

24 DE MARZO DE 00

Cómo provoca la muerte un criminal hormonal

Intricados experimentos en tejidos larvales de la mosca de la fruta nos han permitido tener una idea sobre cómo una hormona acciona la muerte celular programada, que ocurre cuando los tejidos inmaduros son cercenados para darle lugar a los órganos adultos.

Los experimentos, que fueron diseñados y realizados por los investigadores en el Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), en la Universidad de Utah y en el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), muestran cómo las señales generadas por la hormona de insecto ecdisona, orquestan la muerte celular programada, un proceso que ocurre en todos los animales.

El grupo de investigación incluyó al investigador del HHMI Carl Thummel y a Changan Jiang, en la Universidad de Utah, y al investigador Hermann Steller del HHMI en el MIT, y a Anne-Francoise Lamblin, quien estaba antes en el MIT y que ahora se encuentra en los Institutos Nacionales de la Salud.

En el número del 24 de marzo de 2000, de la revista *Molecular Cell*, los científicos informan que la ecdisona inicia una cascada de señales bioquímicas que controla a los genes que destruyen tejidos de la glándula salival, cuando la larva de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, comienza su metamorfosis a adulto.

"El estudio del proceso de la muerte celular programada durante el desarrollo es casi imposible en la mayoría de los animales, porque las células que son afectadas están esparcidas por todo el organismo", dijo Thummel. "Sin embargo, a medida que las moscas de la fruta se desarrollan, órganos larvales enteros experimentan una dramática muerte celular en masa y a una velocidad increíble, para darle lugar a los tejidos adultos. Al usar un sistema modelo en el cual la muerte celular es tan fácilmente perceptible, podemos ver cómo una hormona desencadena este proceso, que se cree que es similar en todo el reino animal".

Los investigadores estudiaron la muerte celular en glándulas salivales de la *Drosophila* porque contienen cromosomas grandes que forman "protuberancias" fácilmente observables cuando se activan los genes. Estas protuberancias permiten que los científicos liguen la actividad del gen a los

procesos biológicos. "Podemos seguir fácilmente la vía entre la hormona activadora y la activación transcripcional de los genes dianas que matan a las células", dijo Thummel.

Los experimentos revelaron los componentes claves de una "cascada mortal" de señales bioquímicas que es iniciada por la ecdisona al conectarse con su receptor. Una vez que se activa este receptor, se reprime el gen inhibidor de la muerte *diap2* y se activan los genes activadores de la muerte *reaper* y *hid*.

"Básicamente completamos los espacios en blanco entre el receptor de la ecdisona y los genes de la muerte que habíamos caracterizado en un trabajo previo", dijo Thummel.

Sin embargo, fue bastante extraño para los científicos encontrar que una explosión enigmática de la expresión protectora de *diap2*, ocurría justo antes de que *reaper* y *hid* fueran activados.

"Esta explosión de actividad apoya a los modelos en los que *diap2*, normalmente, detiene la respuesta mortal", dijo Thummel. "No obstante, todavía no sabemos por qué a la glándula salival, en realidad, le importa tener sólo un par de horas más para vivir".

"Sabemos que el pulso de la ecdisona induce a muchos genes en la glándula, y es posible que la explosión de actividad de *diap2*, justo antes de la muerte de la glándula, preserve una función final e importante, que se está tratando de preservar".

Una sorpresa agradable, dijo Thummel, fue que las vías parecían ser relativamente simples. "Encontramos, inesperadamente, que el receptor de la hormona regula directamente la transcripción del gen *reaper*", dijo Thummel. "Es una vía bastante trivial. No podríamos pedir un circuito más simple".

Los investigadores todavía se enfrentan al problema, mucho más complicado, de intentar comprender por qué los pulsos de ecdisona que ocurren durante la metamorfosis, tienen diversos efectos dependiendo del estadio de desarrollo de la mosca.

"Tal especificidad en etapas nos dice, inmediatamente, que el proceso no puede ser tan simple", dijo Thummel. "Debe haber otros componentes en esta jerarquía que no hemos encontrado todavía".

Los investigadores creen que sus resultados en las moscas de la fruta pueden conducir a una comprensión más profunda de los programas de muerte celular en mamíferos, porque la inserción en células mamíferas, de ya sea el gen *reaper* o del gen *hid* desencadena la apoptosis, exactamente como si el interruptor hubiera sido lanzado por un gen mamífero de la apoptosis.

"Probablemente será muy difícil encontrar los genes de mamíferos, ya que tienen regiones muy cortas de homología", dijo Thummel. "Sin embargo, hasta ahora sabemos que muchos componentes de la vía vertebrada de la muerte celular, tienen homólogos en las moscas. Y con la publicación de la secuencia completa del genoma de *Drosophila*, pronto llegarán a esclarecerse muchos otros aspectos de esta crítica vía".