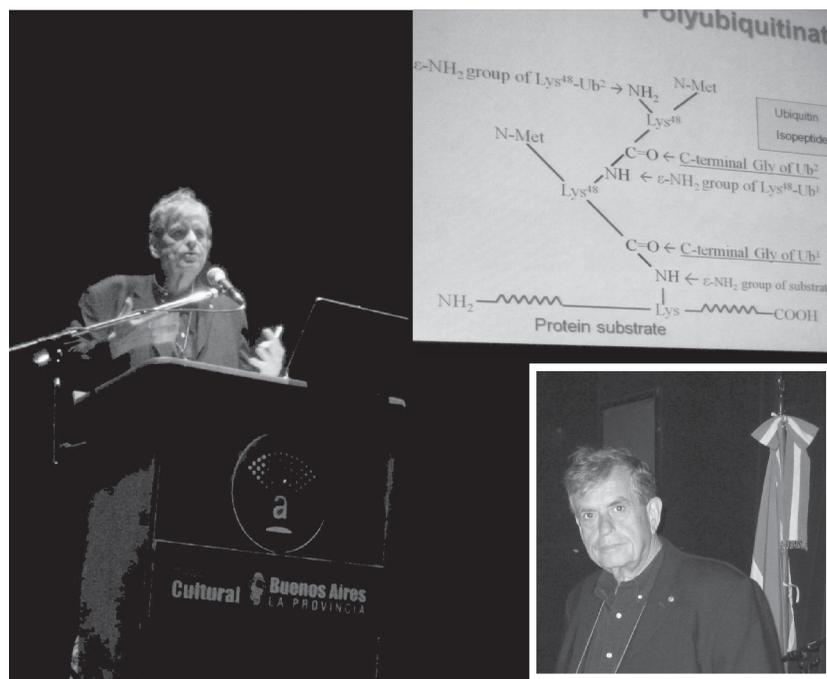


## El sistema Ubiquitina-Proteosoma: El beso de la muerte

En la última reunión de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica, el Dr. Aaron Ciechanover, de la Universidad de Haifa, estuvo a cargo de la conferencia inaugural sobre sus trabajos que lo llevaron a descubrir la ubiquitinación de las proteínas y obtener el Premio Nobel de Química 2004 compartido con Avram Hershko, también de Haifa, e Irwin Rose, de la Universidad de California. Un breve repaso: Hershko y Ciechanover descubrieron un sistema por el cual las proteínas se degradan al ser «marcadas» por una pequeña proteína termoestable, la ubiquitina, para luego ser degradadas en una organela intracelular compuesta por numerosas enzimas, el proteosoma. Todas las proteínas se sintetizan y degradan, y dos sistemas son responsables de estos procesos: los lisosomas y el sistema ubiquitina-proteosoma. El sistema descubierto por Ciechanover y Hershko requiere gasto de energía, un hecho inusual ya que por definición la hidrólisis de las proteínas es un proceso exergónico y no deberían gastarse moléculas como el ATP, una paradoja si se quiere y que señala la importancia vital de este proceso. Así mantiene una vida media corta a proteínas normales, cuya concentración ha de cambiar en forma rápida, o degrada a otras proteínas, como las ciclinas, que deben permanecer en concentraciones estables hasta que sean procesadas en un determinado momento del ciclo celular. Además, la ubiquitina es una de las proteínas que menos ha cambiado a lo largo de la evolución, otro indicador de su importancia. En esta nota detallamos unos puntos que el Dr. Ciechanover, resaltó durante su conferencia y otros que podrían completar el artículo que Medicina publica de la conferencia dictada por el Dr. Ciechanover al recibir el Premio Nobel<sup>1</sup>.

