

## El Nobel de Medicina premia la investigación en genética

J. A. Martínez Pérez

Director de la revista Semergen. Centro de Salud Guadalajara-Sur. Guadalajara.

El Instituto Karolinska ha reconocido la importancia de las investigaciones sobre regulación genética en el desarrollo de los órganos y la muerte celular programada (apoptosis) que llevan realizando desde principios de 1960, Sydney Brenner, John Sulston y Robert Horvitz. Sus trabajos, desarrollados sobre el nematodo *Caenorhabditis elegans*, han servido para identificar los genes clave en la regulación de la organogénesis y la apoptosis y han demostrado que existen genes con funciones similares en especies más evolucionadas, incluida la humana.

En condiciones normales, el número de células de un organismo está regulado por un balance entre la proliferación, la diferenciación y la muerte celular. Sin embargo el equilibrio entre la proliferación y la muerte de una población celular puede estar alterado por un aumento o una disminución de uno de estos procesos. En particular, cuando la muerte celular ocurre en menor medida de lo normal, se observan alteraciones que conllevan la acumulación de células. De igual forma, un aumento de la muerte celular podría ser responsable de la pérdida de células. A este respecto, la muerte celular se ha considerado como un mecanismo relevante que contribuye a la regulación de la vida.

La muerte celular que ocurre naturalmente como parte del funcionamiento normal de un tejido u órgano se define como "muerte celular programada", para distinguirla de la muerte accidental debido a daño o toxicidad. Cuando una célula detecta que su ambiente o estado físico ha sido comprometido, desarrolla un proceso de suicidio usando una maquinaria molecular de muerte celular. Este proceso puede ser detenido en varios puntos, de modo que existen moléculas desencadenantes y moléculas que detienen la apoptosis, ocurriendo estos fenómenos por diferentes vías de señalización.

Los premiados en sus trabajos han estudiado la división celular y la diferenciación desde el óvulo fecundado hasta la edad adulta. Comprobaron que el huevo fertilizado su-

fre una serie de divisiones que llevan a la diferenciación celular y a la especialización, dando lugar a un organismo adulto, y que estas divisiones celulares y diferenciaciones son idénticas en todos los individuos posibilitando la construcción de un linaje celular.

También se dieron cuenta de que la apoptosis era necesaria para el desarrollo embrionario y que se trataba de un proceso natural destinado a eliminar células superfluas o agotadas. En este período embrionario la apoptosis está implicada en procesos tales como la separación de dígitos, especialización del sistema inmune, diferenciación sexual, recambio de tejidos, metamorfosis y atrofia. En el sencillo organismo de *C. elegans*, los tres autores demostraron que 131 de sus 1.090 células morían durante el proceso de desarrollo, y que esta muerte celular natural estaba controlada por un grupo muy concreto de genes.

Fue Sydney Brenner el que dio el primer paso en esta línea de investigación. A principios de la década de los sesenta, este investigador se planteó la necesidad de utilizar un modelo multicelular simple, genéticamente modificable, que permitiese comprender mejor el proceso de diferenciación celular y el desarrollo de los órganos. Eligió *C. elegans* debido a que su tiempo de formación corto y su transparencia posibilitaban seguir la división celular del mismo directamente al microscopio.

En 1974 demostró que en el genoma de este nematodo se podían inducir mutaciones por medio del compuesto EMS (etil metano sulfonato) y que las mismas se asociaban a determinados genes y producían diferentes efectos en el desarrollo humano. De esta manera sentó las bases para trabajos posteriores.

John Sulston amplió el trabajo de Brenner y desarrolló técnicas para estudiar todas las divisiones celulares en el nematodo, desde el huevo fertilizado hasta las 959 células que integran el organismo del adulto. En 1976 demostró que la línea celular es invariable, es decir, cada nematodo sigue exactamente el mismo programa de división y diferenciación celular. Logró identificar las primeras mutaciones en los genes que participan en la apoptosis, entre ellos el *nuc-1*.

Por su parte, Robert Horvitz demostró que existía un programa genético que controlaba la muerte genética. En 1986 identificó los dos primeros "genes de la muerte" (el

Correspondencia:  
J. A. Martínez Pérez.  
Centro de Salud "Guadalajara-Sur".  
C/ Del Ferial, 31.  
19002 Guadalajara.

*ced-3* y *ced-4*), evidenciando que su presencia era imprescindible para que tuviera lugar la muerte celular. Más tarde verificó que otro gen, el *ced-9*, protegía de la muerte celular al interactuar con el *ced-4* y el *ced-3*. También halló otros genes cuya función era dirigir la eliminación de la célula muerta.

Estos hallazgos tienen un gran valor para la investigación médica y permitirán progresar en el conocimiento de la patogénesis de muchas enfermedades. La identificación de genes responsables de la muerte celular en el nematodo ha hecho posible que se hayan descubierto genes relacionados con funciones similares en seres humanos.

Distintas patologías, como el cáncer, se caracterizan por una disminución de la apoptosis, lo cual conduce a la supervivencia de células que estaban destinadas a morir. También se ha visto en endocrinología, que en enfermedades autoinmunes como la enfermedad tiroidea autoinmune y la diabetes mellitus, el sistema autoinmune por sí mismo no daña el órgano en última instancia, sino que son las células dianas (células tiroideas y células beta de los islotes pancreáticos) las que se suicidan por apoptosis. Estos fenómenos también pueden ayudar a comprender el mecanismo por el que los virus y las bacterias invaden nuestras células.

Estos descubrimientos son muy importantes puesto que permiten avanzar en el diseño de nuevas estrategias terapéuticas. De hecho, cada vez más tratamientos se basan en simulaciones de programas de suicidio celular.