

El ciclo celular bien vale un galardón

El Premio Nobel de fisiología o medicina

Gracias a Hartwell, Nurse y Hunt podemos explicar el ciclo celular con base en procesos moleculares y genéticos que nos acercan no sólo a su cabal entendimiento, sino a disponer de herramientas con las cuales enmendar sus posibles trastornos.

Fernando López Casillas

El Premio Nobel de fisiología o medicina del año pasado fue otorgado a tres científicos cuyas investigaciones han establecido conceptos fundamentales para el entendimiento del ciclo celular. Pero, ¿por qué el mencionado ciclo es tan importante como para merecer un Nobel? La respuesta reside en el meollo de la *división celular*, un proceso de vital importancia para los organismos eucariontes. No es difícil apreciar la importancia de este proceso, especialmente para organismos pluricelulares como el humano. Bastaría considerar que en el momento inicial de nuestra vida cada uno de nosotros fuimos una sola célula, el óvulo fecundado, el cual tuvo que dividirse un número inimaginable de veces para constituir un organismo maduro (téngase en cuenta que en un gramo de tejido hay, en promedio, mil millones de células). O bien, que la continua reposición de nuestra piel o de las mucosas que revisten nuestros intestinos son el resultado de la bien

orquestrada división de millones de células.

Ahora bien, la división celular es un proceso fundamental para la vida del cual nos percatamos sólo cuando algo sale mal. Y es que cuando la división celular se sale de control, las cosas se pueden poner funestas: la división celular incontrolada es una característica fundamental del cáncer. Por ejemplo,

errores en los mecanismos que controlan la segregación del material genético durante la división celular pueden ocasionar inestabilidades cromosómicas que favorecen el desarrollo de este mal. El entendimiento de los mecanismos que regulan la división celular, tanto en su forma normal como en la patológica, sin duda servirá para el desarrollo de terapias racionales y efectivas contra el cáncer. De ahí que no haya mucho que discutir al respecto: ¡el ciclo celular bien vale un Nobel!

Aunque podría parecer que ciclo y división celular son términos intercambiables, en sentido estricto no lo son. Definido en forma sencilla, el ciclo celular es el conjunto de procesos que ocurren ordenadamente y por medio de los cuales una célula crece y se divide, dando lugar a dos células hijas. Durante la división celular, o mitosis, una célula genera dos células hijas, en una acción que, no obstante su grandiosa espectacularidad, es tan sólo una de las cuatro partes del

ciclo celular, la llamada fase M (Figura 1). Se dice que una célula eucarionte que no está en mitosis se encuentra en *interfase*. Mirada al microscopio, una célula en interfase parecería estar inactiva, pues muestra el núcleo y el citoplasma bien definidos y el aspecto estable característico de su estirpe celular. En general, una célula eucarionte pasa la mayor parte de su tiempo en este estado de aparente inactividad. Sin embargo, tal apariencia es totalmente engañosa, pues es justo durante la interfase cuando las células están en el dilema de dividirse o no, o bien preparándose para la mitosis. Durante la interfase ocurren las otras tres fases del ciclo celular, conocidas como G1, S y G2, en las cuales hay una intensa actividad bioquímica que asegura la correcta división celular. A la mitosis sigue la fase G1, y en ella las células hijas recién divididas inician su recorrido en el ciclo celular. Durante G1, la célula incrementa su tamaño y, dependiendo de su estirpe celular o de las condiciones de su ambiente, puede iniciar los preparativos para una nueva división o bien quedarse en un estado de quiescencia que suele denominarse fase G0. Coloquialmente se dice que las células en fase G0 se “han salido” del ciclo celular, pues aunque permanecen viables y funcionales, han dejado de dividirse. Ejemplos de células en estado G0 son los hepatocitos y las neuronas del adulto, o bien las levaduras (hongos unicelulares) cuando crecen en medios carentes de los nutrimentos suficientes para llevar a cabo la división.

