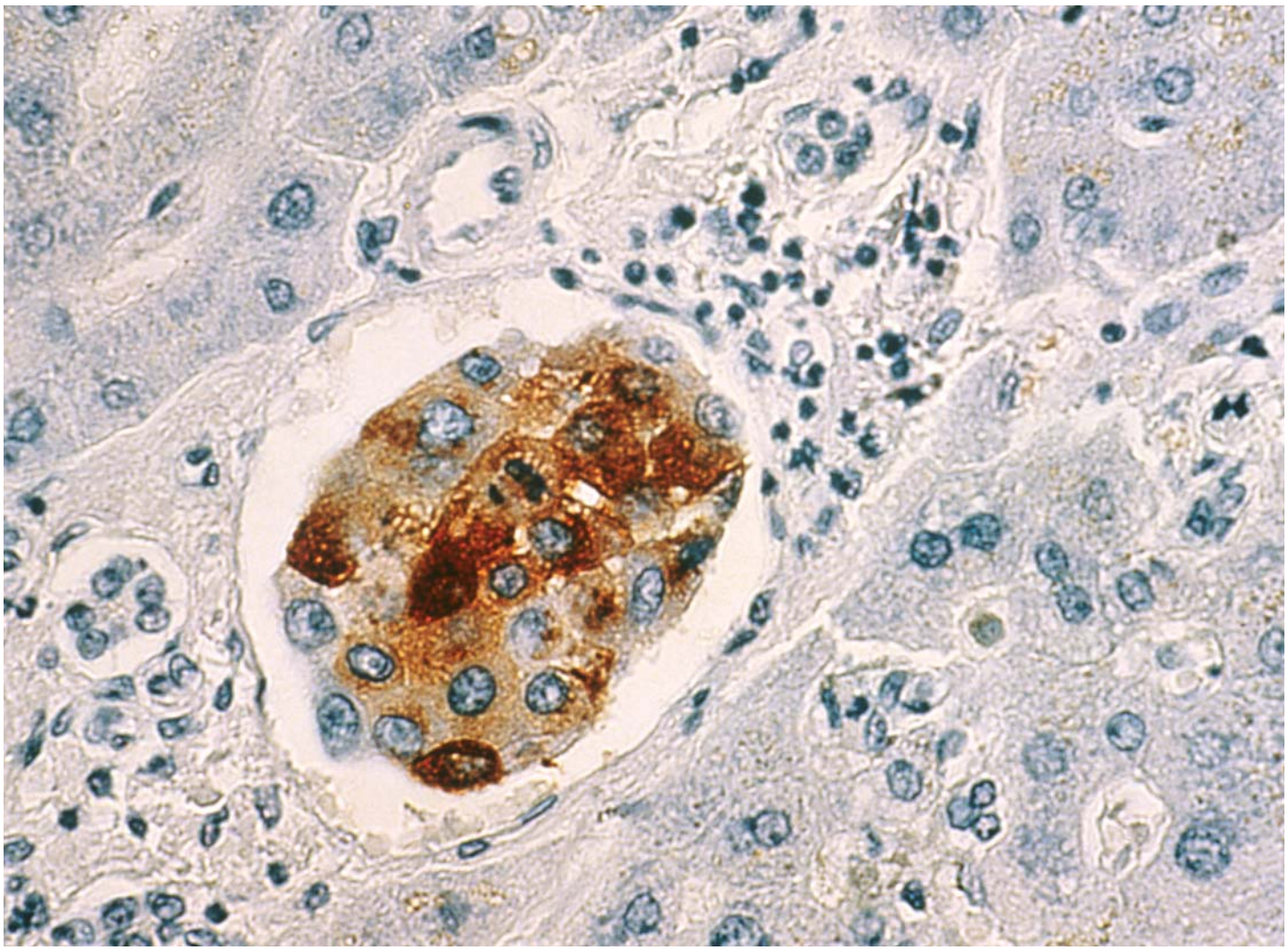
EXPLORA
LAS CIENCIAS EN EL MUNDO CONTEMPORÁNEO

PROGRAMA
DE CAPACITACIÓN
MULTIMEDIAL

MINISTERIO de EDUCACIÓN
CIENCIA y TECNOLOGÍA
PRESIDENCIA de la NACIÓN

CIENCIAS NATURALES

LA CÉLULA Y EL MEDIO AMBIENTE



Introducción. **Las células** | **Genes y proteínas** | Genes y diferenciación celular | Comunicación intercelular | Mecanismos de transducción de señales en las células | **Regulación del ciclo de división celular** | **Muerte celular programada** | **El cáncer: desequilibrio de los mecanismos de regulación**

Autor: Dr. Omar Adrián Coso (UBA y CONICET) | **Coordinación Autoral:** Dr. Alberto Kornblihtt (UBA y CONICET)

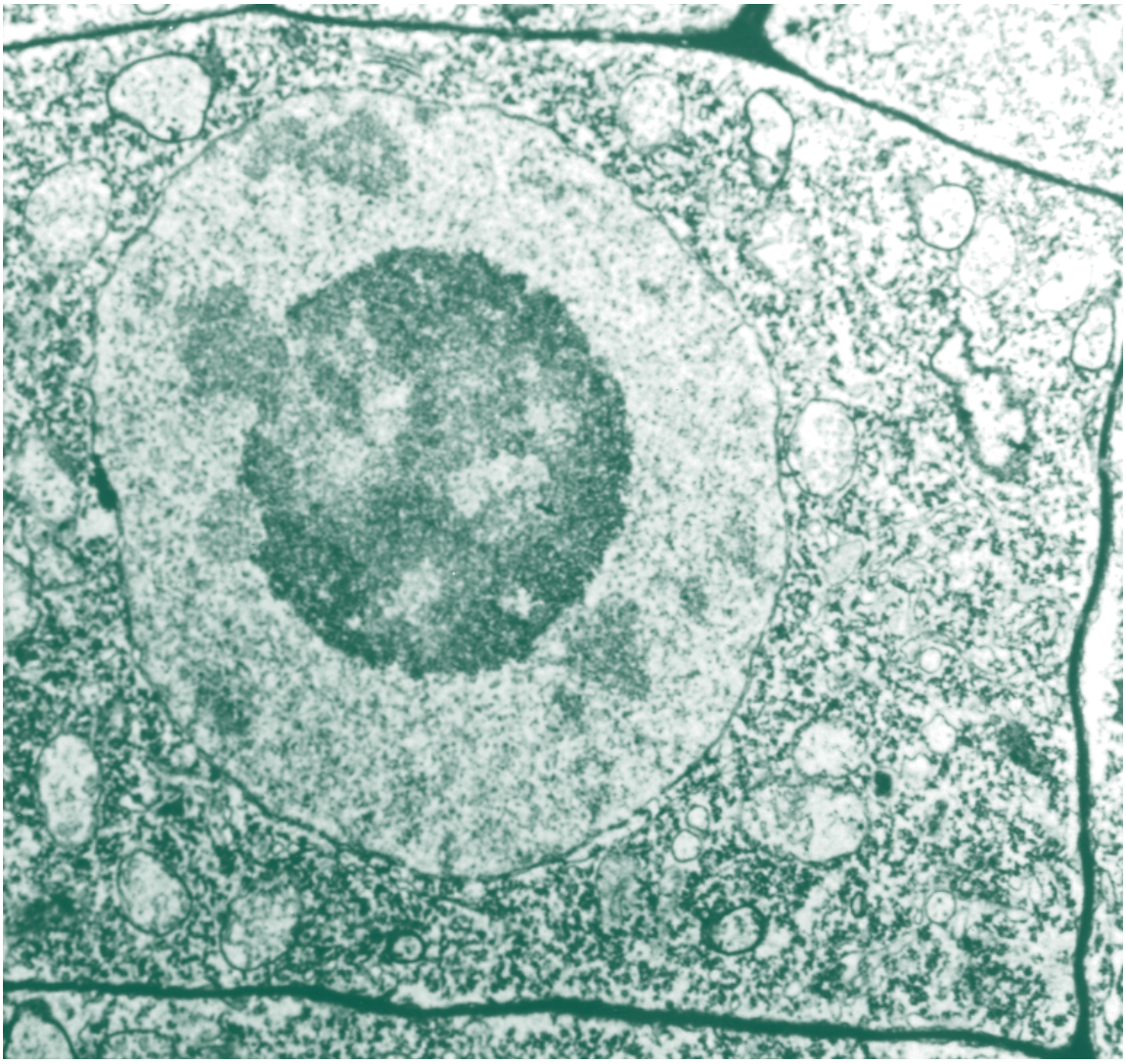
INTRODUCCIÓN. LAS CÉLULAS

La materia viva se presenta ante nosotros como estructuras con forma definida. Un caballo, un ombú o un escarabajo representan objetos que reconocemos como "vivos". Sabemos que todos los seres vivos están formados por células que sólo podemos ver con microscopio.

Las células son las mínimas formas de vida que pueden existir de modo individual. Todo ser vivo en algún momento temprano de su vida estuvo formado por una sola célula. Las reacciones químicas responsables de que se mantenga la vida ocurren en su interior; además, posee información almacenada que transmite a sus células hijas. Existen miles de especies de organismos que están formados por una sola célula y se llaman, por lo tanto, unicelulares. Las células de un mamífero pluricelular adulto sólo sobreviven aisladas en condiciones especiales de laboratorio.

