

Descifrando los controles del ciclo de la vida Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2001

La continuidad de la vida depende del normal desarrollo del “ciclo celular”, proceso mediante el que cada célula crece, duplica su material genético y, finalmente, distribuye equitativamente el ADN duplicado entre las dos células hijas. A su vez, ese ciclo recomienza en estas nuevas células –a veces al cabo de pocos minutos, otras de años– lo que permite la renovación del organismo, cuyo equilibrio resulta de la fabricación de muchos millones de nuevas células cada segundo.

Hasta no hace mucho, solo se describían los aspectos del ciclo celular visibles con el microscopio, fundamentalmente, las manifestaciones de la división de la célula vinculada con los movimientos de los cromosomas, es decir, el proceso que supone la distribución de la información genética. Gradualmente, se fueron caracterizando algunos detalles de los procesos bioquímicos que se producían en el período entre divisiones como, por ejemplo, la duplicación del ADN y la síntesis de las histonas que, junto con el ADN, constituyen la cromatina. Se acumuló información valiosa acerca de la fisiología celular, antes y después de duplicar su ADN en la fase sintética o S, es decir en las etapas denominadas G1 y G2 que, junto con la división (fase M), constituyen las etapas clásicas en las que se divide el ciclo.

Pero, hasta no hace mucho, el verdadero misterio seguía sin resolverse: cómo se desencadenan y regulan los distintos procesos responsables del “ballet celular” que culmina con la división. Fueron precisamente, los hallazgos de los científicos que acaban de recibir el “Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2001” – los británicos Paul Nurse y Tim Hunt y el estadounidense Leland Hartwell – quienes develaron la naturaleza íntima de los mecanismos que indican a las células qué paso dar y, sobre todo, cuándo es el momento apropiado para hacerlo.

En esta pesquisa, desarrollada durante décadas, fueron numerosos los organismos utilizados para investigar los procesos mencionados. Levaduras, ranas, erizos de mar, células humanas, han aportado información invaluable en el esfuerzo por descifrar el enigma que se esconde detrás de un proceso que, como se ha dicho, resulta clave para la vida. Es conocido el hecho de que la alteración de algunos de estos mecanismos de control, transforma a las células en cancerosas al multiplicarse desordenadamente.

El hallazgo central consistió en establecer que este sistema de control está basado en la actividad concertada de una compleja familia de proteínas. Tal vez uno de los rasgos más impresionantes de estos mecanismos es que, aun cuando aparecieron por primera vez hace más de mil millones de años, se han conservado casi idénticos durante el proceso evolutivo. Los estudios realizados han permitido comprobar que muchos de ellos funcionan perfectamente cuando se transfieren las proteínas o sus genes, por ejemplo, de una célula humana a una levadura y viceversa, lo que ha permitido adquirir una concepción unificada acerca del modo en que las células, todas las células, regulan su proceso de crecimiento y división.

Alguno de los científicos premiados ha recurrido con fines didácticos, a la comparación del ciclo celular con un lavarropas automático. La función de este aparato es incorporar agua y detergente, mezclarlos, lavar la ropa, enjuagarla y secarla por centrifugado. Estos procesos pueden ser asimilados a la duplicación de la información genética, la división de las células, etc. En ambos casos, un control

central pone en marcha cada proceso, siguiendo una secuencia específica. Aunque ese control podría operar como un reloj, asignando un tiempo fijo para cada etapa, tanto el lavarropas como el ciclo celular están regulados, en ciertos puntos críticos, por información que proviene de los mismos procesos que se están desarrollando. Por ejemplo, la presencia de agua en la batea, detectada por sensores apropiados, indica que la etapa anterior no ha concluido, lo que impide que el proceso continúe en condiciones que no son las adecuadas. De no contarse con esa información, el retraso o la interrupción en cualquiera de las fases podría conducir a un desastre.

Utilizando la levadura de la cerveza, *Saccharomyces cerevisiae*, como modelo experimental, Leland Hartwell, que dirige actualmente el *Fred Hutchinson Cancer Research Center* en Seattle, EE.UU., descubrió a fines de la década de 1960 la existencia de esos mecanismos genéticos cuya operación pone en marcha o detiene determinados procesos del ciclo celular en los que denominó "puestos de control". Por ejemplo, si se irradia la célula, lesionando al ADN, el ciclo se detiene para permitir su reparación antes de reanudarse. Durante sus estudios, Hartwell descubrió más de 100 genes que intervienen en la coordinación del ciclo celular. Uno de esos genes, el CD28 al que denominó "start", es el que pone en marcha ese ciclo, indicando a la célula que comience el crecimiento.

