

27 DE ABRIL DE 2001

## Se identifican las moléculas de las “puertas de la muerte”

Unos investigadores han identificado dos componentes claves de lo que se cree son las “puertas de la muerte”, que están presentes en las membranas de las mitocondrias celulares. Se cree que cuando la mitocondria recibe señales de muerte celular, estas proteínas de la puerta forman poros en las membranas mitocondriales, lo que permite que las moléculas pasen a la célula, generando una cascada de reacciones bioquímicas que causan la muerte celular.

La muerte celular programada, también llamada apoptosis, elimina las células innecesarias durante el desarrollo y el crecimiento. También protege a los organismos matando a las células defectuosas. Los defectos en la apoptosis pueden ser dañinos por ejemplo, los defectos extienden la supervivencia celular, lo que puede permitir que células cancerosas proliferen. Inversamente, fallas en la apoptosis también pueden acelerar el índice de muerte celular, y contribuir a enfermedades neurodegenerativas, trastornos como inmunodeficiencia e infertilidad. El descubrimiento de estas puertas moleculares podría proporcionar nuevos blancos moleculares de ataque para mejorar la terapia de una amplia gama de trastornos, dicen los investigadores.

---

**"Estos estudios demuestran que BAX y BAK  
son la puerta obligada por la que claramente  
comienza el proceso de apoptosis."**

— **Stanley J. Korsmeyer**

---

En un artículo publicado el 27 de abril de 2001, de la revista *Science*, investigadores conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Stanley J. Korsmeyer, mostraron por primera vez que dos proteínas proapoptóticas, llamadas BAX y BAK, constituyen los factores críticos de iniciación que desencadenan el proceso apoptótico en la mitocondria.

Según Korsmeyer y sus colegas del Instituto para el Cáncer Dana-Farber, en la Facultad de Medicina de Harvard, una proteína de control llamada tBID activa a BAX y BAK para que formen los poros en la membrana de la célula, los que permiten que el citocromo c entre en la célula. Esta afluencia del citocromo c desencadena la cascada bioquímica de la muerte.

“Un trabajo anterior reveló que las células contenían una molécula antimuerte, BCL-2”, dijo Korsmeyer. “Pero luego comenzamos a encontrar ‘mellizos malvados’ como tBID moléculas promueve que son miembros muy relacionados de la familia BCL-2”. El descubrimiento de estas moléculas llevó a Korsmeyer y a sus colegas a proponer el modelo de apoptosis “reóstato”, en el cual un equilibrio de moléculas pro y antiapoptóticas determina si una célula vive o muere en respuesta a diferentes tipos de estrés. Los investigadores también encontraron que el exceso de BAX y BAK inducía suicidio celular si una célula estaba estresada por productos químicos u otras señales inductoras de apoptosis.

“Sabíamos que en etapas más anteriores, BID tenía que ser activada por receptores conocidos de la muerte presentes en la superficie de la célula. Pero entonces comenzamos a preguntarnos cómo este tBID activado, y sus moléculas primas, activaban el inicio de la apoptosis en la mitocondria. Creíamos que tenía que hacer que un evento central de iniciación liberara el citocromo c de la mitocondria. Teníamos evidencia de que tBID no podría hacerlo por sí mismo”.

En sus experimentos, Korsmeyer y sus colegas utilizaron un retrovirus para insertar tBID activado en células embrionarias de fibroblastos de ratón. En esas células, que fueron diseñadas para carecer de genes únicos para BAK o BAX, la introducción de tBID activaba la muerte celular normal.

“Entonces, nos preguntamos si eran requeridas ambas moléculas de etapas posteriores, motivo por el cual probamos células doble knock-out que carecían de BAX y BAK”, dijo Korsmeyer. “La combinación de la eliminación de ambas proteínas era extremadamente sinérgica, y estas células eran altamente resistentes a la apoptosis. Era un efecto muy impresionante”, dijo. Los científicos también encontraron que en el hígado de ratón, BAK y BAX eran requeridas para la respuesta a las señales normales de muerte.

Según Korsmeyer, estudios moleculares detallados del comportamiento de las dos proteínas sugieren que tBID activado puede activar a BAK o BAX para que modifiquen sus conformaciones dejando de ser receptores en la membrana mitocondrial para pasar a formar poros que permiten que el citocromo c, y quizás a otras moléculas relacionadas con la muerte, ingresen en la célula.

En experimentos adicionales publicados en el artículo de *Science*, los investigadores probaron si una amplia gama de señales de muerte desde el daño en el ADN hasta la radiación requerían de BAX y BAK para activar la apoptosis. Encontraron que, en efecto, las dos proteínas eran requeridas. De manera semejante, las señales estresoras provenientes del retículo endoplásmico de la célula, donde ocurre el transporte de proteínas, no pudieron activar apoptosis normal sin la presencia BAX y BAK.

“Estos estudios demuestran que BAX y BAK son la puerta obligada por la que claramente comienza el proceso de apoptosis”, concluyó Korsmeyer. Agregó que este proceso apoptótico no sólo implica la interrupción de la función celular, sino que también la de la misma mitocondria, en parte debido

a la pérdida de citocromo c de la maquinaria de producción de energía.

Dados los papeles centrales de BAX y BAK en la apoptosis, dijo Korsmeyer, “en los trastornos neurodegenerativos que involucran apoptosis acelerada, la inhibición de este paso promueve puede resultar ser terapéutica. E inversamente, en enfermedades como le cáncer, la aceleración de la activación de BAX y BAK también podría tener un potencial terapéutico”.