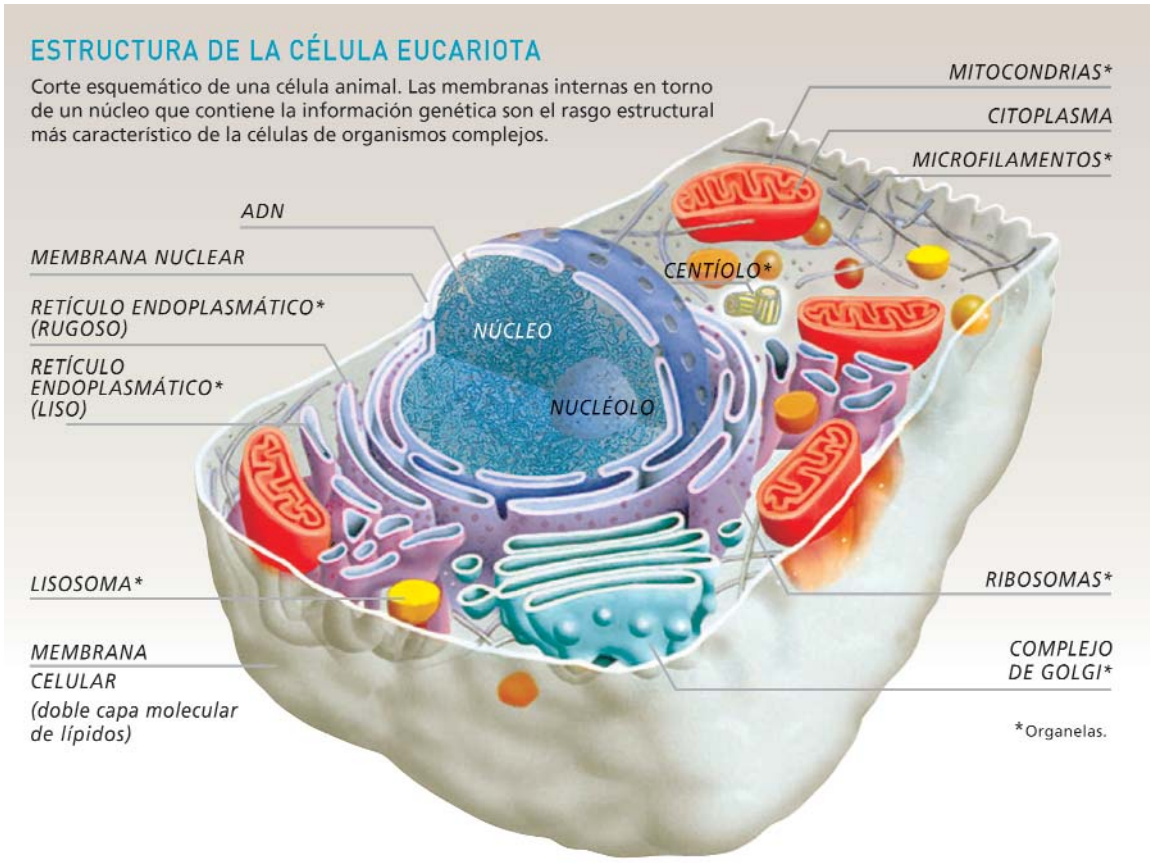
Las células eucariotas presentan una serie de estructuras que conocemos como organelas. Cada una de ellas está delimitada por una doble capa de lípidos similar a la membrana plasmática que marca los límites de la célula. Cada una de las organelas está especializada en un conjunto de reacciones químicas esenciales para el mantenimiento de la célula viva y actúa coordinadamente con el conjunto. Por lo tanto, cada tipo de organela presenta una organización molecular que le es característica.

En este fascículo se verán algunos aspectos del funcionamiento normal y patológico de las células a nivel molecular.



National Cancer Institute / EE.UU.

Célula normal vista con microscopio electrónico.



GENES Y PROTEÍNAS

Las relaciones de una determinada célula con su entorno y la manera de reaccionar frente a estímulos externos están condicionadas por la información contenida en el ácido desoxirribonucléico (ADN) nuclear. Y es también en el núcleo donde se integra la información que determina si las condiciones están dadas para que una célula crezca y se divida, cambie su forma y/o su función dentro del organismo o, incluso, se prepare para morir.

En el núcleo, la información de los genes (ADN) es copiada en otra molécula de ácido nucléico (ácido ribonucléico o ARN) por el proceso de transcripción. El ARN mensajero resultante sale al citoplasma y es traducido luego a proteínas por los ribosomas. El flujo unidireccional de transferencia de la información del ADN a proteínas constituye el llamado "dogma central de la biología molecular". Cuando ocurre este proceso de transcripción y traducción se dice que en la célula "se está expresando" un gen.

Una vez fabricadas, las proteínas pueden cumplir diferentes roles, lo que permite clasificarlas básicamente en dos grandes tipos:

- **Enzimas:** proteínas que actúan como catalizadores de reacciones químicas diversas, modifican otras estructuras químicas de diferentes modos, incluyendo la fabricación de más proteínas o la duplicación del ADN nuclear de la misma célula.
- **Proteínas estructurales:** su principal función es formar parte de una estructura con una arquitectura definida, que puede ser importante y afectar indirectamente el establecimiento de ciertas actividades químicas. El ejemplo típico son proteínas como la actina, la tubulina, etc., que forman parte del citoesqueleto de las células eucariotas y ayudan a dar forma a la célula.

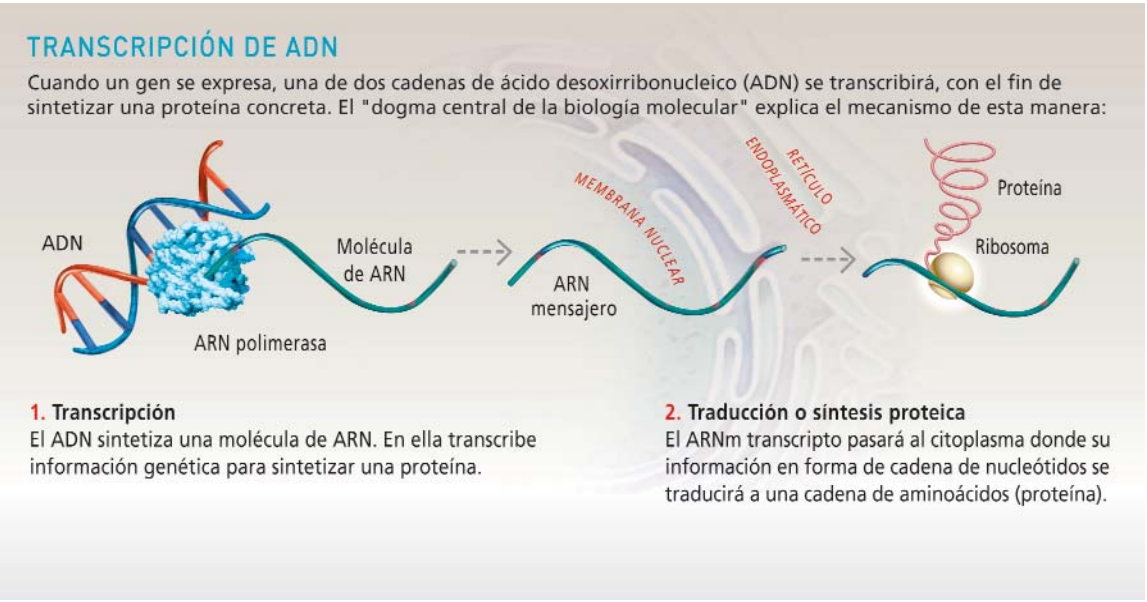
Tanto para un tipo de proteínas como para el otro, las funciones dependen de su composición de aminoácidos y el modo como se ordenan uno tras otro. Estas propiedades son determinantes para el plegamiento que ese tren de aminoácidos adoptará, que es característico de cada proteína. En una célula eucariota, las proteínas cumplen

EUCARIOTAS Y PROCARIOTAS

La presencia de una membrana externa compuesta por una bicapa de lípidos que las separa del exterior (y por ende define sus límites) es una característica común a todas las células vivas. Sin embargo, la presencia de membranas internas que delimitan organelas es un rasgo presente sólo en las células eucariotas. En ellas, el material hereditario se encuentra alojado en el núcleo separado del resto de la célula (citoplasma celular) por una doble bicapa lipídica.

En contraste, las células procariotas, representadas típicamente por las bacterias, no presentan membranas internas y su ADN se encuentra en el mismo compartimiento que el resto de los constituyentes celulares. Mientras que las moléculas de ADN de las procariotas son circulares, las de las células eucariotas son lineales y están estrechamente unidas a proteínas histonas que las ayudan a formar una estructura característica llamada cromosoma.

La gran mayoría de los organismos pluricelulares que reconocemos como animales y plantas son eucariotas; las levaduras y los protozoos son ejemplos de eucariotas unicelulares. Importantes diferencias en la estructura génica separan los organismos procariotas de los eucariotas. Estas diferencias deben tenerse en cuenta en la manipulación de genes.



funciones en su citoplasma, su núcleo o en las distintas organelas. Pueden estar libres (en solución acuosa) o constituir parte integral de las membranas.

Una célula funciona gracias a todas las proteínas que la constituyen y a cómo esas proteínas interactúan entre sí, reclutan, modifican y ordenan otras moléculas esenciales para la vida, como lípidos, azúcares, etc. Dado que cada proteína corresponde a la expresión de un gen, el conjunto de genes expresados por el núcleo determina la forma y el funcionamiento de una célula viva.

GENES Y DIFERENCIACIÓN CELULAR

Consideremos ahora los siguientes hechos.

- Los organismos generados por reproducción sexual tienen en su núcleo dos juegos de información genética: uno aportado por la madre y otro, por el padre.
- El ovocito fecundado es la primera célula en la que se reunió esa información, que es propia y característica de un nuevo individuo, y que queda constituido desde el momento de la fecundación.
- A partir de esa única célula (el cigoto) y tras sucesivas divisiones, se origina un organismo pluricelular que posee la misma información genética en todas sus células. Esto es cierto dado que cada célula (y por consiguiente sus núcleos) derivan de la división de una célula madre que antes de dividirse duplicó su ADN de manera fiel, como se explicará más adelante.

Ahora bien, ¿por qué todas las células de un organismo no tienen el mismo aspecto (forma) o las mismas funciones? ¿Por qué los organismos pluricelulares no están formados por una masa de células idénticas? La clave para responder a estas preguntas es que no todos los genes de una célula se expresan a la vez. Algunos se expresan en determinadas etapas de la vida de la célula y otros, en otras. El núcleo ordena la fabricación (o no) de las proteínas convenientes en cada etapa del desarrollo, o en un cierto grupo dentro de un conjunto de células, siguiendo un programa cuidadosamente sincronizado. Los mecanismos moleculares que guían ese desarrollo surgieron del proceso de selección operado por millones de años de evolución. En efecto, la selección natural que nosotros observamos sobre los individuos y las especies opera a nivel de la presencia o ausencia de proteínas a nivel celular.

El proceso que lleva a que una célula empiece a expresar un gen que antes no se expresaba –o al revés, que un gen deje de expresarse– constituye la esencia del mecanismo molecular de diferenciación celular. Por esta razón, en organismos pluricelulares, las células de distintos tejidos difieren en forma y función, pese a que todas derivan del mismo cigoto y, por lo tanto, tienen el mismo conjunto de genes. Las células de la retina son y funcionan de modo diferente de las del hígado, por ejemplo, porque unas expresan un subconjunto de genes diferente de las otras. Sólo en estadios tempranos del desarrollo de un organismo todas sus células son semejantes. En esos estadios (embrionarios), las células aún no han comenzado a sufrir procesos de diferenciación.