Las células que continuamente se dividen, como las de los epitelios, o bien las levaduras en medios ricos en nutrimentos, inician los preparativos para la división celular, entrando en la fase S. Igualmente, las células en quiescencia que por alguna necesidad fisiológica tienen que volver a dividirse, como los hepatocitos durante la regeneración hepática, entran nuevamente en el ciclo celular, regresan a la fase G1 y de ahí a la fase S. Durante la fase S la célula duplica su material genético, es decir, fabrica una copia nueva de cada uno de sus cromosomas. Al terminar la fase S, la célula contiene una dosis genética tetraploide (cuatro juegos de cromosomas) que le permitirá, al terminar la mitosis, heredar a cada célula hija una dotación

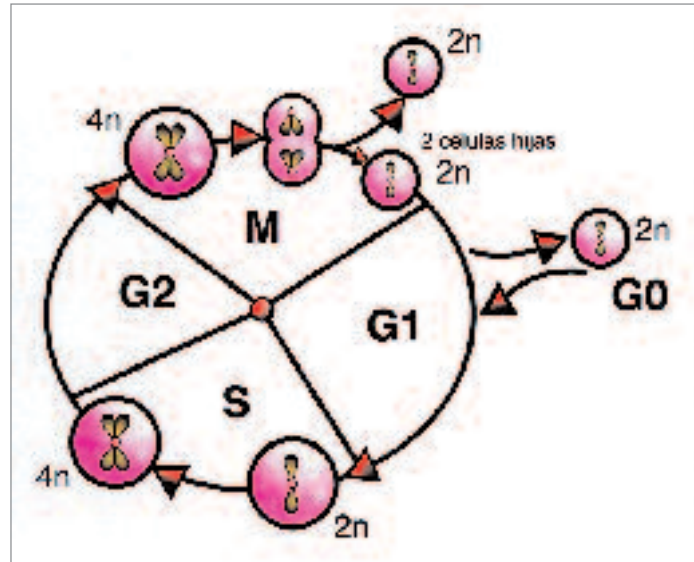


Figura 1. Las fases del ciclo celular. Durante la fase S se duplica el genoma, generando una célula tetraploide (4n). Durante la mitosis (fase M) los cromosomas duplicados se segregan a cada una de las células hijas, restituyendo la diploidia celular (2n). Nótese que existe una estricta alternancia entre duplicación (fase S) y segregación (fase M) del material genético cada vez que una célula eucarionte se divide.

genética diploide completa (dos juegos; en la figura, para mayor claridad, sólo se ilustra un cromosoma). El tiempo que ocurre entre el final de la fase S y el inicio de la mitosis se denomina fase G2.

Una característica del ciclo celular es su universalidad: todas las células eucariontes han conservado este diseño para llevar a cabo su división. Una razón que explica el apego que los organismos eucariontes han tenido al ciclo celular durante su evolución es que les ha proporcionado mecanismos de precisión para regular la proliferación celular. Estos mecanismos están muy conservados, como lo demuestra el hecho de que ciertas proteínas reguladoras del ciclo en una especie puedan efectuar la misma función en otra especie evolutivamente distante. Otra característica sobresaliente del ciclo celular es que su diseño o estructuración obliga a la alternancia rigurosa entre la duplicación (fase S) y la segregación del material genético a cada una de las células hijas (fase M), situación que no ocurre necesariamente en los organismos procariontes (bacterias, que no tienen núcleo definido). Esta alternancia ha permitido la evolución de mecanismos que sirven para regular el desarrollo adecuado del ciclo

celular y para corregir los errores que hayan ocurrido en alguna de sus fases. Los trabajos de Hartwell, Nurse y Hunt, los ganadores del Premio Nobel de fisiología o medicina 2001, han establecido los conceptos fundamentales que explican a nivel molecular los engranajes en que se sustenta el ciclo celular.

