

NOTAS BIOMEDICAS

PREMIO NÓBEL EN FISIOLÓGÍA O MEDICINA AÑO 2001

Luis Gabriel Portilla*.

El 8 de octubre de 2001, el Instituto Karolinska otorgó en la ciudad de Estocolmo el Premio Nóbel en Fisiología o Medicina a Leland H. Hartwell, R. Timothy Hunt y Paul Nurse, por sus descubrimientos sobre "reguladores claves del ciclo celular".

RESUMEN

El ser humano tiene aproximadamente cien mil billones de células, que provienen de una célula madre, la cual entra en un proceso continuo de división celular; en el adulto este proceso se realiza con el fin de reemplazar las células que van muriendo. Antes de que la célula se divida debe crecer, duplicar sus cromosomas y dividirlos en forma exacta entre las dos células hijas. Este proceso es debidamente coordinado a lo largo del ciclo celular.

Los tres laureados con el Premio Nóbel en Fisiología o Medicina han realizado descubrimientos pioneros acerca del control del ciclo celular, identificando las moléculas claves que lo regulan en organismos eucarióticos incluyendo levaduras, plantas, animales y humanos. Estos hallazgos están a punto de ser aplicados al diagnóstico de tumores y podrían, a largo plazo, abrir nuevos caminos para la terapia oncológica.



Leland H. Hartwell (1939 -) del centro de investigación de cáncer Fred Hutchinson, Seattle, Estados Unidos, fue distinguido por su descubrimiento de una clase específica de genes que controlan el ciclo celular. Se encontró que uno de estos genes llamado "start" tiene una gran importancia en el control del primer paso en cada ciclo celular. Hartwell

también introdujo el concepto de "checkpoint" ("punto de chequeo"), una invaluable ayuda para entender el ciclo celular.



Paul Nurse (1949 -) de la Fundación Imperial de Investigación para el Cáncer, Londres, Inglaterra, fue galardonado por identificar, clonar y caracterizar con métodos genéticos y moleculares uno de los reguladores claves del ciclo celular, la quinaasa dependiente de ciclina (CDK). Él

mostró que la función de la CDK fue altamente conservada durante la evolución. La CDK conduce a la célula a través del ciclo celular mediante modificaciones químicas (fosforilación) de otras proteínas.

* Estudiante de VIII semestre de medicina, Facultad Ciencias de la Salud. Universidad del Cauca



Timothy Hunt (1943 -) de la Fundación Imperial de Investigación para el Cáncer, Londres, Inglaterra, fue distinguido por su descubrimiento de ciclinas, proteínas que regulan la función de la CDK. Él mostró que las ciclinas son degradadas periódicamente en cada ciclo celular, mecanismo que ha mostrado gran importancia en el control del ciclo celular.

LAS CÉLULAS COMO UNIDADES VIVAS DEL CUERPO

La unidad básica del cuerpo es la célula y cada órgano es un agregado de muchas células diferentes, que se mantienen unidas mediante estructuras intercelulares de soporte. Las células tienen sus cromosomas localizados en un núcleo el cual se separa del citoplasma por una membrana, a estas células se les denomina eucariotas y aparecieron en la tierra hace unos dos billones de años. Estas células dan lugar a organismos que pueden ser unicelulares, como levaduras y amebas o pluricelulares como plantas y animales.

El organismo humano contiene una gran cantidad de células, alrededor de un billón por gramo de tejido. Cada núcleo celular contiene el material genético completo, es decir el ácido desoxirribonucleico (ADN), localizado en veintitrés pares de cromosomas.

Es bien conocido que las células se multiplican mediante división, pero solo desde hace dos décadas se han identificado los mecanismos moleculares que regulan el ciclo celular. Estos mecanismos han sido conservados a través de la evolución y actúan de igual forma en todos los organismos eucarióticos.

EL CICLO CELULAR

El ciclo celular consta de diferentes fases: en la primera fase (G1) la célula crece, cuando ha alcanzado cierto tamaño, entra en la siguiente fase (S) en la cual tiene lugar la síntesis del ADN donde los cromosomas son duplicados. Durante la siguiente fase (G2), la célula verifica que la replicación del ADN esté completa y se prepara para la división. Durante la mitosis (M) los cromosomas son separados y distribuidos en cada célula hija. Después de la división, la célula regresa a G1 y el ciclo celular se completa. La duración del ciclo celular varía en los diferentes tipos de células, en la mayoría

de las células de los mamíferos dura entre diez y treinta horas. (Figura 1.)

Algunas de las células en fase G1 no continúan con el ciclo sino que entran en una fase de quietud (G0). Es esencial que las diferentes fases del ciclo celular estén estrictamente coordinadas, errores en esta coordinación pueden conllevar a alteraciones cromosómicas, las cuales se han observado frecuentemente en células cancerígenas.