COMUNICACIÓN INTERCELULAR

Para que las células de un organismo pluricelular puedan reproducirse, crecer, diferenciarse y ordenarse espacialmente de un modo coordinado, es necesario que exista un eficaz modo de comunicación intercelular.

Gracias a la comunicación entre células, los organismos pueden mantener su funcionalidad como entidad unitaria pese a estar constituidos por distintos tipos de células especializa-

das en forma y función. La transmisión de los mensajes puede ser química o eléctrica.

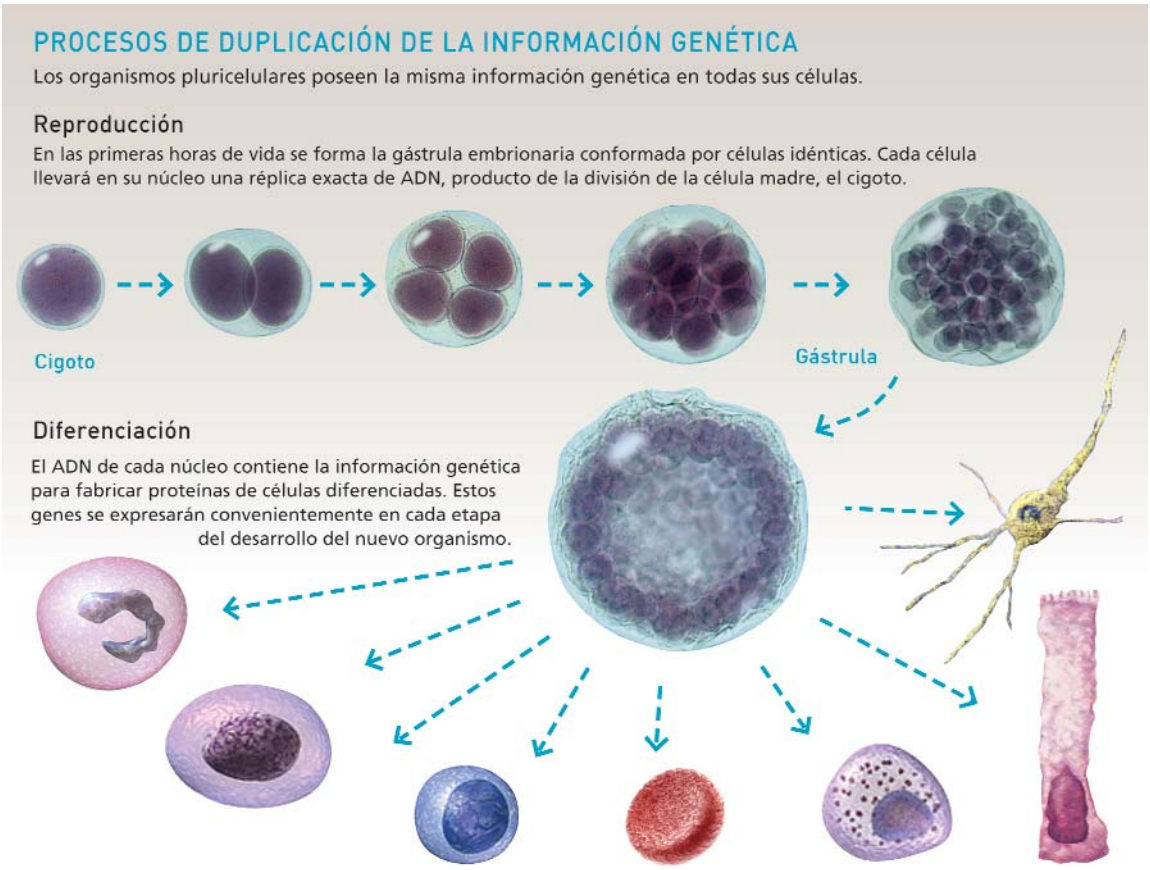
- En la transmisión química, una célula emite un mensaje gracias a una molécula que es secretada y puede difundirse en el medio extracelular e interactuar con células distantes, a las que se denomina células blanco, en las que la molécula induce el cambio. Estas moléculas difusibles que migran de un lugar del cuerpo a otro se conocen colectivamente como hormonas.
- La transmisión eléctrica es común en el sistema nervioso, en el que un impulso eléctrico se transmite mediante la despolarización de la membrana plasmática a través de una prolongación de una neurona.

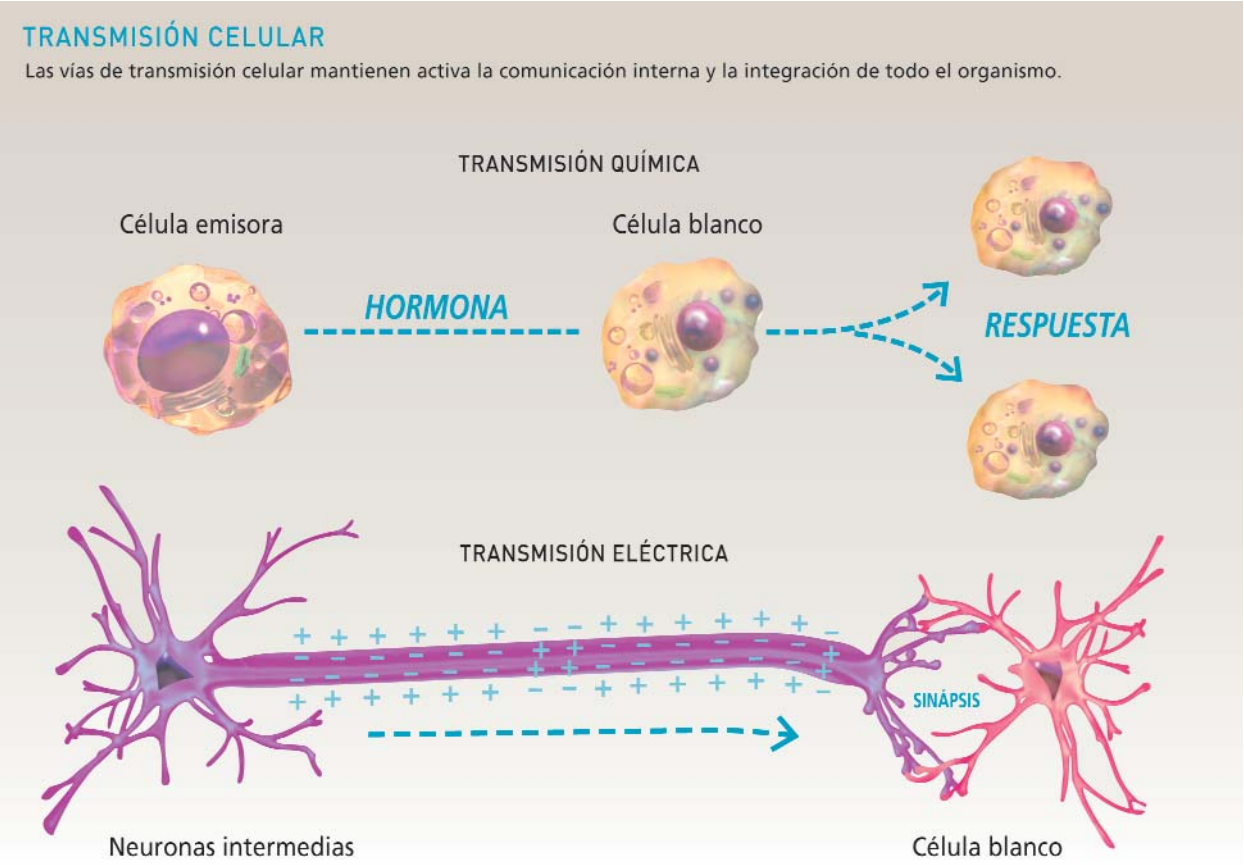
Ambos tipos de mensajes pueden formar parte de un mismo sistema. Por ejemplo, para que un impulso eléctrico pueda pasar de una neurona a la vecina, debe mediar la transmisión de célula a célula por la liberación de una molécula pequeña llamada neurotransmisor. En este fascículo incluiremos dentro del término "hormonas" tanto los neurotransmisores como los factores de crecimiento que promueven la división celular.

Según donde se ubica la célula blanco respecto de la emisora se dice que existe señalización endocrina si ambas están distantes; paracrina, si son vecinas cercanas, y autocrina, si la célula que emite la molécula señalizadora es a su vez la célula blanco.

Existen hormonas lipofílicas que ingresan en la célula blanco atravesando la bicapa lipídica e interactúan con proteínas receptoras solubles en el citoplasma o en el núcleo. En contraste, las hormonas hidrofílicas no pueden ingresar cruzando la membrana plasmática y deben ser reconocidas por proteínas (receptores), constituyentes integrales de la membrana plasmática.

Mediante el estudio de los mensajes que llegan a las células se ha descubierto que es tan importante la naturaleza de la hormona como la de los receptores presentes en la célula blanco y la de un conjunto de proteínas que cambian su comportamiento como consecuencia de la interacción entre la hormona y su receptor. Estas proteínas constituyen los sistemas sensores (o de transducción de señales) que responden de modo específico a la llegada de una molécula mensajera.





MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES EN LAS CÉLULAS

Las células son sensibles a modificaciones en el medio ambiente y esa característica se manifiesta mediante cambios a nivel bioquímico o severas transformaciones morfológicas, que a su vez son consecuencia de cambios bioquímicos. Muchas de estas respuestas ya son conocidas, mientras que otras están siendo estudiadas. El estudio de las respuestas celulares a modificaciones ambientales es un campo de investigación muy activo en la actualidad.

Una célula puede permanecer quiescente (en reposo), dividirse, diferenciarse o morir de acuerdo con las señales de su entorno. Sea cual fuere el camino seguido, esto involucra casi siempre un cambio en el patrón de expresión de sus genes. Los genes en el núcleo de la célula "saben" qué es lo que ocurre en el exterior y cómo se ordena la reacción adecuada gracias a la existencia de los sistemas de transducción de las señales formados por cadenas o cascadas de proteínas. En estas cascadas, cada molécula le pasa la información a la siguiente, y así conectan las señales provenientes del exterior de la célula con su citoplasma y su núcleo.