Leland H. Hartwell, estadounidense nacido en 1939, quien trabaja en el Fred Hutchinson Cancer Research Center en la ciudad de Seattle, Estados Unidos, utilizó métodos genéticos para el estudio del ciclo celular. Hartwell y sus colaboradores generaron y caracterizaron mutantes de la levadura de cerveza (*Saccharomyces cerevisiae*) que manifestaban defectos en el ciclo celular. Estas mutantes les permitieron identificar más de cien genes involucrados en el control del ciclo celular, a los cuales denominaron genes CDC (*Cell Division Cycle*). Uno de estos genes, el CDC28, es indispensable para que la célula transite de la fase G1 a la S; de ahí que también se le haya denominado *start* (inicio). Además, Hartwell también estudió el efecto de las radiaciones sobre el ciclo celular en la levadura, y observó que cuando ocurre un daño irreparable en el ADN, las células detienen su división, generalmente antes de iniciar la fase S. Esta observación lo llevó a proponer el concepto de *checkpoint* (punto de verificación), como el lugar (y los eventos) del ciclo celular en el que se verifica si la fase previa terminó correctamente, antes de permitir el inicio de la fase siguiente.

Paul M. Nurse, británico nacido en 1949, quien trabaja en el Imperial Cancer Research Fund en la ciudad de Londres, Inglaterra, utilizó un abordaje genético semejante al de Hartwell, pero usando una levadura diferente, *Schizosaccharomyces pombe*, la cual está sólo levemente emparentada con *S. cerevisiae*, pues estas especies están separadas por más de mil millones de años de evolución. No obstante, los genes

que Nurse y sus colaboradores identificaron estaban íntimamente relacionados con los estudiados por Hartwell. De hecho, Nurse identificó un gen, que llamó *cdc2*, indispensable para controlar la transición de la fase G2 a M, y que resultó ser el mismo CDC28 que Hartwell describió en *S. cerevisiae*. Posteriormente, Nurse demostró que ambos genes tienen una función más amplia en el ciclo celular y que son capaces de regular tanto las transiciones de G1 a S como de G2 a M. Nurse también encontró el gen humano equivalente de *cdc2* y de CDC28 (al cual ahora se le conoce como a CDK1) y demostró que estos genes codifican enzimas llamadas cinasas de proteínas, de ahí el nombre de CDK (*Cyclin-Dependent Kinase*). Las CDK constituyen una familia evolutivamente conservada de cinasas de proteínas indispensables para el ciclo celular, cuyas actividades catalíticas están finamente reguladas.

R. Timothy Hunt, británico nacido en 1943, quien trabaja también en el Imperial Cancer Research Fund, descubrió un importante mecanismo de regulación de las CDK, el de su activación por medio de su asociación con otras proteínas, las denominadas ciclinas. Las cinasas de proteínas son enzimas que añaden un grupo fosfato a otra proteína. Esta modificación afecta generalmente la estructura, y de ahí la actividad biológica de la proteína fosforilada. Las cinasas de proteínas son piezas clave del repertorio bioquímico con que cuentan las células para regular sus funciones. Es muy común que las cinasas de proteínas sean a su vez reguladas por otras cinasas de proteínas, estableciendo redes y cadenas de fosforilación y de regulación. Otra manera importante de regular la actividad de las cinasas de proteínas es la de su asociación reversible con otras proteínas llamadas subunidades reguladoras, las cuales pueden promover o impedir su actividad. Sin duda el mecanismo más importante para la regulación de las CDK es su asociación con las ciclinas, no obstante que también están sujetas a regulación por fosforilación. Las ciclinas constituyen una familia evolutivamente conservada de proteínas reguladoras de las CDK, las cuales funcionan como subunidades reguladoras que promueven su actividad y son necesarias para que ocurra su regulación por fosforilación. Tim Hunt no sólo descubrió las ciclinas, sino que además postuló y demostró que estas proteínas

El ciclo celular es el conjunto de procesos por medio de los cuales una célula crece y se divide

regulan al ciclo celular mediante cambios temporales en su concentración intracelular. El nombre de ciclinas se debe a que estos cambios siguen un curso paralelo al ciclo, iniciando con una virtual ausencia al final de la fase M e incrementándose específicamente durante las diversas fases del ciclo. De hecho, Hunt y sus colaboradores descubrieron las ciclinas al buscar proteínas cuyas concentraciones fluctuasen durante el ciclo celular, con la suposición de que las proteínas que fuesen a regular el ciclo deberían de tener ese carácter fluctuante.