De acuerdo a Ciechanover, el primer trabajo que publicó junto a Hershko, su mentor, fue el más importante de la serie que culminó con el Premio Nobel. El artículo fue publicado en 1978 en *Biochemical and Biophysical Research Communications*<sup>2</sup> una revista de no muy alto factor de impacto y que el Dr. Ciechanover recalcó, mostrándose contrario a la calificación de las investigaciones y la labor de los científicos basada sólo en la bibliometría. Dos digresiones más. En esa publicación, el nombre y apellido se escribieron de forma diferente al actual, Aharon Ciehanover, lo que debe ser tenido en cuenta porque si no es posible encontrar el artículo en *Medline* o en la propia revista. Además, esa y otras revistas tenían la particularidad de presentar los textos mecanografiados en forma directa sin editarlos, para acelerar el proceso de publicación.

El hallazgo fundamental, un desafío a los hallazgos hasta entonces conocidos, fue el aislamiento en reticulocitos de conejo de una ubicua proteína de 8.7 kDa, la ubiquitina –presente en todas las células, de allí su nombre– que los llevó a la idea que la proteólisis no era llevada a cabo sólo por los lisosomas sino con un mecanismo mucho más complejo. Ciechanover se detuvo a resaltar la importancia de Rudolf Schoenheimer, un investigador que había introducido los radioisótopos para el estudio de las reacciones metabólicas, quien obligado a emigrar de la Alemania nazi en 1933, se radicó en los EE.UU. En 1941, año de su suicidio, había publicado un librito sobre el tema, *The Dynamic state of body constituents*, fruto de sus trabajos de investigación que concluye que las proteínas están en un constante estado de formación y degradación. Esta idea se vio reforzada durante la década de 1950 por Christian de Duve al descubrir los lisosomas. Por otro lado, el concepto dinámico de las proteínas había sido desafiado y negado en forma directa por otros grupos, entre ellos el de J. Monod<sup>3</sup> –ganador del premio Nobel– en un trabajo realizado en *Escherichia coli* y que sin citar trabajos de Schoenheimer, sólo lo mencionan como



el creador de una escuela. Ellos fueron por más y extrapolaron sus resultados en *E. coli* a las células de los mamíferos y concluyeron que la hipótesis del estado dinámico de las proteínas, aun en el caso de las células de mamíferos era incorrecta.

El entorno científico de la época estaba influenciado por el reciente descubrimiento de la estructura en doble hélice del ADN, con poco interés en la degradación de las proteínas. Lo que importaba era su síntesis; en otras palabras, se prefería ver el costado lindo de la casa y no el del depósito de la basura. Los futuros ganadores del Nobel del 2004 vieron esa vacancia y se dedicaron a estudiar todo el sistema para explicar el proceso, que no podía ser por la hipótesis del lisosoma como principal mecanismo de degradación de las proteínas. Era necesario un nuevo sistema para que todas las partes del rompecabezas encajaran en forma precisa y el resultado alcanzado señala la complejidad de todo el sistema de ubiquitinación-proteosoma celular.

Es evidente que el descubrimiento de nuevas drogas es un proceso en extremo lento. Bastan dos hechos. Una nueva droga tarda en llegar al público de 10 a 15 años y la FDA de los EE.UU. ha aprobado en el año 2008 sólo una nueva droga anticancerosa, el Treanda (Bendamustine HCl) utilizada en las leucemias linfocíticas crónicas<sup>4</sup>. Esto no es por falta de inversión, ya que durante ese año la industria invirtió 65 000 millones de dólares, gran parte en ese terreno. La complejidad extraordinaria de los sistemas biológicos es la causa de este retardo que señala la desproporción que existe entre los conocimientos adquiridos y la aplicación terapéutica de ese avance. Ciechanover señaló varias fallas en los investigadores que dificultan el descubrimiento de nuevas drogas: 1) investigaciones centradas alrededor de las neuronas ignorando la participación de la glía, 2) estudiar los genes sin entender la enfermedad completa, y 3) carecer de modelos animales adecuados para predecir la eficacia clínica de una droga. Por su lado la industria farmacéutica debería abandonar el modelo *blockbuster* del desarrollo de las drogas basado en medicamentos de venta masiva para millones de enfermos (modelo definido como el de ventas superiores a 1 000 millones de dólares anuales) y concentrarse en la obtención de drogas orientadas a un grupo de pacientes en particular.