La mayoría de los componentes de caminos de transducción de señales son moléculas proteicas. La cadena o el camino empieza con moléculas sensoras, los receptores hormonales, que son proteínas insertadas en la membrana plasmática con proyecciones hacia uno y otro lado. La unión de la hormona a su receptor, en el lado externo de la célula, produce un cambio de forma en este último, una pequeña torsión que los químicos llaman cambio conformacional. Ese mínimo cambio le permite a la porción intracelular del receptor unirse a otra proteína. Esta, a su vez, también sufre un cambio de conformación que le permite interactuar con la proteína siguiente en la cascada y así sucesivamente. Cada uno de estos contactos induce una modificación en la molécula que recibe la señal que se manifiesta por un cambio en sus propiedades enzimáticas (activación) o en la capacidad de unir algún ligando citoplásmico.

Como en una carrera de postas, en la que el testimonio pasa de corredor en corredor de modo unidireccional, la noticia de la llegada de una hormona a su receptor de membrana es transducida hacia el interior de la célula pasando de una proteína a otra. Al final del camino, en el núcleo, la señal es recibida por proteínas conocidas como factores de transcripción, determinando que estos se unan al ADN en las zonas promotoras de algunos genes, encen-

diéndolos o apagándolos. El consiguiente cambio en el patrón de expresión génica hace que la colección de genes expresados o, dicho de otro modo, de proteínas fabricadas sea ahora otra, y trae como consecuencia que la célula se comporte de manera diferente en respuesta a la llegada de un estímulo externo.

La naturaleza de esos estímulos no es necesariamente hormonal: diferentes cambios en el entorno físico-químico de las células determinan respuestas similares a las que produce la llegada de una hormona. Entre esos factores, podemos mencionar la temperatura, el pH y distintos tipos de radiaciones ambientales, que al alejarse de condiciones óptimas introducen estrés.

Las células adoptan un destino proliferativo, de diferenciación o de muerte, no como consecuencia de la llegada de una sola hormona, sino como resultado de la interacción con una variedad de hormonas y agentes físico-químicos evaluados en forma permanente. Las tendencias actuales de la investigación entienden esto como "integración de las señales transducidas".

A lo largo de millones de años de evolución se han seleccionado mecanismos moleculares mediante los cuales en la célula viva se desencadena un proceso (proliferativo, de diferenciación o de muerte) como consecuencia de los niveles de activación de diversos caminos de señalización internos disparados en forma simultánea por los estímulos que la célula encuentra.

Dos destinos absolutamente opuestos para la célula viva, como el compromiso para dividirse y el establecimiento del proceso de muerte celular programada son consecuencia de cambios en los niveles de activación de los mismos sistemas transductores de señales.

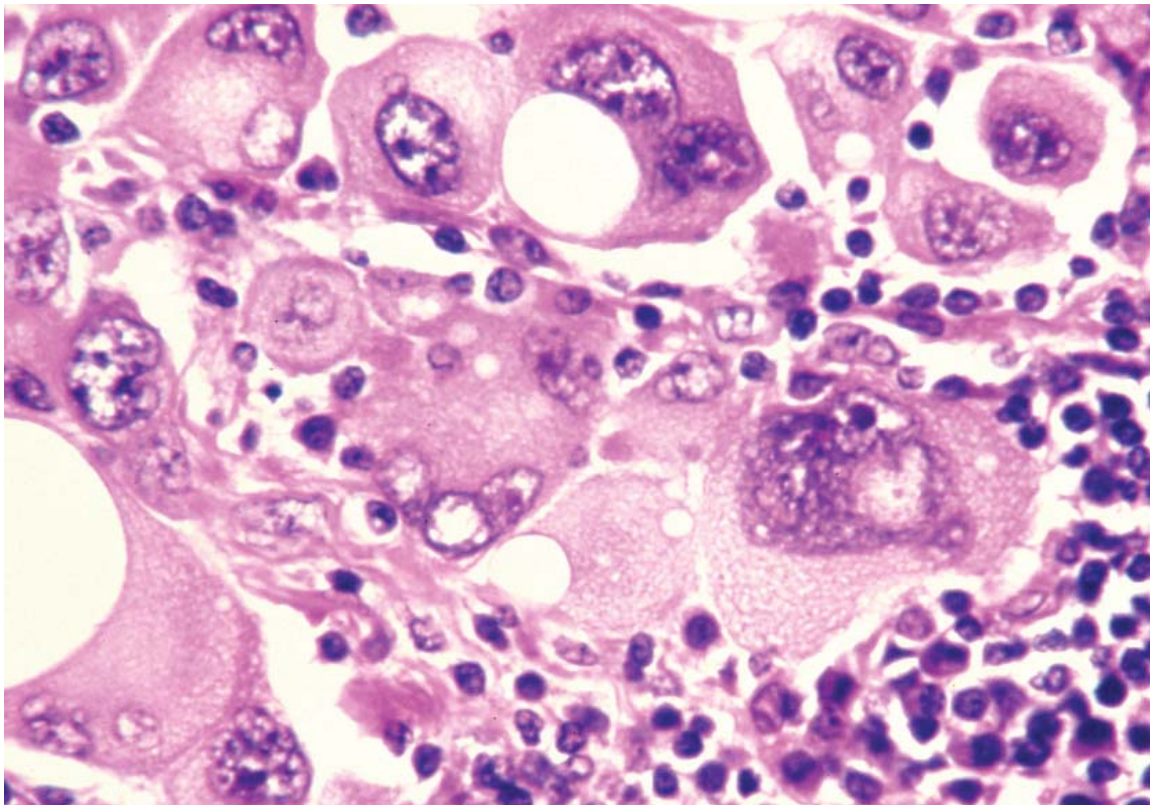
COMPONENTES BÁSICOS DE SISTEMAS TRANSDUCTORES DE SEÑALES

No todos los caminos de transducción de señales son iguales, y cada hormona ha adoptado mecanismos específicos de señalización aunque pueda compartir moléculas señalizadoras con otra hormona. En la mayoría de los mecanismos transductores de señales, participan una o más proteínas diferentes de una clase en particular (receptores, adaptadores, proteínas kinasas, etc.) y cada camino utiliza proteínas de varios tipos.

Podemos mencionar algunos componentes clásicos de un sistema transductor de señales, tomando como ejemplo el del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF, por su nombre en inglés).

1. EGF es una proteína que induce el crecimiento de diversos tipos celulares al unirse a receptores específicos expuestos en el lado externo de la célula. A diferencia de los organismos adultos, los embriones son ricos en factores de crecimiento.

2. Receptores para EGF: las proteínas receptoras de los factores de crecimiento están insertadas en la membrana plasmática, exponiendo zonas hacia el exterior de la célula (que unen a la hormona) y hacia el interior (que unen a las proteínas que transducen la



National Cancer Institute / EE.UU.

Célula de un melanoma humano.

señal). Los receptores cambian su conformación de acuerdo con la presencia o ausencia de una hormona en el exterior. Además, la porción citoplásmica del receptor posee actividad enzimática y cataliza la transferencia de un grupo fosfato a ciertos residuos aminoacídicos de sí, lo que se denomina autofosforilación y constituye la evidencia interna de la llegada de la hormona.

3. Proteína adaptadora Grb2: una o más moléculas citoplásmicas (conocidas como adaptadoras) son sensibles a los cambios ocurridos en el receptor y se unen a la molécula receptora sólo cuando esta ha contactado una señal en el exterior.

4. Intercambiadores de GTP (SOS): la proteína adaptadora Grb2 recluta otras proteínas intermediarias como SOS, cuya función es promover el intercambio de guanosina di-fosfato (GDP) por guanosina tri-fosfato (GTP) en la proteína Ras.

5. Ras: su actividad depende de la unión a nucleótidos de guanina (GDP o GTP), y por lo tanto son también llamadas proteínas G. Estas proteínas ciclan entre un estado activo (unido a GTP, nucleótido de tres fosfatos) y otro inactivo (unido a GDP, nucleótido de dos fosfatos).

6. Proteínas kinasas: enzimas que catalizan la unión covalente de un grupo fosfato proveniente del ATP a las proteínas con las que interactúan específicamente. Muchas veces estas proteínas conforman un arreglo secuencial que implica que sólo se activan cuando la molécula anterior en la secuencia transmite la señal proveniente del exterior y eso se conoce como "cascada de fosforilación". El agregado del grupo químico fosfato (la fosforilación) deja evidencia, como una bandera plantada, de que la interacción ocurrió y, por lo tanto, ha llegado a la célula una señal hormonal.

7. Factores de transcripción (Jun, Fos, Myc): al ser fosforilados contactan físicamente y llevan la información a los promotores de genes en el núcleo. La célula enciende genes que fabrican proteínas involucradas en el crecimiento y la división celular y, por consiguiente, crece y luego se divide.

Los mecanismos que acabamos de describir implican un ordenamiento dentro de la célula dado por la interacción de una proteína con otra y el establecimiento de niveles de control jerárquico en los que una proteína "dirige" la acción de otra.

Los genes sufren en forma aleatoria los efectos de agentes químicos y radiaciones, emitidas por el Sol o por instrumentos creados por el hombre, que pueden dañarlos. Estos efectos se evidencian en la modificación estructural de alguna de las bases en la secuencia de ADN y pueden ser corregidos gracias a una maquinaria celular de reparación. Sin embargo, el mecanismo de reparación no es infalible y, a veces, en los genes se introduce un cambio, conocido como "mutación", que tiene como resultado que se codifiquen proteínas ligeramente diferentes de su versión "salvaje" (sin mutar). ¿Qué pasaría entonces con una célula si una de sus proteínas involucrada en una cascada de transducción de las señales, como la que acabamos de describir, mutase

ENTREVISTA A MIRTHA MARÍA FLAWIA,

investigadora superior del CONICET y profesora titular de Biología Molecular y Celular en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA.

¿Qué es un segundo mensajero?

En el proceso de transducción de las señales no intervienen sólo mecanismos de interacción proteína-proteína, sino que algunos eslabones de la cadena de transducción involucran pequeños compuestos químicos difusibles, como el adenosina mono-fosfato cíclico (AMP cíclico o cAMP), molécula que es fabricada a partir de adenosina tri-fosfato (ATP) por la enzima adenilil ciclasa. El descubrimiento del cAMP data de 1956 y desde entonces se lo ha identificado como regulador de una variedad de procesos metabólicos dependientes del tipo celular en estudio. Hormonas que aumentan la actividad de la adenilil ciclasa, y por consiguiente los niveles de cAMP intracelular, provocan la degradación de glucógeno en el hígado o la síntesis de esteroides en células suprarrenales. El cAMP actúa activando proteínas (llamadas efectoras) como la proteína kinasa A (PKA).

