cambiado al núcleo. Al fin de cuentas, la contraparte mamífera de CED-4 se encuentra principalmente en el citoplasma, y no había ninguna indicación de que pudiera ir a la membrana que rodea el núcleo". Todavía es un misterio, dicen Horvitz y Hersh, cómo CED-4 alcanza la membrana nuclear. Ellos estudian mutantes de CED-4 que no pueden alcanzar el núcleo. Tales mutantes quizás revelen los indicios del proceso de transporte y su importancia en la muerte celular.

A pesar de que el descubrimiento de la translocación de CED-4 a la membrana nuclear es básico, podría tener eventuales implicaciones clínicas, dijo Hersh.

"Si la translocación de CED-4 se requiere para la activación, entonces inhibiendo la translocación de la contraparte humana de CED-4, quizás se bloquee la muerte celular en casos tales como los daños producidos por la

isquemia en los ataques cardíacos o en ataques apopléjicos", dijo. "Además, en la enfermedad de Alzheimer, la apoptosis puede ser central para la muerte de las neuronas, y el bloquear una molécula del tipo de CED-4 quizás preserve el tejido cerebral". Sin embargo, continuó, " todavía no sabemos lo suficiente acerca de este proceso para saber si la inhibición de una proteína del tipo de CED-4, o si la translocación en la célula, serán posibles. En este punto, la inhibición de las contrapartes humanas de CED-3, conocidas como caspases, parece ser el enfoque más prometedor para bloquear la apoptosis, dado que estas caspases tienen una ! actividad bioquímica establecida, para la cual los inhibidores ya han sido identificados"