

## PREMIO NOBEL DE MEDICINA Y FISIOLÓGÍA 2002

Ramón Muñoz-Chápuli

Este año la Academia de Ciencias Sueca ha concedido el premio Nobel de Medicina y Fisiología a los británicos Sydney Brenner y John E. Sulston y al estadounidense Robert Horvitz, por sus trabajos sobre la muerte celular programada y el establecimiento del nematodo *Caenorhabditis elegans* como modelo animal para el estudio de este y otros procesos fundamentales del desarrollo.

Sydney Brenner nació en Sudáfrica, país en el que hizo su licenciatura para doctorarse más tarde en Oxford. La mayor parte de su carrera ha tenido lugar en Cambridge, aunque desde 1996 marchó a Estados Unidos para dirigir el Instituto de Ciencias Moleculares de La Jolla en California. Brenner trabajaba, a principios de los 60, en el estudio del desarrollo embrionario y la diferenciación celular. Consciente de las enormes dificultades de estudiar estos procesos en animales complejos como los vertebrados o las propias moscas del vinagre, cuyo desarrollo es muy complicado, Brenner tuvo la idea genial de trabajar con un pequeño gusano nematodo de alrededor de 1 mm de longitud, *Caenorhabditis elegans*. Esta idea se reveló extraordinariamente afortunada, gracias al corto ciclo vital del gusano, la posibilidad de cultivarlo en placas de Petri y su transparencia, que permitía distinguir todas y cada una de las células del organismo a lo largo de su desarrollo. En 1974, Brenner descubrió que el tratamiento de los gusanos con EMS (etil-metano-sulfonato) inducía mutaciones que podían ser relacionadas con genes específicos y con alteraciones precisas del desarrollo [Brenner S, *Genetics* 77:71-94 (1974)]. La combinación del análisis genético de las mutaciones con la posibilidad de seguir con precisión las alteraciones causadas en el desarrollo dieron lugar a una fructífera línea de investigación.

John Sulston ha realizado toda su carrera en Cambridge, en parte en el laboratorio de Sydney Brenner. Sulston continuó la línea emprendida por este y puso en marcha técnicas para seguir todo el desarrollo de *C. elegans*, desde el cigoto hasta el adulto, que está formado exactamente por 959 células somáticas. En realidad, las sucesivas divisiones del huevo producen un total de 1.090 células, pero 131 de estas células, siempre las mismas, entran en apoptosis, el proceso interno de muerte celular programada o "suicidio celular". Esta característica de poseer un número fijo de células, denominada *eutelia*, es una de las razones del éxito de *C. elegans* como modelo animal. Entre

1976 y 1983 Sulston desveló todos los linajes celulares de *C. elegans*, mostrando el camino que llevaba desde el cigoto hasta cada una de las 959 células somáticas diferenciadas, y demostrando también que el patrón de este linaje era invariante, es decir, se repetía en todos los individuos (Sulston JE y Horvitz HR, *Dev. Biol.* 56:110-156 (1977); Sulston JE et al., *Dev. Biol.* 100:64-119 (1983)]. Pero la aportación más relevante de Sulston, y la más destacada por el comité Nobel, fue el descubrimiento de que células muy concretas del linaje celular estudiado, 131 como hemos dicho antes, siempre morían por un proceso de apoptosis (muerte celular programada). El estudio de mutaciones permitió identificar los primeros genes implicados en el proceso, entre ellos *nuc-1*, un gen que produce una nucleasa o enzima de degradación del DNA. Sulston ha estado, desde 1992, al frente del proyecto que ha culminado con la secuenciación del genoma completo de *C. elegans* por el *Sanger Centre* y el *Genome Sequencing Center* en la Universidad Washington de San Luis (Missouri). De hecho *C. elegans* ha sido el primer organismo pluricelular cuyo genoma completo ha sido secuenciado. Más información sobre este tema está disponible en las páginas web de los citados centros de investigación (<http://elegans.swmed.edu/> y [http://www.sanger.ac.uk/Projects/C\\_elegans/](http://www.sanger.ac.uk/Projects/C_elegans/))