El cAMP difunde dentro de la célula de modo análogo a las hormonas en el medio extracelular. El término "segundo mensajero" se acuñó por contraste con el de "primer mensajero", que son las hormonas.

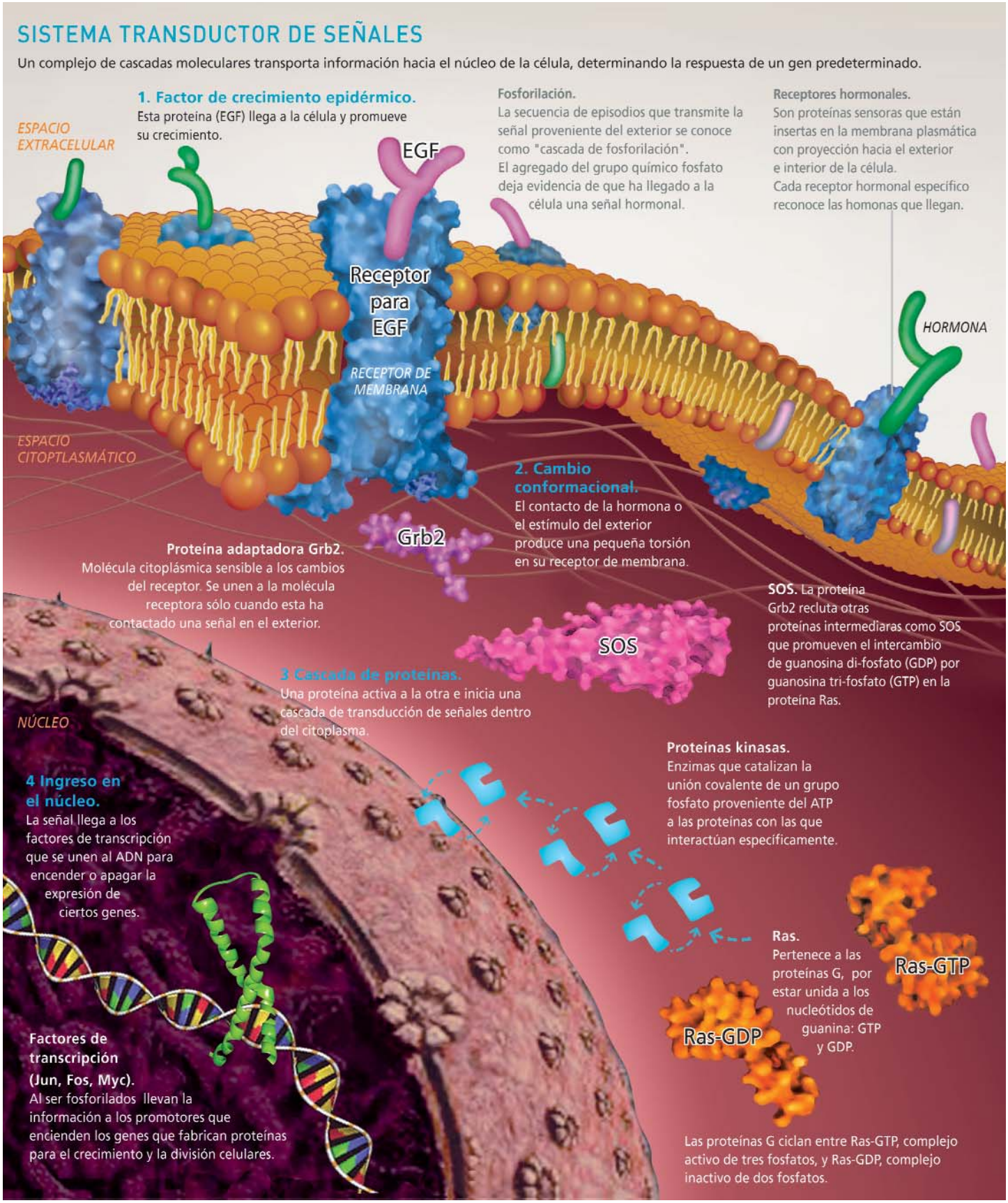
Además del cAMP existen otros segundos mensajeros, como los lípidos, el diacilglicerol y el catión Ca^{2+}.

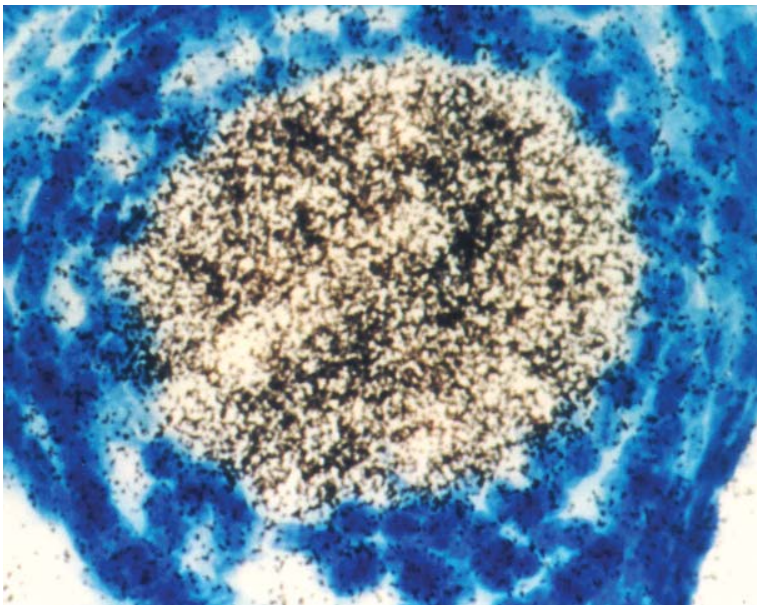
¿Qué se entiende por "amplificación de la señal"?

La unión de una hormona con su receptor activa una sola molécula de adenilil ciclasa, la que produce miles de moléculas de cAMP que se difunden rápidamente en el interior de la célula y activan de modo simultáneo muchas de sus proteínas efectoras (proteína kinasa A o PKA). Ese fenómeno por el que la llegada de la señal se multiplica en el interior de la célula se conoce como "amplificación de la señal".

SISTEMA TRANSDUCTOR DE SEÑALES

Un complejo de cascadas moleculares transporta información hacia el núcleo de la célula, determinando la respuesta de un gen predeterminado.





National Cancer Institute / EE.UU.

Células tumorales de un linfoma en el líquido pleural.

adoptando la conformación que su versión salvaje sólo toma cuando llega una hormona? ¿Qué pasaría si esa proteína fuera mediadora de las señales que inducen a la célula a proliferar? En ese caso, en el núcleo de la célula que lleva la proteína mutada se encenderán los genes que controlan el crecimiento y la división celular, sin haber recibido ningún estímulo hormonal externo. A causa de eso, se formará un grupo de células en constante crecimiento. Esta es, ni más ni menos, la causa molecular de la formación de un tumor; los genes que, al mutar, podrían ocasionarlo son llamados *oncogenes*.

REGULACIÓN DEL CICLO DE DIVISIÓN CELULAR

Para asegurar el crecimiento y desarrollo saludables de organismos complejos como el nuestro es necesario que cada una de sus células conserve un adecuado y firmemente regulado control del ciclo de división. Antes de que se produzca la división celular debe completarse la duplicación del ADN, asegurando que una copia de cada uno de sus genes esté disponible para cada célula hija.

El ciclo celular consiste en una serie de eventos ordenados de manera secuencial que se repiten en forma ordenada en presencia de un estímulo proliferativo. La dependencia de un suceso anterior es lo que hace que el ciclo celular mantenga una direccionalidad. Para su estudio se lo divide en cuatro fases, que son las siguientes.

- La *fase G1* marca el estado típico de las células que no están dividiéndose. Dependiendo de una variedad de estímulos ambientales, la célula puede iniciar un ciclo de división.
- En la *fase S* se produce la duplicación del ADN necesaria para que, luego de la división celular, ambas células hijas contengan la misma información genética.
- En la *fase G2* se rastrean errores que pudiesen haber ocurrido durante la duplicación del ADN. En esta fase actúa la maquinaria de reparación que ya mencionamos, evitando que esos errores se transmitan a las células hijas.
- La *fase M* (mitosis) comienza sólo cuando la duplicación del ADN fue completada y consiste en la famosa danza de desensamblado del núcleo, separación ordenada de los cromosomas y partición de los citoplasmas.

La sucesión de fases en el ciclo es G1, S, G2 y M. Para que se inicie una ronda de replicación es necesario que se accione una "llave de encendido" molecular cuyos componentes fueron descubiertos por Paul Nurse, Tim Hunt y Lee Hartwell. Estos científicos, ganadores del Premio Nobel de Medicina en 2001, mostraron que la asociación de dos tipos de proteínas es esencial para regular diversas etapas del ciclo celular: se trata de las ciclinas (Cyc) y las proteínas kinasas dependientes de ciclinas (CDK). La formación de complejos entre ciclinas y CDK permite superar los denominados puntos de chequeo o de restricción. Conocer los mecanismos de control del ciclo celular en el nivel molecular es importante dado que errores en su regulación pueden dar lugar a patologías que abarcan desde la aparición de malformaciones en el desarrollo hasta la formación de tumores.

A diferencia de las CDK, las ciclinas carecen de actividad enzimática, pero son necesarias para encender la actividad de las primeras. Las CDK están presentes en forma permanente en la célula, por lo que los genes que las codifican son de expresión constitutiva. En contraste, los genes de las ciclinas están fuertemente controlados y se encienden sólo ante la llegada de un estímulo proliferativo, que es precisamente la llegada de factores de crecimiento.

En el control del ciclo celular, hormonas conocidas como factores de

crecimiento inducen el crecimiento y la duplicación celular al interactuar con sus receptores, disparar el camino de transducción de señales correspondiente y activar factores de transcripción que encienden los genes de ciclinas. Así es que la concentración intracelular de proteínas ciclinas aumenta y se forman complejos con las CDK (complejos Cyc-CDK); estos complejos presentan actividad enzimática y fosforilan proteínas blanco. Como consecuencia de este proceso, se supera el punto de restricción y se pasa de G1 a S. Una situación similar se da en el pasaje de G2 a M, cuando las CDK específicas son activadas por ciclinas cuya síntesis ocurre durante G2.

