

07 DE JULIO DE 2000

## Estudios en moscas relacionan a tres genes con el crecimiento epitelial maligno

Investigadores en el Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en la Facultad de Medicina de Harvard han descubierto que tres genes de la mosca de la fruta, que presentan contrapartes cercanas en células humanas, son parte de la maquinaria que gobierna el crecimiento y la ordenada disposición de las células epiteliales. En seres humanos, la pérdida de tal orden es un rasgo distintivo de tumores malignos e invasivos de la piel, del pecho, del colon y de otros tejidos.

Dado que las funciones de las contrapartes humanas de los genes de la mosca siguen siendo desconocidas, los investigadores suponen que la exploración de los genes humanos podría llevar a una comprensión importante sobre cómo surgen los tumores en las células epiteliales.

En un artículo en el número del 7 de julio de 2000, de la revista *Science*, el investigador del HHMI, Norbert Perrimon y sus colegas en la Facultad de Medicina de Harvard, David Bilder y Min Li informan que los genes de *Drosophila*, *Garabato* (*Scrib*, por sus siglas en inglés), *Lava gigante letal* (*Lgl*, por sus siglas en inglés) y *Discos grandes* (*Dlg*, por sus siglas en inglés), parecen ser parte de una vía genética que hace que las células epiteliales crezcan ordenadamente formando láminas de una sola capa de células. En seres humanos, las células epiteliales se encuentran en una diversidad de tejidos, como los que componen la piel, el pecho y los intestinos.

En estudios anteriores, Perrimon y sus colegas descubrieron que una mutación genética produjo orificios en la cubierta externa, o cutícula, de los embriones de la mosca. Llamaron al gen *Garabato* porque parecía que la cutícula había sido garabateada por un niño. Al examinar más detenidamente, los investigadores encontraron que las células epiteliales que conforman la cutícula habían perdido su organización en láminas y su polaridad, término utilizado para describir la orientación global de una célula. En las células epiteliales, la polaridad se establece durante el desarrollo y determina qué superficies de las células miran hacia fuera y cuales miran hacia el interior.

"Una vez que demostramos que *Scrib* era requerida para las superficies de los epitelios embrionarios, pasamos a observar su función en los otros epitelios

de la mosca", dijo David Bilder, becario postdoctoral en el laboratorio de Perrimon y primer autor del artículo de *Science*. "Cuando hicimos mutaciones en las células foliculares-un segundo tipo de epitelio-vimos defectos muy similares a los observados en los epitelios embrionarios", dijo.

"Sorprendentemente, cuando los investigadores observaron un tercer tipo de epitelio, el disco imaginal, encontraron que el epitelio no sólo estaba interrumpido sino que las células del interior de este tejido habían sobrecrecido masivamente. "Los epitelios mutantes se habían vuelto sólidos, como masas tumorales de células sobrecrecidas", dijo Bilder. "La pérdida de la arquitectura celular en los discos imaginales-que normalmente son estructuras planas como discos-transformó a los discos en una masa celular e hizo que las células proliferaran excesivamente".

Con estos indicios de que *Scrib* desempeñaba una función clave en la organización epitelial, los investigadores comenzaron una búsqueda para otros genes con una función similar. Perrimon y sus colegas encontraron dos genes, *Lgl* y *Dlg*, que mostraban efectos sobre la organización de los epitelios embrionarios y foliculares de moscas, de la misma manera que lo hacía *Scrib*. A pesar de que "*Lgl* y *Dlg* han sido estudiadas por décadas porque hacen que las células del disco imaginal proliferen excesivamente", dijo Bilder, "no se comprende muy bien cómo la pérdida de su función produce la proliferación excesiva que se observa".

Cautivados por las funciones similares de los tres genes en la arquitectura epitelial, los investigadores intentaron determinar si eran componentes de la misma vía regulatoria. Utilizaron una metodología llamada interacción génica, para reducir levemente los niveles de dos de los genes al mismo tiempo. Si los dos genes no tuvieran nada que ver el uno con el otro, la mosca no sería afectada substancialmente. Pero si los genes fueran parte de la misma vía, una mayor mutación de la vía exacerbaría el efecto. "Es como si en un automóvil uno tiene poca batería y un caño de escape dañado, el coche todavía funciona muy bien porque el motor y el caño de escape no son parte del mismo sistema", dijo Bilder. "Pero si se tiene poca batería y las bujías débiles, el automóvil no arrancará porque hay dos malfuncionamientos en el sistema eléctrico, la vía que gobierna la ignición. Estas pruebas demostraron que los tres genes actúan conjuntamente para hacer que las células epiteliales crezcan normalmente.

Para comenzar a entender cómo las proteínas producidas por los tres genes pueden trabajar conjuntamente, los investigadores exploraron en qué lugar de la célula se concentraban las proteínas. Estos estudios-que comprenden la mutación de los genes y la observación de los efectos sobre la localización de las proteínas-indican que las proteínas *Scrib* y *Dlg* pueden actuar conjuntamente en la membrana de la célula para reclutar a la proteína *Lgl* del citoplasma. Actualmente, Perrimon y Bilder están explorando estos mecanismos más detalladamente.

A pesar de que los genes de la mosca sí tienen parientes cercanos humanos, probablemente sea mucho más complicado entender la función de los genes

humanos que la función de los de moscas, dijo Bilder. "La mayoría de las proteínas de la mosca tienen múltiples homólogos humanos, a menudo con redundancia funcional", dijo. "De esta manera, a pesar de que estos genes tienen efectos muy dramáticos cuando están mutados en moscas, tales efectos podrían ser más sutiles en seres humanos".

Bilder hizo notar que la simplicidad relativa de los genes de la mosca y de sus efectos pueden ofrecer enseñanzas útiles para la aplicación en seres humanos. "Los tumores de *Drosophila* no son de ninguna manera idénticos a los tumores humanos", enfatizó. "No obstante, los tumores de la mosca comparten un número notable de características con los tumores malignos humanos, como proliferación excesiva, pérdida de la arquitectura celular, deficiencia para responder a las señales para diferenciarse y capacidad de invadir otros órganos". Los investigadores esperan que sus estudios en moscas ayuden a los científicos y a los clínicos que estudian el cáncer humano.