A mediados de la década de 1970, el británico Sir Paul Nurse, hoy director general del *Imperial Cancer Research Fund* en Londres, Inglaterra, utilizando una levadura menos conocida, la *Schizosaccharomyces pombe*, descubrió un gen, el *cdc2*, que resulta esencial para controlar una fase de la división celular. Resultó ser el mismo gen CD28 que había sido encontrado por Hartwell en la otra levadura que estudiaba. En el hombre se logró identificar este gen en 1987, al demostrarse que era capaz de "curar" la deficiencia del *cdc2* en la levadura cuando se lo inyectaba en estas células. Paul Nurse describe así ese momento: "Cuando comparamos los genes, no podíamos creer que fuese real porque eran idénticos, lo que significaba que el mismo gen controla la división en todas las células, desde la levadura hasta las del hombre". Estos genes codifican la formación de ciertas proteínas enzimáticas (proteína-quinasas o *cyclin dependent kinases*, CDKs), de las que se han descrito alrededor de media docena en células humanas, que constituyen los verdaderos "motores" que, actuando sobre otras proteínas de la células, ponen en marcha o bloquean los diferentes procesos vinculados con el ciclo celular.

A comienzos de la década de 1980, trabajando en el erizo de mar *Arbacia punctulata*, Tim Hunt, también del *Imperial Cancer Research Fund*, descubrió junto con un grupo de estudiantes en un curso de verano en el Instituto Oceanográfico de Woods Hole, en los EE.UU., otra familia de proteínas, las ciclinas. Actuando como la caja de cambios, ellas regulan la función de los "motores" enzimáticos caracterizados por Nurse. Hasta el momento se han descubierto alrededor de 10 tipos de ciclinas en humanos, que se transmiten de generación en generación. Estas proteínas se sintetizan y se destruyen de un modo oscilatorio durante el ciclo celular, activando así selectivamente a las CDKs. El análisis de estas variaciones cíclicas en la actividad de las ciclinas, de las que deriva su nombre, ha permitido elaborar un cuadro muy completo del modo en el que operan los sofisticados mecanismos de control del ciclo celular. Un espléndido análisis de la evolución operada en este campo y de sus perspectivas futuras, puede encontrarse en los recientes artículos de Paul Nurse *The incredible life and times of biological cells*¹ y *A long twentieth century of the cell cycle and beyond*².

Como ya es habitual en la historia del Nobel, en esta circunstancia también se ha señalado la postergación de Yoshio Masui. Este científico japonés, que trabajó durante muchos años en Canadá, descubrió en 1971 junto con L. Dennis Smith, que cuando se transfiere citoplasma de ovocitos de rana activados a ovocitos detenidos en meiosis, éstos comienzan a dividirse. Esto indicaba que alguna sustancia era responsable de desencadenar la división, molécula hipotética que se denominó "factor de

promoción de la maduración" (MPF). Durante los años siguientes se intentó infructuosamente identificar su naturaleza química. Fue recién a fines de la década de 1980, cuando se descubrió que el heterodímero CDK/ciclina era, en realidad, el MPF de Masui. Al conocer el otorgamiento del premio, éste señaló que quienes lo habían recibido lo merecían, pero recordó que "hay que tener presente que el papel funcional de estas moléculas no hubiera sido aclarado sin el trabajo previo sobre el MPF".

Resulta evidente que estos hallazgos tienen una enorme implicancia para la biología, puesto que el ciclo celular asegura la continuidad de la vida. Como este proceso está directamente vinculado con el mecanismo anormal de reproducción celular que caracteriza al cáncer, la identificación y mejor caracterización tanto de las enzimas participantes y de sus reguladores así como de los "puestos de control" claves en este complejo proceso, brindarán nuevas posibilidades para la intervención terapéutica. Desde hace varios años, la importancia de sus hallazgos ha valido a los científicos ahora premiados con el Nobel, un amplio reconocimiento de la comunidad académica.

Hace poco, la periodista de *Scientific American*, Julia Karow entrevistó largamente a Paul Nurse. En un pasaje del interesante encuentro, le preguntó: "En 1998 usted recibió (junto con Hartwell y Masui) el Premio Lasker, considerado el 'Premio Nobel de los EE.UU.', ¿piensa que alguna vez recibirá el Nobel?" Nurse respondió: "¡Oh, bueno, mejor ni pensar en eso, porque me volvería loco, por supuesto! De modo que trato de no pensar...", a lo que la periodista agregó: "Mejor esperar..." Es esa espera la que acaba de concluir.

Guillermo Jaim Etcheverry

Departamento de Biología Celular e Histología,
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
e-mail: jaimet@mail.retina.ar

1. Nurse P. The incredible life and times of biological cells. *Science* 2000; 289: 1711-6.
2. A long twentieth century of the cell cycle and beyond. *Cell* 2000; 100: 71-8.

- - - -

A la larga, los idealistas en acción son los que triunfan, los "prácticos" suelen ser los que ven poco y corto; a menudo creen ser prácticos y sólo son rutinarios.

Bernado A. Houssay (1887-1971)

Revista de Economía Argentina, 1940