Como toda maquinaria que se enciende de modo específico, también existe un mecanismo de apagado, que consiste en la degradación de las ciclinas por acción de proteasas (enzimas que rompen uniones peptídicas), cuya actividad también es regulada durante el ciclo celular. La fina regulación del proceso hace que la degradación se active cuando los complejos Cyc-CDK ya han cumplido su función. Las ciclinas que promueven el pasaje de G1 a S se degradan durante la fase S y las que promueven el pasaje de G2 a M se degradan al final de M. Desaparecen las ciclinas y las CDK solas vuelven a ser inactivas, esperando la siguiente vuelta del ciclo.

MUERTE CELULAR PROGRAMADA

Mucha atención se ha prestado a las señales celulares que derivan en la proliferación o la diferenciación. Sin embargo, en años recientes, la hipótesis de que las células mueren de modo ordenado y respondiendo a señales externas ha ganado terreno entre los biólogos celulares. Este proceso se conoce como *muerte celular programada* o apoptosis, y forma parte del proceso natural de envejecimiento. De hecho, su nombre proviene del griego antiguo y alude a la caída natural de las hojas en otoño. Hoy sabemos que el envejecimiento de un organismo es consecuencia del envejecimiento de sus células.

El desarrollo del sistema nervioso incluye la muerte de millones de células como parte normal de la maduración del tejido. Lo mismo ocurre durante la diferenciación de las gónadas, en los epitelios que sufren rápido recambio y en la maduración del sistema inmune. La necesidad de amamantar crías dispara mecanismos proliferativos y de diferenciación que hacen que la mama complete su desarrollo, aumente de tamaño y cumpla su función secretoria en cada período de preñez. Sin embargo, una vez que las crías dejan de mamar, el órgano debe recuperar su estructura original hasta la llegada del período de preñez siguiente. En todos estos procesos participan mecanismos apoptóticos.

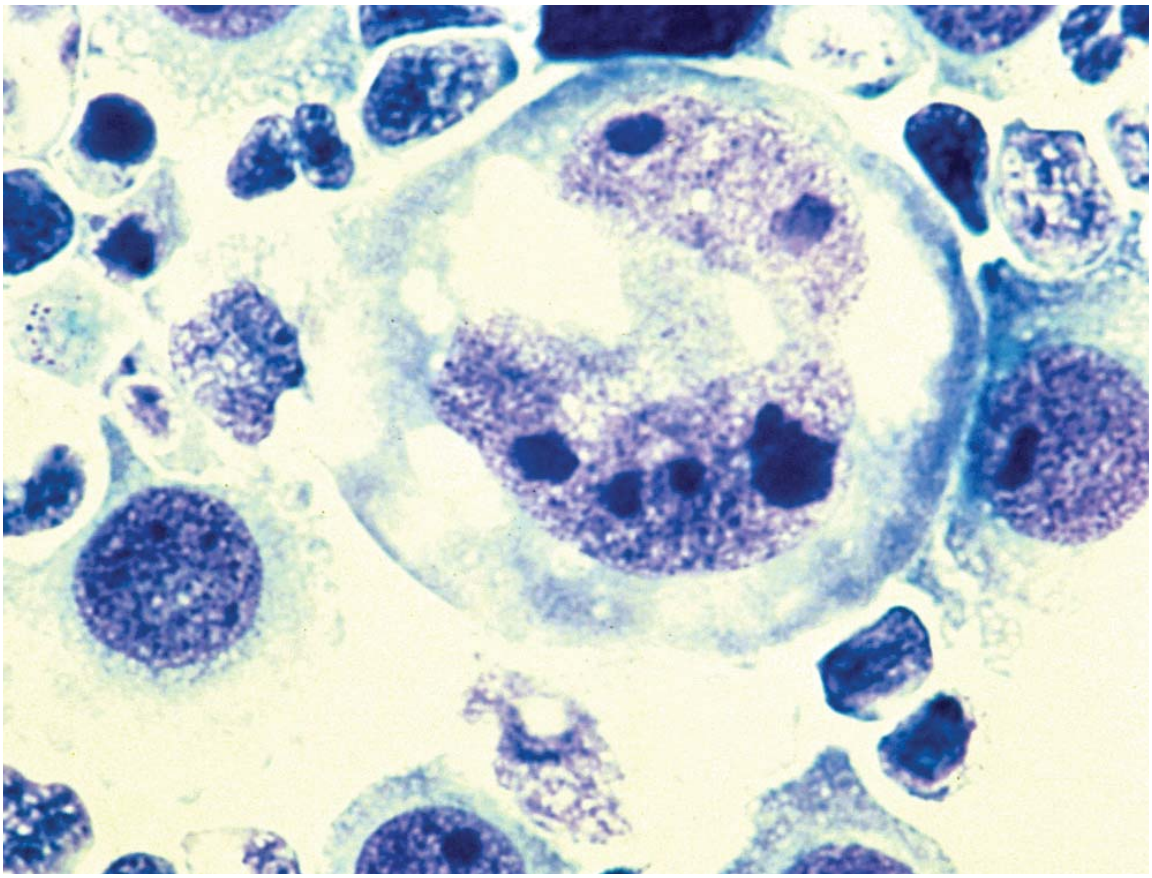
A diferencia de la muerte accidental a causa de efectos nocivos del medio ambiente, el proceso apoptótico implica toda una serie de cambios morfológicos involucrados en el desensamblado de las células, de modo tal que no se pierdan sus contenidos. Una célula en proceso de apoptosis es como un edificio que está siendo desarmado empezando con la remoción de sus revestimientos, cables, cañerías, etc., para reciclar algunos de sus componentes antes de proceder a la implosión.

Cuando una célula entra en apoptosis sufre alteraciones que pueden evidenciarse tanto en su morfología como en su bioquímica. Entre los cambios asociados con la apoptosis están la pérdida general de turgencia, la condensación de la cromatina, la fragmentación del núcleo y las organelas y, por último, de la célula entera. Los cuerpos apoptóticos resultantes son fagocitados por las células vecinas. Los cambios bioquímicos más notables implican activación de enzimas proteasas específicas llamadas caspasas y la fragmentación del ADN en segmentos de 200 pares de bases.

Hoy sabemos que el proceso apoptótico es tan importante durante el desarrollo embrionario de organismos pluricelulares como lo son la diferenciación y la proliferación celulares. A semejanza de estos, la apoptosis es disparada por señales que llegan desde el exterior de la célula y que son transducidas por mecanismos específicos.

La apoptosis es reproducible en tiempo y espacio entre diferentes individuos y su mecanismo implica la participación de mediadores moleculares análogos a los que median las señales proliferati-

National Cancer Institute / EE.UU.



Células tumorales de un cáncer de mama. En marrón se puede apreciar el citoplasma de las células gracias a la introducción de un anticuerpo que reconoce el antígeno carcinoembrionario de las células malignas.

vas, tales como proteínas kinasas, factores de transcripción y también segundos mensajeros, como las ceramidas. Sin embargo, existen moléculas transductoras exclusivas del proceso apoptótico, entre las que se destacan las caspasas. Estas proteasas, altamente selectivas, favorecen la apoptosis mediante un proceso dual: (1) degradan proteínas importantes para la supervivencia celular (componentes del citoesqueleto y del núcleo) y (2) convierten proteínas no funcionales en enzimas promotoras de la apoptosis.

Otra particularidad del proceso apoptótico es que la mitocondria, normalmente asociada con procesos de mantenimiento de la célula viva (gracias a la producción de moléculas que almacenan energía como ATP), también cumple un rol activo en la apoptosis mediante la liberación regulada de moléculas pro-apoptóticas.

Durante los últimos años ha recibido especial atención el estudio del proteasoma. Este complejo macromolecular de la célula está encargado de la degradación de proteínas citoplásmicas o nucleares de un modo regulado. Las proteínas que el proteasoma degrada son previamente marcadas por adición específica de un polipéptido llamado ubicuitina que funciona como una etiqueta que señala que la proteína ubicuitinada seguirá un proceso de degradación. La célula elimina regularmente proteínas por acción del proteasoma, pero, durante la muerte celular programada, el proteasoma participa mediante la degradación de proteínas inhibidoras de la apoptosis.

La desregulación del proceso de apoptosis puede dar lugar a trastornos patológicos: apoptosis excesiva en ciertas zonas del sistema nervioso puede originar enfermedades caracterizadas por la neurodegeneración, como la enfermedad de Alzheimer. Por otro lado, la inhibición de mecanismos normales de apoptosis puede contribuir a la proliferación de tumores.

EL CÁNCER: DESEQUILIBRIO DE LOS MECANISMOS DE REGULACIÓN

El desarrollo de un organismo pluricelular es resultado de la fina regulación de múltiples caminos de transducción de señales en equilibrio. Tanto el crecimiento de células embrionarias como la senecencia de un tejido que madura o se extingue son controlados por mecanismos seleccionados por la naturaleza. Mediante esos mecanismos, los genes contribuyen con las respuestas celulares, tisulares y organísmicas a las influencias ambientales merced a la acción de las proteínas que codifican.

El desequilibrio de los mecanismos de regulación del crecimiento celular trae asociado el desarrollo de la patología conocida como cáncer. Hablar en singular de este fenómeno no es del todo correcto dado que el término "cáncer" engloba una diversidad de dolencias ocasionadas en muy diversos tejidos y tipos celulares. Aun así, todos ellos tienen como común denominador el crecimiento de células que escapan a los controles que rigen la vida de sus vecinas "sanas", con la consiguiente formación de una masa celular conocida como *tumor*. Los tumores pueden deteriorar el funcionamiento del órgano donde se originaron, de órganos vecinos o distantes. Este último fenómeno se conoce como *metástasis* e implica que algunas células se separen del tumor original y migren a zonas lejanas del organismo originando tumores secundarios.

Este desequilibrio es causado por mutaciones que alteran las funciones de las proteínas codificadas por los genes mutados. El cáncer no se origina en una única mutación aparecida en una célula, sino que es el resultado de una serie de mutaciones que contribuyen a desactivar los sistemas de control del destino celular. Una mutación que active señales proliferativas puede contribuir con el cáncer tanto como otra que impida o desfavorezca una respuesta apoptótica. Ambas se han encontrado en tumores extraídos de pacientes. Es imposible estudiar el estado de cada uno de los genes con potencialidad de producir cáncer en un determinado tumor, pero las evidencias muestran que múltiples cambios contribuyen a desequilibrar las señales en una determinada célula y originar, a partir de ella, el crecimiento de una masa tumoral.

