

14 DE MAYO DE 09

Científicos descubren cómo la radiación ultravioleta hace que las células mueran para evitar el daño provocado por el cáncer

La radiación ultravioleta (UV) del sol puede destruir el ADN, dañar las células y predisponer al organismo para el desarrollo subsecuente de cáncer. Unos científicos han identificado el mecanismo de seguridad intrínseco que fuerza a algunas células dañadas por la radiación UV a cometer suicidio para no perpetuar mutaciones dañinas.

Alberto R. Kornblihtt, becario internacional de investigación del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad de Buenos Aires y el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de Argentina, ha encontrado que la radiación UV hace que las células humanas creen proteínas que activan la muerte celular. Es una vía de seguridad intrínseca cuyo mecanismo preciso no se había observado antes.

"Es preferible que muera la célula a que se diseminen las mutaciones."

— Alberto R. Kornblihtt

"Es preferible que muera la célula a que se diseminen las mutaciones", dice Kornblihtt. Los resultados fueron publicados en el número del 15 de mayo de 2009 de la revista Cell.

Todas las células del cuerpo dependen del mismo conjunto de aproximadamente 25.000 genes que sirve de modelo para crear las proteínas que necesitan para realizar sus actividades. Amplian este limitado repertorio mediante un mecanismo llamado maduración por corte y empalme alternativo, que permite que una célula produzca distintas proteínas a partir de un mismo gen. Logran esta diversidad al modificar las moléculas de ARN mensajero (ARNm) —que es el intermediario en la conversión de un gen en proteína—.

En sus experimentos, Kornblihtt y sus colegas —un equipo internacional de laboratorios de EE.UU., Francia y España— bombardearon células humanas con una forma altamente energética de radiación UV llamada UV-C, que

típicamente es bloqueada por la capa de ozono. Posteriormente buscaron en el interior de las células dañadas el ARNm, que lleva el mensaje genético desde un gen hasta una proteína. Al examinar la secuencia de las letras que se utilizan para designar a los nucleótidos del ARNm, Kornblihtt pudo ver que genes o partes de genes eran utilizados para hacer proteínas en las células dañadas –y si habían madurado por corte y empalme alternativo–.

Compararon las secuencias del ARNm de las células dañadas con las del ARNm de las células sanas para ver qué genes habían madurado por corte y empalme alternativo. Utilizando chips especiales que analizan el ARNm de aproximadamente 500 genes, Kornblihtt descubrió que el 14 por ciento de los genes cambiaron de forma en respuesta a la UV-C. “Encontramos que la radiación UV causa cambios en la maduración por corte y empalme alternativa, pero sólo en un cierto subconjunto de genes”, dice Kornblihtt.

Manuel Muñoz, estudiante de doctorado en el laboratorio de Kornblihtt, quien es el primer autor del artículo en *Cell*, decidió ver si algunos de los genes que cambiaron de forma eran importantes para la apoptosis, que es el proceso que hace que las células cometan suicidio. Muñoz identificó dos genes, Bcl-X y caspasa 9, que se sabe están involucrados en la apoptosis, o muerte celular programada. La apoptosis elimina las células innecesarias durante el desarrollo y el crecimiento, y protege a los organismos matando las células defectuosas. Los defectos en la apoptosis pueden ser dañinos –dado que llevan a una mayor supervivencia celular y al posible crecimiento incontrolado característico del cáncer–.

Los genes Bcl-X y caspasa-9 pueden producir dos proteínas distintas mediante maduración por corte y empalme alternativa. Para cada gen, una versión evita la muerte celular, mientras que la otra versión la promueve. Kornblihtt y Muñoz encontraron que, en ambos casos, la radiación UV activaba la producción de la proteína que promueve la muerte celular. “Este descubrimiento fue realmente increíble”, dice Kornblihtt.

Entonces, los investigadores repitieron los experimentos en células a las que les faltaba una proteína clave llamada p53. Normalmente, p53 activa la cascada de eventos que llevan a la apoptosis en respuesta al daño celular. Pero incluso en las células que carecen de p53, la radiación UV aún causa apoptosis, junto con la ayuda de Bcl-X y caspasa 9. “Demostramos que los mecanismos de muerte celular que encontramos son independientes de p53”, dice Kornblihtt. “Ese es un descubrimiento importante porque p53 es generalmente necesaria para causar apoptosis”.

Para descubrir cómo el daño por UV induce la muerte celular, Kornblihtt recurrió a su trabajo previo en el que estudió la maduración por corte y empalme alternativa, específicamente una enzima clave llamada polimerasa II. La polimerasa II es como una máquina fotocopidora de la célula. Lee el ADN y después hace copias de ARNm, que luego se procesan para hacer proteínas. Kornblihtt había demostrado previamente que la velocidad en la que la polimerasa II se mueve a lo largo de un filamento de ADN determina si se lleva a cabo la maduración por corte y empalme alternativa del ARNm.

Si se mueve rápidamente, la enzima saltará sobre algunos segmentos de ADN. Pero si se mueve lentamente, incluirá a esos segmentos, llevando a la maduración por corte y empalme alternativa.

Kornblihtt y sus colegas buscaron si había algún obstáculo en las células dañadas por UV-C que pudiera enlentecer la polimerasa II –y de tal modo inducir maduración por corte y empalme alternativa–. Marcaron con fluorescencia el ARN mensajero recién formado para medir la velocidad de la polimerasa II, y encontraron que la enzima se enlentecía en respuesta a la radiación UV. Esta disminución en la velocidad producía formas alternativas de Bcl-X y de caspasa 9 que luego hacían que las células cometieran suicidio.

El grupo ahora planea repetir los experimentos con UV-A y UV-B, que tienen menos energía que UV-C pero que causan más comúnmente daño celular en la piel de las personas. Kornblihtt también desea descubrir la forma en la que UV-C hace que la polimerasa II se enlentezca. “Es claro que la radiación UV afecta indirectamente la velocidad de la polimerasa II”, dice Kornblihtt. “Aunque todavía no sabemos exactamente la forma en la que esto sucede”.