

06 DE JUNIO DE 05

Se descubre interruptor genético de la maduración

Gracias a su trabajo con moscas de la fruta, unos investigadores han descubierto un interruptor genético que parece controlar un conjunto de procesos intrincados que se requieren para que una mosca madure formando una mosca móvil y sexualmente activa a partir de una larva tipo babosa. Los investigadores dijeron que su descubrimiento en la mosca *Drosophila* podría proporcionar pistas sobre la forma en la que ocurre la maduración sexual en animales superiores, incluyendo los seres humanos.

Los investigadores, conducidos por Carl S. Thummel, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en la Facultad de Medicina de la Universidad de Utah, publicaron sus resultados en el número del 3 de junio de 2005, de la revista *Cell*. Thummel y sus colegas de Utah, Kirst King-Jones and Geanette Lam realizaron el estudio en colaboración con el coautor Jean-Philippe Charles, de la Universidad de Bourgogne en Francia.

El interruptor genético de maduración identificado por los investigadores, llamado *DHR4*, es un miembro de una familia de genes que codifican proteínas llamadas receptores nucleares. Cada uno de estos receptores, activados por hormonas, controla una gran cantidad de genes, dándoles una función crítica en la coordinación de procesos corporales complejos.

"Parte del objetivo de estudiar la maduración de *Drosophila* es utilizar un organismo modelo simple para abordar los interrogantes principales sobre la forma en la que se regula y sincroniza la maduración."

- Carl S. Thummel

Thummel y sus colegas comenzaron a estudiar a *DHR4* debido a su patrón de actividad en la mosca en desarrollo y en otros insectos. "No se sabía prácticamente nada sobre *DHR4*, pero lo encontrábamos intrigante porque se expresa transitoriamente durante la etapa más temprana de la metamorfosis",

dijo. *DHR4* también cautivó el interés de los científicos porque el gen produce un receptor nuclear que se denomina “huérfano”, dado que no se conoce su hormona activadora.

Para discernir la función de *DHR4*, los investigadores anularon al gen de dos formas distintas. El coautor Charles creó una forma mutante de la mosca que carecía completamente de un gen funcional. Y Thummel y sus colegas utilizaron una técnica llamada interferencia de ARN que les permitió inactivar selectivamente el gen *DHR4* en distintas etapas del crecimiento de la mosca.

Analizando los efectos de estos dos tipos de inactivación genética, los investigadores desmenuzaron dos funciones distintas de *DHR4* en la maduración. Encontraron que un efecto de la pérdida de *DHR4* era que las larvas de moscas mutantes dejaban de comer demasiado temprano durante el desarrollo, iniciando comportamientos que llevaban a la formación temprana de la crisálida. Estas crisálidas se desarrollaban en moscas adultas más pequeñas y livianas. “Estas mutantes comen y crecen normalmente hasta su última etapa larval”, dijo Thummel, “momento en el que dejan de comer prematuramente y comienzan la metamorfosis antes de lo debido”.

Los investigadores también encontraron que moscas deficientes en *DHR4* mostraban defectos en el proceso de la metamorfosis misma. Estos defectos involucraron al “circuito” de desarrollo controlado por la hormona esteroide ecdisona que es clave para el insecto, dado que es una organizadora importante de los procesos biológicos que tienen lugar durante todo el desarrollo de una mosca y es una reguladora crítica de la metamorfosis.

“El descubrimiento de la función de *DHR4* en la represión de la cascada genética activada por la ecdisona fue muy gratificante, porque era la pieza que faltaba de un importante rompecabezas”, dijo Thummel. “En el campo de las moscas, el trabajo de muchos laboratorios ha producido un modelo elegante y detallado de la maquinaria de desarrollo activada por la ecdisona. Sin embargo, faltaba una pieza, que hemos estado buscando por muchos años -la forma en la que se reprime la respuesta más temprana a la ecdisona-.

“Estos genes se activan y desactivan muy rápido”, explicó Thummel. “Sabíamos que la ecdisona los activaba, pero no sabíamos qué los desactivaba. Ahora sabemos que *DHR4* es uno de los componentes críticos que se requieren para suprimir esa respuesta, de modo que el desarrollo apropiado pueda continuar”.

Según Thummel, la comprensión de la maquinaria de maduración en moscas de la fruta podría llevar a pistas importantes sobre la forma en la que el proceso funciona en animales superiores, incluyendo los seres humanos. “Todos sabemos que las hormonas esteroideas son requeridas en la pubertad y en la adolescencia de los seres humanos”, dijo. “Pero realmente no comprendemos bien los blancos de ataque de los receptores de las hormonas

y cómo controlan los innumerables cambios en los que consiste la maduración sexual de los seres humanos. Parte del objetivo de estudiar la maduración de *Drosophila* es utilizar un organismo modelo simple para abordar los interrogantes principales sobre la forma en la que se regula y sincroniza la maduración”.

“El estudio de los detalles de otras vías de señalización en *Drosophila* nos ha dado pistas directas sobre lo que sucede en organismos vertebrados, incluyendo los humanos. Por esto también, esperamos que el estudio de estas vías de señalización de esteroides involucradas en la maduración de la mosca nos den pistas sobre la forma en la que los esteroides controlan la maduración humana”.

Estudios adicionales de este laboratorio se concentrarán en la comprensión del activador molecular de *DHR4*, dijo Thummel. Además, dijo, los investigadores intentarán mapear los controles de las vías reguladoras de *DHR4* y los tejidos en los que funcionan esas vías.

“Este artículo sólo proporciona una pista superficial e inicial sobre el importante proceso de sincronización de la maduración”, dijo Thummel. “Ahora deseamos llegar al fondo de esta historia, para descubrir el circuito molecular que subyace a este paso crítico del ciclo vital”.