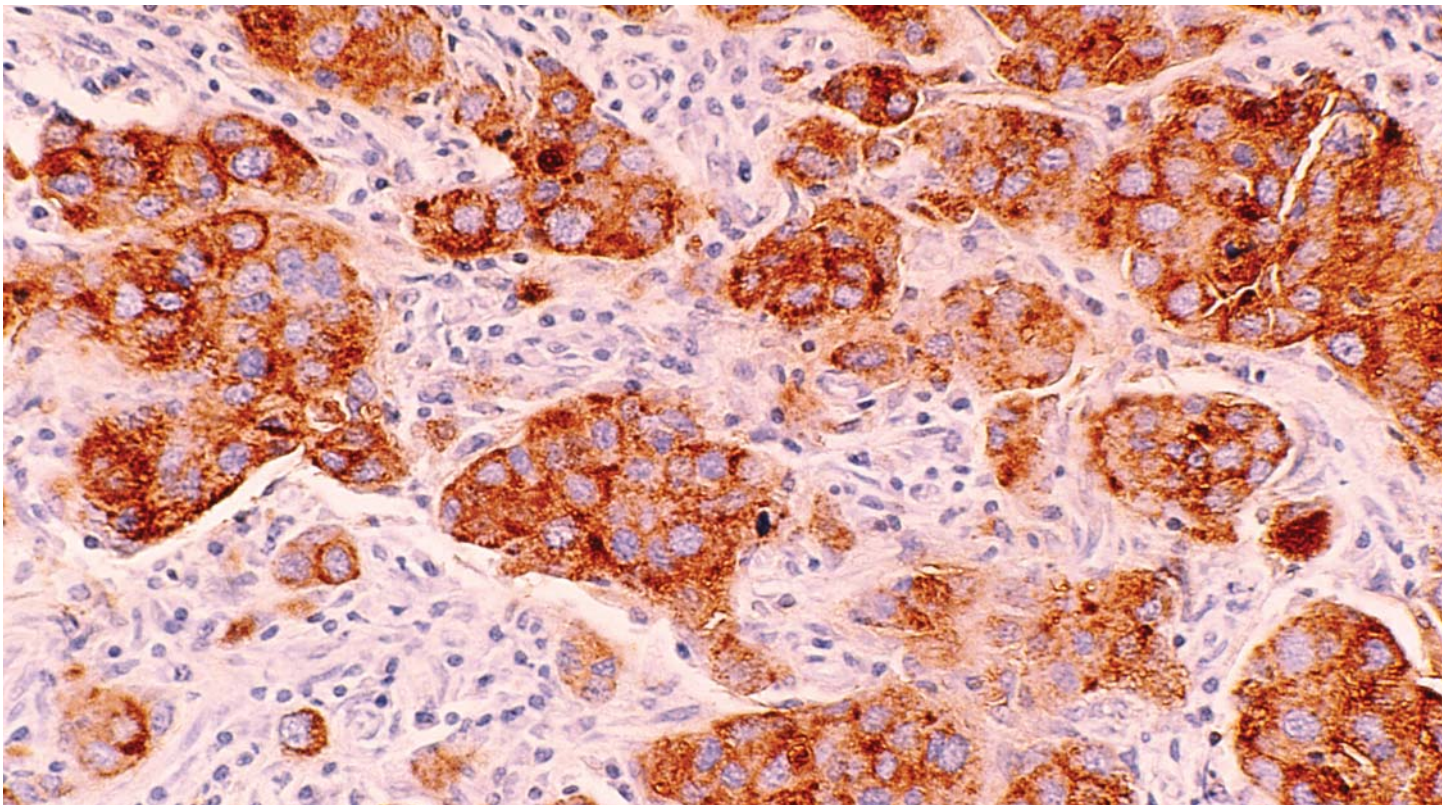
Si una proteína que transduce señales proliferativas muta de modo de ordenar la división celular aun en ausencia de las señales correspondientes, contribuye con el desarrollo del cáncer. El blanco de la mutación ha sido un proto-oncogén, la versión normal del gen; su versión mutada se conoce como oncogén. Debido a cierta emocionalidad relacionada con la enfermedad, la palabra "oncogén" ha adquirido una connotación negativa. Sin embargo, es bueno aclarar que la vida que contemplamos y admiramos resulta de la acción de las proteínas codificadas por las versiones "proto" de oncogenes. Las mutaciones en este tipo de genes que contribuyen con el crecimiento del tumor han experimentado una "ganancia de función".

ENTREVISTA A DANIEL ALONSO, doctor en Medicina de la UBA, profesor de la Universidad Nacional de Quilmes e investigador adjunto del CONICET.

¿Qué significa el término "neoplasia"?
Neoplasia significa "crecimiento nuevo" y se refiere a la formación de una nueva masa de células en un determinado lugar del organismo. Luego de cierta edad, la arquitectura de los organismos adultos ya está definida, y la división celular y el recambio celular son limitados. Si un grupo de células acumula mutaciones y escapa a los mecanismos de control del crecimiento que operan en adultos, podrá crecer desmedidamente para originar esa neoplasia o tumor.

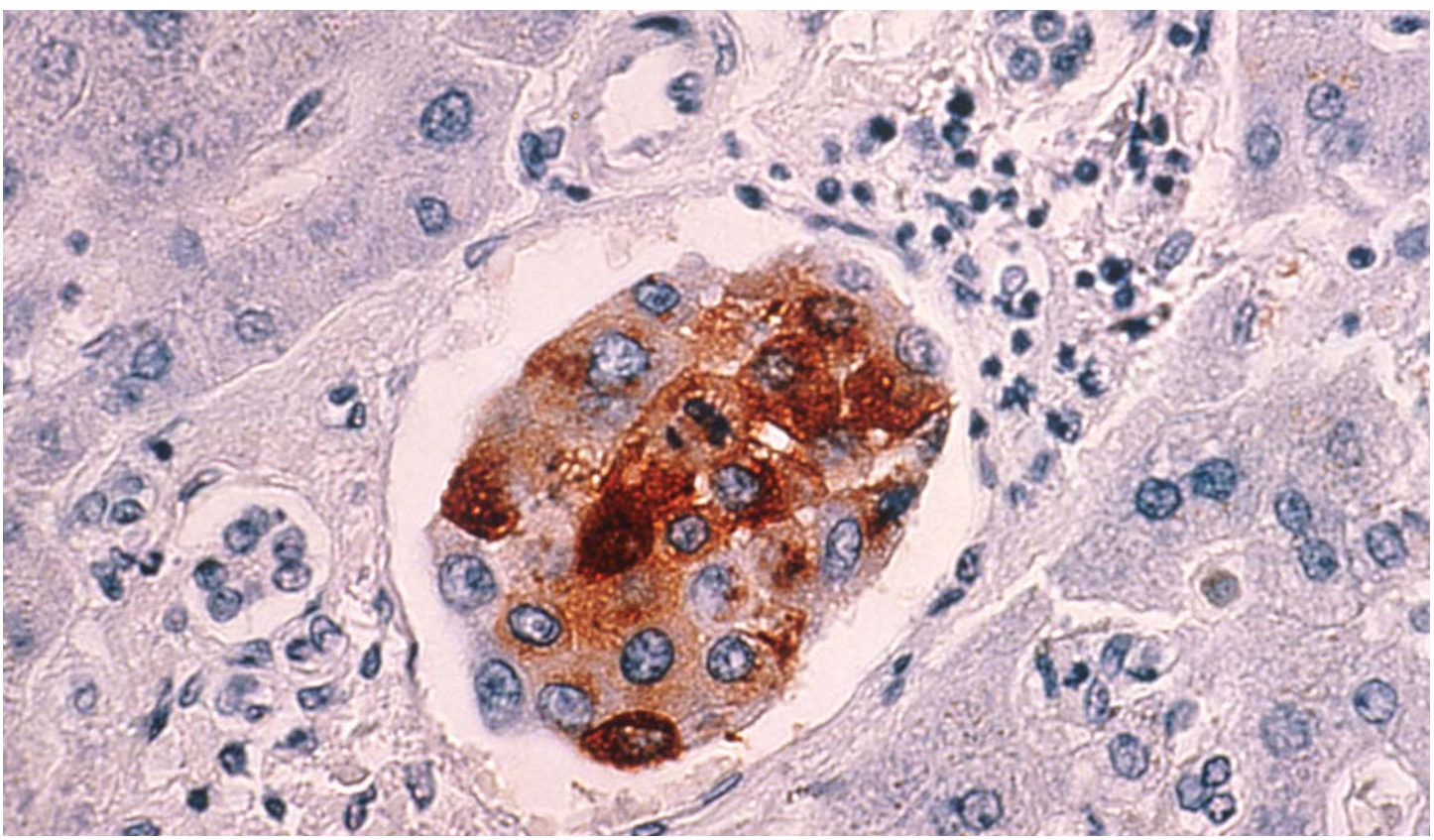
¿Se puede distinguir entre tumores benignos y malignos?
Cuando un tumor sólo crece en forma local, sin invadir ni comprometer el funcionamiento de otros tejidos, se dice que es benigno.
A veces, algunas células de un tumor pueden secretar enzimas que disuelven láminas de proteínas externas a la célula (conocidas como la matriz extracelular) y luego migrar entre las células vecinas a través de la matriz degradada. Al acumular nuevas mutaciones y adquirir un comportamiento agresivo, las células se hacen malignas, y pueden diseminarse por el organismo y formar metástasis.

¿Entonces el cáncer es una enfermedad genética?
Sí, considerando que se origina por alteraciones en genes de las células afectadas. Al dividirse estas células, las mutaciones también estarán presentes en los linajes de células hijas. A su vez, algunas sufren nuevos cambios y aquellas que acumulen ciertas mutaciones podrán originar subpoblaciones de células más agresivas dentro del tumor. No obstante, esto no quiere decir necesariamente que el cáncer sea una enfermedad heredable de un individuo a sus hijos.



