

10 DE MARZO DE 2006

Estudios en gusano desentierran nuevo blanco de ataque de drogas para infecciones parasitarias

Un equipo de investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) realizó un soberbio descubrimiento al sondear los laberintos bioquímicos de un humilde gusano que vive en el suelo. Su descubrimiento ha revelado un nuevo blanco de ataque para terapias con drogas que podrían ayudar a aliviar las infecciones parasitarias de gusanos que afectan a decenas de millones de personas en todo el mundo.

Los nuevos estudios, realizados por un equipo de investigación del HHMI que fue conducido por David J. Mangelsdorf, del Centro Médico de la Universidad Texas Southwestern en Dallas, se publicaron el 10 de marzo de 2006, en una publicación avanzada en Internet de la revista *Cell*. El estudio identifica a dos catalizadores hormonales que activan una vía de señalización genética que es central para el desarrollo reproductivo, el largo de vida y, en gusanos, un estado de inactividad que imita a la hibernación.

"Los resultados del nuevo estudio son de interés para los biólogos porque sugieren una paridad evolutiva entre los nemátodos y los seres humanos que no se sospechaba completamente."

— **David J. Mangelsdorf**

Durante la realización del descubrimiento, confirmamos lo que nos decía la genética, dijo Mangelsdorf, quien explicó que ya se conocía el gen y su función en el desarrollo reproductivo.

Sin embargo, lo que no se conocía era el agente químico o los agentes químicos que, en respuesta a las señales del ambiente, activan o desactivan al gen. Mangelsdorf y sus colegas han encontrado ese interruptor mediante la identificación de dos hormonas que modulan a ese gen.

El descubrimiento es notable, según Mangelsdorf, porque revela a jugadores hormonales claves en un proceso en invertebrados que se refleja en seres

humanos. Estos resultados sugieren que este proceso biológico se forjó en los albores de la historia evolutiva y que es compartido por todos los animales. Su resultado práctico, sin embargo, es la identificación de nuevos blancos de ataque para drogas que podrían interrumpir el desarrollo de parásitos que afectan la salud humana (tales como el anquilostoma), sobre todo en el mundo en desarrollo, y la agricultura.

Si se inhibe esta vía, se puede evitar que (el animal) entre en su ciclo reproductivo, explicó Mangelsdorf. Significa que existe la posibilidad de diseñar drogas nuevas que ataquen a los parásitos.

Mangelsdorf y sus colegas utilizaron el modelo genético, *Caenorhabditis elegans*, gusano redondo que vive en el suelo y que es un caballito de batalla de la investigación biomédica. Como otros gusanos, los *C. elegans* responde a señales ambientales. Por ejemplo, cuando hay poco alimento o cuando otras condiciones tales como atestamiento no favorecen el éxito reproductivo, el gusano pasa a un estado de inactividad que evita que se convierta en un adulto sexualmente maduro.

Aunque los científicos sospechaban que las hormonas podrían tener una función en la regulación de este comportamiento, no se había encontrado ninguna hormona en *C. elegans*. Ahora, el grupo de Mangelsdorf ha encontrado dos, las cuales modulan la actividad del gen a través de un receptor nuclear conocido como DAF-12.

Los receptores nucleares son proteínas que residen dentro de las células. Dependen de mensajeros químicos conocidos como ligandos, que entran en la célula, se acoplan a los receptores nucleares e inician una cadena de reacciones químicas.

En el caso de *C. elegans*, cuando el animal larval se enfrenta a una escasez de alimento o a un ambiente atestado, puede entrar a un estado conocido como diapausa larval en respuesta a una señal química. En ese estado, se detiene el desarrollo y el gusano no come ni se reproduce, y los efectos del envejecimiento se retrasan. Cuando las condiciones mejoran, el mismo proceso de señalización química puede hacer que el gusano vuelva a alimentarse y desarrolle madurez sexual.

Cada receptor es como una cerradura que tiene una especificidad única para una llave (hormonal), dijo Mangelsdorf. La llave puede activar un programa que permite que un animal haga muchas cosas diferentes. Una de esas cosas es lo que permite que el animal se convierta en un adulto reproductivo.

El saber que las hormonas desempeñan una función central en el proceso y conocer la identidad de esas hormonas podría permitir el desarrollo de drogas nuevas que puedan interferir con la maduración del gusano.

Tal conocimiento puede ser aprovechado para tratar infecciones parasitarias tales como la causada por el anquilostoma. El anquilostoma es un parásito intestinal que afecta a mil millones de personas, sobre todo en regiones tropicales o subtropicales del mundo. Causa diarrea y cólicos suaves, pero la

infección severa puede causar problemas serios en los recién nacidos, los niños, las mujeres embarazadas y los desnutridos.

Se necesitan drogas nuevas para tratar el anquilostoma y otras afecciones parasitarias, dijo Mangelsdorf, y los resultados de su grupo podrían ayudar a acelerar el proceso. Por ejemplo, los medicamentos que atacan receptores nucleares pueden ser administrados de forma oral. La facilidad de administración disminuye el costo de desarrollo de drogas y hace que el tratamiento sea más fácil, especialmente en el mundo en desarrollo donde la asistencia sanitaria tiene mucha demanda.

Es mucho más fácil desarrollar drogas que se ingieran oralmente, explicó Mangelsdorf. Hay muchas drogas, como los contraceptivos, que están dirigidas a los receptores nucleares.

Los resultados del nuevo estudio son de interés para los biólogos porque sugieren una paridad evolutiva entre los nemátodos y los seres humanos que no se sospechaba completamente, dijo Mangelsdorf. La hormona señala en distintos tejidos para mediar su efecto. Eso es notablemente similar a lo que sucede en animales, incluyendo los seres humanos. La vía está conservada.

Entre los coautores del artículo de *Cell* se encuentran Daniel L. Motola, Carolyn L. Cummins, Kamallesh K. Sharma, Tingting Li y Richard J. Auchus, todos del Centro Médico de la Universidad Texas Southwestern en Dallas. Otros coautores incluyen a Veerle Rottiers y Adam Antebi de la Facultad de Medicina Baylor; y Yong Li, Kelly Suino-Powell y H. Eric Xu del Instituto de Investigación Van Andel en Grand Rapids, Mich.