Leland Hartwell, a finales de los años 60, estudió el ciclo celular por medio de métodos genéticos. Usó levadura para hornear, *Saccharomyces cerevisiae*, como sistema modelo. En una serie de experimentos realizados entre 1970 - 71, aisló células de levadura, en las cuales los genes controlaban el ciclo celular mutado. Este descubrimiento lo llevó a identificar más de cien genes específicamente involucrados en el control del ciclo celular, a los cuales llamó genes CDC (genes del ciclo de división celular).

Uno de estos genes, designados por Hartwell como CDC28, controla el primer paso en la progresión de G1, por eso lo llamó "start". Hartwell además estudió la sensibilidad de las células de levadura a la irradiación. También introdujo el concepto de "checkpoint" (punto de chequeo), lo que significa que el ciclo celular es detenido cuando hay daños en el ADN, con el propósito de reparar el ADN antes de que la célula continúe con la siguiente fase del ciclo.

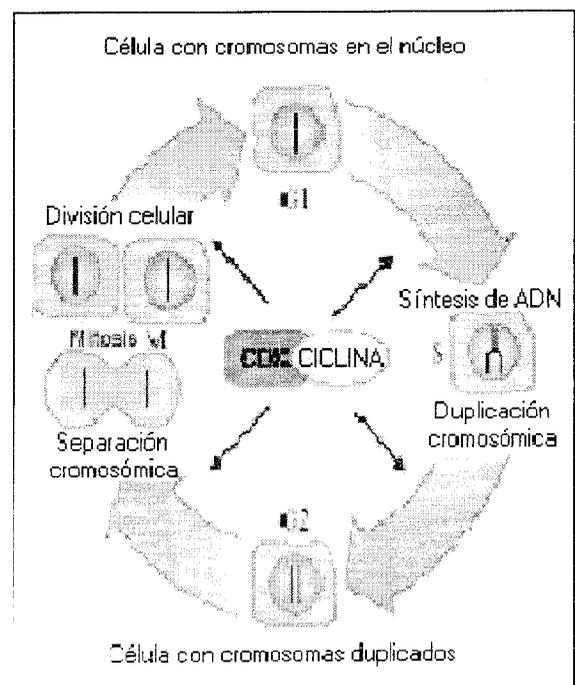


Figura No. 1 El ciclo celular

Paul Nurse continuó con el descubrimiento de Hartwell usando métodos genéticos para el estudio del ciclo celular. Usó un tipo diferente de levadura, *Schizosaccharomyces pombe*, como organismo modelo.

A mitad de los años 70, Nurse descubrió el gen CDC2 en *S. pombe*. Mostró que este gen tiene una función clave en el control de la división celular (transición de G2 a mitosis); más tarde encontró que el CDC2 también controlaba la transición de G1 a S, al igual que el gen "start".

En 1987 Nurse aisló el correspondiente gen en humanos, al que después se le denominó CDK1 (kinasa dependiente de ciclina 1). Nurse mostró que la actividad de la CDK es dependiente de fosforilación reversible.

Tim Hunt descubrió en 1980 la primera ciclina. Las ciclinas son proteínas formadas y degradadas durante cada ciclo celular, son llamadas así porque sus niveles varían periódicamente durante el ciclo celular. Las ciclinas unidas a las moléculas CDK regulan la actividad de la CDK y seleccionan las proteínas para ser fosforiladas.

Este descubrimiento fue realizado usando erizos de mar, *Arbacia*, como sistema modelo. Posteriormente Hunt descubrió ciclinas en otras especies y encontró que también se conservaron a lo largo de la evolución. Hoy, alrededor de diez ciclinas diferentes han sido encontradas en humanos.

EL MOTOR Y LA CAJA DE CAMBIOS DEL CICLO CELULAR

Los tres laureados al Nóbel con su descubrimiento dieron a conocer que la cantidad de moléculas CDK es constante

durante el ciclo celular, pero su actividad varía gracias a la función reguladora de las ciclinas. Juntas, la ciclina y la CDK, conducen a la célula de una fase del ciclo celular a la siguiente. Las moléculas de CDK pueden ser comparadas con un motor y las ciclinas con una caja de cambios que controla al motor para detener o conducir a la célula a lo largo del ciclo.

IMPACTO DE LOS DESCUBRIMIENTOS

Las ciencias médicas pueden obtener grandes beneficios de estos descubrimientos, ya que representan una guía para comprender cómo los desórdenes en el control del ciclo celular conllevan a alteraciones cromosómicas observadas en células cancerígenas. Se ha mostrado que los genes de las moléculas CDK y ciclinas pueden funcionar como oncogenes; éstas también colaboran con los productos de genes supresores de tumores (P53 y Rb) durante el ciclo celular.

Se han encontrado niveles altos de CDK y ciclinas en tumores cerebrales y de mama, lo que sugiere una gran ayuda para el diagnóstico de cáncer y a largo plazo, estos descubrimientos pueden ser útiles para nuevas terapias oncológicas ya que actualmente se están realizando ensayos clínicos con inhibidores de moléculas de CDK.

BIBLIOGRAFÍA

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001, The Official Web Site of The Nobel Foundation. October 8, 2001

<http://www.nobel.se/medicine/laureates/2001/>