Hoy en día, gracias a Hartwell, Nurse y Hunt, y a los muchos investigadores que han seguido sus pautas, podemos explicar el ciclo celular con base en procesos moleculares y genéticos que nos acercan no sólo a su cabal entendimiento, sino a disponer de herramientas con las cuales enmendar sus posibles trastornos. En forma simple, podemos imaginar los engranajes del ciclo celular como constituidos por complejos de cinasas de proteínas (las CDK) y sus subunidades reguladoras (las ciclinas). La actividad de estos complejos en momentos clave del ciclo celular tienen determinado efecto sobre la actividad de otras proteínas efectoras, las cuales a su vez determinan la continuación o la detención del ciclo. Por ejemplo, la actividad del complejo cdk2/ciclina E (o del complejo cdk4/ciclina D) es indispensable para que ocurra la fosforilación del producto del llamado gen del retinoblastoma, la proteína Rb. Durante la fase G1, la proteína Rb está escasamente fosforilada, lo cual permite su asociación con EF2, un factor transcripcional que por su unión a Rb se mantiene inactivo. La fosforilación de Rb cambia su afinidad por EF2, dejándolo libre para llevar a cabo sus acciones, tales como promover la expresión de los genes cuyos productos efectúan la duplicación del genoma celular. De ahí que no sea sorprendente encontrar que un requisito indispensable para la transición de G1 a S sea la fosforilación de Rb por cdk2/ciclina E. Igualmente, si la actividad del complejo cdk/ciclina se pierde, ya sea por su asociación con proteínas inhibitorias como la proteína p16, o por su degradación por el proteosoma, el resultado es que la célula se queda detenida en la fase G1 del ciclo celular. Esta situación ocurre, por ejemplo, cuando la síntesis del inhibidor p16 se incrementa por la acción

de p53, un factor transcripcional cuya actividad se incrementa drásticamente cuando existe daño al ADN. Al detener el ciclo celular de esta manera, la célula dispone de oportunidad y de tiempo para reparar tal daño antes de embarcarse en la fase S. Cabe mencionar que se ha demostrado que el daño genético subyacente en muchos tipos de cáncer se debe a defectos de los reguladores del ciclo celular, como las ciclinas, o sus efectores, como las proteínas p16, p53 y Rb. De ahí que no sea exagerado aseverar que el ciclo celular es la columna vertebral de la oncología contemporánea. Aunque se podrían citar muchos ejemplos más, especialmente los relacionados con la transición de G2 a M, los arriba mencionados ilustran la trascendencia médica y biológica del paradigma de la regulación del ciclo celular por medio de complejos cdk/ciclina, fruto conceptual del trabajo de Hartwell, Nurse y Hunt.

LECTURAS ADICIONALES

- López Casillas, F. (2002), "La duplicación de los genomas", en J. Laguna, E. Piña Garza, *Bioquímica*, 5ª ed., México, El Manual Moderno, pp. 577-609. Texto introductorio de los conceptos bioquímicos relacionados con la división celular.
- Murray, A., y T. Hunt (1993), *The Cell Cycle, an Introduction*, Nueva York, Oxford University Press. Excelente y ameno texto que presenta en forma histórica el desarrollo de los experimentos de los que surgieron los conceptos fundamentales del ciclo celular.
- Nurse, P. (2000), "A long twentieth century of the cell cycle and beyond", *Cell*, 100:71-78. Excelente revisión de la historia, los conceptos y las perspectivas de la investigación sobre el ciclo celular.

Fernando López Casillas es médico cirujano, por la Facultad de Medicina, UNAM, doctor en bioquímica por la Universidad de Purdue en West Lafayette, Indiana, EUA, y ha llevado a cabo estudios posdoctorales en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, de la ciudad de Nueva York. Actualmente es investigador en el Instituto de Fisiología Celular y profesor de bioquímica en la Facultad de Medicina, ambos de la UNAM. Es investigador del SNI y del International Research Scholar del Howard Hughes Medical Institute, EUA.