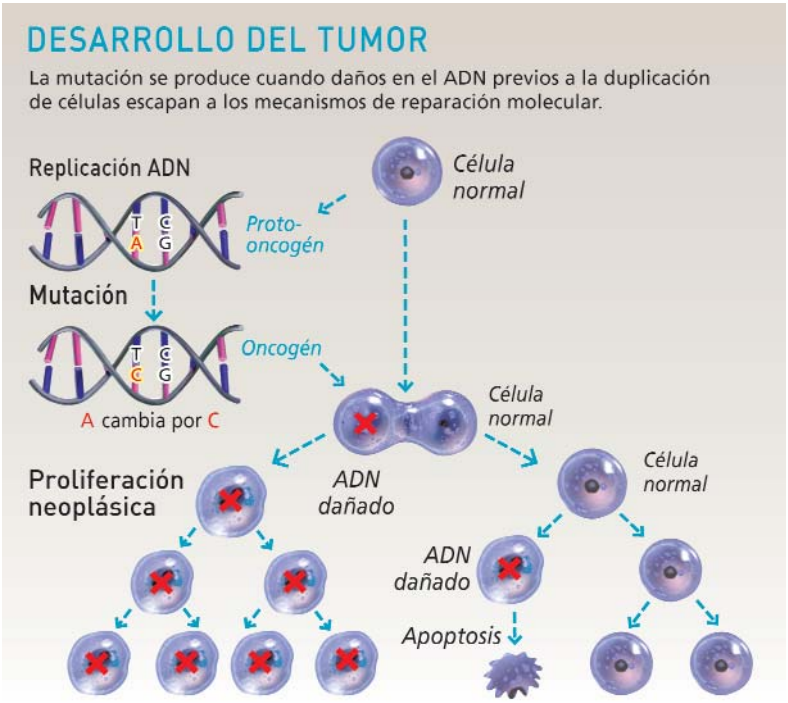
National Cancer Institute / EE.UU.

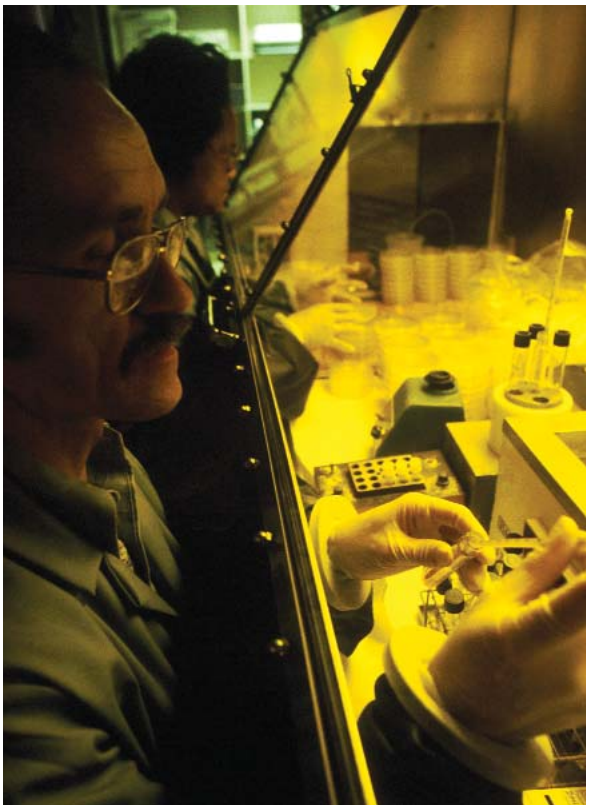
Carcinoma ductal invade el tejido fino del pecho. En color marrón se identifica el citoplasma de las células del tumor.



National Cancer Institute / EE.UU.

Células malignas de un cáncer de mama en proceso de metástasis al hígado.





National Cancer Institute / EE.UU.

Cultivo de células para investigación sobre el origen y la formación de los cánceres en el laboratorio del Frederick Cancer Research and Development Facility (EE.UU.).

Por otro lado, cuando mecanismos de frenado del crecimiento celular sufren una "pérdida de función", también favorecen el crecimiento de tumores. Es el caso de proteínas inhibitorias de los complejos Cyc-CDK o de los guardianes moleculares que ordenan la muerte por apoptosis de células cuyo ADN está dañado más allá de cualquier posibilidad de reparación.

La comunidad médica ha determinado que aproximadamente el 80 % de los casos de cáncer guarda relación con hábitos de vida del paciente o con su exposición a ciertos factores ambientales. Una vez detectado, la suspensión de hábitos perjudiciales no modificará la progresión de la enfermedad, aunque el abandono de conductas nocivas como el tabaquismo o el alcoholismo tienen siempre un impacto positivo en el individuo en forma general.

Dado que el daño causado en los genes no puede repararse evitando el contacto con el carcinógeno, es necesario eliminar las células que llevan la mutación. Además de la intervención quirúrgica, existe una variedad de estrategias tóxicas para las células (algunas en práctica y otras en estudio): drogas que impiden la interacción de hormonas con sus receptores, agentes que inhiben en forma directa la síntesis de nuevo material genético por formar uniones cruzadas entre las cadenas de ADN, inhibidores de enzimas que participan del proceso de síntesis de ADN o de los reguladores del ciclo celular, etcétera.

Numerosos grupos de investigación en la Argentina y en el mundo trabajan con células en cultivo o utilizando material proveniente de tumores humanos para trazar los "mapas" de la señalización celular con el objetivo de encontrar las claves para entender el proceso de malignización o identificar blancos moleculares para potenciales nuevas terapias o métodos de diagnóstico temprano del cáncer.

EPISTEMOLOGÍA
Agustín Adúriz-Bravo

Queremos examinar un poco la diferencia entre describir y explicar en las ciencias naturales. A menudo, los textos científicos asumen un estilo particular que parece "describir" estados de cosas objetivos, descubiertos en el mundo real. Este estilo se puede ver, por ejemplo, en la sección "Genes y diferenciación celular" de este fascículo, en la que se ponen a consideración del lector una serie de "hechos". Es evidente que, bajo la categoría de hechos, se enumera allí una serie de fenómenos que de alguna manera existen en la realidad independientemente de nuestro pensamiento o de nuestro conocimiento sobre ellos. Sin embargo, la presentación de estos fenómenos no es de ninguna manera neutra, sino profundamente interpretada, cargada de teoría.

Los hechos descritos por la ciencia son en realidad elaboraciones muy complejas mediadas por el conocimiento científico. En este sentido, ellos no son presentados con un lenguaje observacional, entendible para cualquier persona que haga uso "objetivo" de sus sentidos, sino que son explicados en términos de entidades abstractas, complejas, teóricas.

Términos como el sustantivo *ovocito,* el adjetivo *eucariota* o el verbo *expresar* son utilizados en modelos teóricos muy elaborados que permiten explicar la estructura y el funcionamiento de los seres vivos.

Esta perspectiva epistemológica sobre la ciencia nos lleva a desdibujar y relativizar un poco la diferencia convencional entre las ideas de "descubrir" e "inventar". De alguna manera, toda la ciencia es "inventada", en el sentido de que habla de entidades y procesos teóricos que no son una copia directa de la realidad, sino que atraviesan múltiples mediaciones. Sin embargo, todos estos elementos constituyentes del conocimiento científico no son creaciones arbitrarias: dicen algo sustantivo sobre la estructura profunda del mundo y permiten intervenir significativamente sobre él.

La idea epistemológica, muy actual, que estamos discutiendo, se conoce como *realismo pragmático.* Significa que el conocimiento científico dice mucho sobre el mundo, pero no es una verdad absoluta, inamovible, "revelada"; es provisional (sujeta a revisiones) y perfectible (se hace cada vez más potente). Además, cada disciplina establece una mirada parcial sobre los fenómenos, guiada por su finalidad. Si tomamos como ejemplo una entidad de gran complejidad como la célula, vemos que esta admite una mirada biológica (funcional, evolutiva), pero también miradas desde la química y la física. Cada disciplina capta determinados aspectos de la célula en los que está más interesada y sobre ellos formula sus modelos.

Bibliografía
Alberts, Bruce, Dennis Bray, Julian Lewis, Martín Raff, Keith Roberts y James Watson: *Biología molecular de la célula,* Barcelona, Omega, 2004.
Alonso, Daniel: *El desafío del cangrejo*, Buenos Aires, Universidad Nacional de Quilmes y Siglo Veintiuno, 2002.
De Robertis, E. M. F.: *Fundamentos de biología celular y molecular,* Buenos Aires, El Ateneo, 1997.
Gómez, Daniel y Daniel Alonso: *Introducción a la oncología molecular,* Buenos Aires, Universidad Nacional de Quilmes, 2000.
Jiménez, Luis Felipe y Horacio Merchant: *Biología celular y molecular,* México, Pearson Educación, 2003.
Kazanietz, Marcelo: *Farmacología molecular,* Buenos Aires, Universidad Nacional de Quilmes, 2000.
Kordon, Claude: *El lenguaje de las células,* Madrid, Alianza, 1994.
Lodish, Harvey, Arnold Berk, Lawrence Zipursky, Paul Matsudaira, David Baltimore y James Darnell: *Biología celular y molecular,* Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 2000.

Páginas web
http://www.aecc.es/
http://www.asarca.org.ar/
http://www.cancer.gov/espanol
http://www.fuca.org.ar/
http://www.lalcec.org.ar/

Agradecimientos
El equipo de Publicaciones de la Dirección Nacional de Gestión Curricular y Formación Docente agradece a las siguientes instituciones y personas por permitirnos reproducir material fotográfico y colaborar en la documentación de imágenes: Instituto Nacional del Cáncer (EE.UU.); Dra.Ana María Tasca.

MINISTERIO de EDUCACIÓN CIENCIA y TECNOLOGÍA PRESIDENCIA de la NACIÓN

Ministro de Educación, Ciencia y Tecnología, Lic. Daniel Filmus
Secretario de Educación, Lic. Juan Carlos Tedesco
Subsecretaria de Equidad y Calidad, Lic. Alejandra Birgin
Directora Nacional de Gestión Curricular y Formación Docente, Lic. Laura Pitman

Coordinadora del Área de Ciencias Naturales, Lic. Nora Bahamonde
Coordinadora del Área de Desarrollo Profesional, Lic. Silvia Storino
Coordinadora del Programa de Capacitación Explora, Lic. Viviana Celso
Coordinadora de Publicaciones, Lic. Raquel Franco

Coordinación y documentación, Lic. Rafael Blanco
Edición, Lic. Gonzalo Blanco
Diseño y diagramación, DG María Eugenia Más
Corrección, Norma A. Sosa Pereyra

www.me.gov.ar