En una de sus diapositivas, Ciechanover señaló siete avances tecnológicos que podrían transformar el descubrimiento de drogas terapéuticas: 1) estudio de las variantes génicas y la transcriptómica; 2) proteosómica y metabolotómica; 3) modelos animales por ingeniería genética; 4) validación de efectos por neuroimágenes; 5) química combinatoria para la síntesis de drogas diseñadas por computación; 6) estudios clínicos adaptativos (*adaptive trials*) que utilizan información obtenida de los mismos para modificar estudios futuros; y 7) bioinformática. Sin embargo, sobre el final de la diapositiva Ciechanover abrió un interrogante acerca de si todas estas técnicas, cuyos neologismos ya son corrientes, colmarían la esperanza puesta en ellas.

La ubiquitina marca a la proteína que se degrada y este *beso de la muerte* es de suma importancia biológica y el inicio de una serie de investigaciones en drogas anticancerosas, ya que el exceso o la disminución de la degradación pueden conducir al cáncer por alterar los niveles de proteínas oncogénicas como de supresoras de tumores, por ejemplo la p53. Ya hay resultados promisorios. Desde hace siete años se utiliza el bortezomib, el primer inhibidor de la fracción 26S del proteosoma, para el tratamiento del mieloma múltiple (casi 2000 citas en *Pubmed*); y en 2009 se publicó un trabajo con un nuevo compuesto, el ML4924, inhibidor más específico de una de las enzimas ligasas claves en la ubiquitinación, que resulta ser una efectiva droga anticancerosa en estudios *in vitro* e *in vivo* en un modelo en ratones con tumor de pulmón<sup>5</sup>. Otro ejemplo de defectos en este sistema se evidencia en el síndrome de Liddle, un pseudo hiperaldosteronismo en el que una mutación en la subunidad  $\beta$  o  $\gamma$  de los canales iónicos de sodio sensibles al amil oride (ENaC) impide su unión con una de las enzimas ligasas necesarias para la degradación de la proteína. Debido a esto aumenta el número de canales ENaC en la membrana y su hiperactividad conduce al desarrollo de una hipertensión<sup>6</sup>.

Estos estudios señalan la idea general que las proteínas se forman y degradan permanentemente a lo largo de la vida, con la ubiquitina en el papel central responsable del “*ecce homo*” de nuestras proteínas. Entonces no somos la misma persona, no sólo mudamos de piel como las serpientes durante la vida, sino que de tanto en tanto cambiamos todos nuestros componentes; en términos computacionales, nuestro *hardware* se va renovando mientras que no sabemos cómo se mantiene el *software*. Esto no parece ser una simple afirmación filosófica sino que genera un interrogante que nos lleva al corazón mismo de la biología.

Basilio A. Kotsias

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari  
Universidad de Buenos Aires  
e-mail: kotsias@retina.ar

1. Ciechanover A. Intracellular Protein Degradation: From a vague idea through the lysosome and the Ubiquitin-Proteasome system and onto human diseases and drug targeting. *Medicina (Buenos Aires)* 2010; 70: 105-19.
2. Ciechanover A, Hod Y, Hershko A. A heat-stable polypeptide component of an ATP-dependent proteolytic system from reticulocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1978; 81: 1100-5.
3. Hogness D, Cohn M, Monod J. Studies on the induced synthesis of  $\beta$ -galactosidase in *Escherichia coli*: The kinetics and mechanism of sulfur incorporation. *B B ACTA* 1955; 16: 99-116.
4. <http://www.fda.gov/cder/rdmt/InternetNME08.pdf> Consultado el 14 de diciembre 2009.
5. Soucy TA, Smith PG, Milhollen MA et al. An inhibitor of NEDD8-activating enzyme as a new approach to treat cancer. *Nature* 2009; 458: 732-6.
6. Staub O, Gautschi I, Ishikawa T et al. Regulation of stability and function of the epithelial Na<sup>+</sup> channel (ENaC) by ubiquitination. *EMBO J* 1997; 16: 6325-36.