Robert Horvitz es biólogo, e hizo su carrera y el doctorado en la Universidad de Harvard, para trabajar después en el Departamento de Biología del Instituto Tecnológico de Massachussets, el prestigioso MIT. Horvitz continuó los trabajos de Brenner y Sulston en un terreno más molecular. Su objetivo fue determinar si había un programa genético que controlara la muerte celular programada en el desarrollo de *C. elegans*. Esta investigación condujo al descubrimiento de los «genes de la muerte», *ced-3* y *ced-4*, cuya expresión era esencial para que se desencadenara el proceso de la apoptosis. Más tarde Horvitz identificó *ced-9*, un gen con efectos anti-apoptóticos cuyo producto interacciona con *ced-3* y *ced-4*, y descubrió un gen homólogo de *ced-3* en el genoma humano. Actualmente sabemos que existen genes (pertenecientes principalmente a las familias de las caspasas, Apafy Bcl-2) que controlan la apoptosis en todos los animales.

La contribución que han hecho Brenner, Sulston y Horvitz al conocimiento científico tiene dos vertientes. En primer lugar, el establecimiento de

*C. elegans* como modelo animal ha dado lugar a un auténtico aluvión de descubrimientos en los campos de la Biología Celular, Molecular y del Desarrollo. En la base de datos *Medline* se recogen actualmente casi 7000 artículos publicados en revistas de Biomedicina relacionados con este modelo. Por otro lado, el descubrimiento del programa de “suicidio celular” ha puesto de relieve la enorme importancia de la apoptosis en el desarrollo del embrión y la supervivencia del adulto. Gracias a estos descubrimientos sabemos que la muerte celular programada no sólo no tiene por qué ser un proceso anómalo o patológico, sino que es esencial para la organización de los animales pluricelulares. La morfogénesis de muchos de nuestros órganos dependen de que se desencadenen los procesos de apoptosis. El ejemplo más conocido quizá sea el de los dedos de las manos y los pies. Si tenemos cinco dedos en lugar de una “paleta” como la de nuestros embriones es porque las células de las zonas interdigitales sufren un proceso apoptótico. Consideremos también la maduración del sistema nervioso, en la que miles de millones de neuronas deben ser eliminadas para el correcto funcionamiento del mismo. O la eliminación de células del sistema inmune que reconocen nuestros propios antígenos y que deben ser suprimidas para evitar que nos ataquen.

Dada la importancia de la apoptosis, se hace evidente que su mala regulación puede causar efectos indeseables. Un desencadenamiento anómalo del proceso apoptótico está detrás de determinadas enfermedades neurodegenerativas. Por otro lado, el que algunas células escapen a la

apoptosis también puede ser grave, como sucede en las enfermedades autoinmunes, en las que sobreviven células del sistema inmune que reconocen a los antígenos del propio organismo. Otro ejemplo lo proporcionan los mecanismos internos de la célula que disparan el proceso de apoptosis si se descontrola la proliferación. En el caso del cáncer, la malignización de las células tumorales no sólo requiere de mutaciones que provocan la proliferación, sino también de alteraciones genéticas que invaliden esos mecanismos de apoptosis que normalmente eliminarían las células tumorales.

El conocimiento de la regulación celular y molecular de la apoptosis podría llevar incluso a estrategias terapéuticas en las que se provoque específicamente el suicidio de células “indeseables”, bien porque sean tumorales o porque su existencia favorezca el crecimiento o la diseminación del cáncer. En otros números de *Encuentros en la Biología* hemos descrito cómo los tumores inducen la formación de vasos que proporcionan nutrientes y constituyen vías para la metástasis. Una posible estrategia antitumoral es la de inducir específicamente la apoptosis en células endoteliales proliferantes. Dado que la inmensa mayoría de nuestro endotelio es quiescente, no proliferante, esta terapia podría destruir específicamente los vasos inducidos por el tumor, dejándole sin suministros esenciales e inhibiendo su crecimiento.

Los interesados en la biología y genoma de *C. elegans*, deben visitar la *Wormbase* (<http://www.wormbase.org/>).