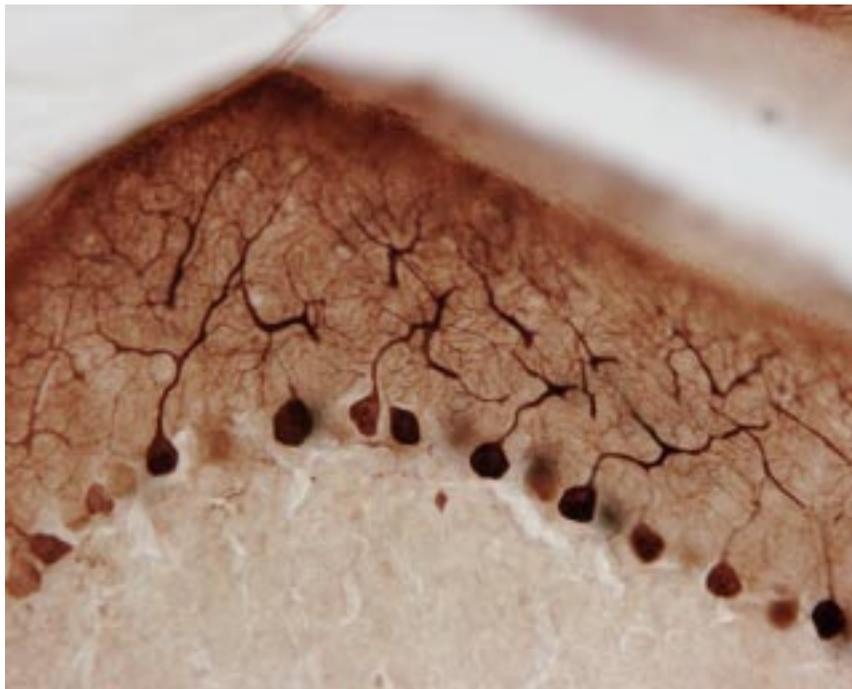


ENCUENTROS EN LA BIOLOGÍA



Editor:
Salvador Guirado

Comité editorial:
Ramón Muñoz-Chápuli,
Antonio de Vicente,
José Carlos Dávila,
Francisco Cánovas,
Francisca Sánchez

Editado con la financiación del
Vicerrectorado de Investigación y
Desarrollo Tecnológico de la
Universidad de Málaga.

El Centro de Profesorado de Málaga
colabora en la distribución de esta
publicación.

Diseño de la portada:
Salvador Guirado

Correspondencia a:
Encuentros en la Biología,
Salvador Guirado (Editor),
Depto. Biología Celular,
Facultad de Ciencias,
Campus de Teatinos,
29071 Málaga
Tfno.: 952 131961
email: guirado@uma.es

Dirección Internet:
[http://www.uma.es/publicaciones/
encuentros](http://www.uma.es/publicaciones/encuentros)

D.L.:MA-1.133/94

3 Las múltiples aristas del ozono

*Bárbara Elena García Triana. Instituto Superior de Ciencias
Médicas. La Habana (Cuba)*

5 Toxicidad de boro en las plantas

*Eugenio Muñoz Camacho es Catedrático de Universidad de
Ingeniería Química. Depto. de Ingeniería Industrial II. Área
de Ingeniería Química. Escuela Politécnica Superior de la
Universidad de A coruña*

*M^a del Mar de La Fuente es Profesora Titular interina de
Escuela Universitaria en el Departamento de Ingeniería
Química Industrial y del Medio Ambiente. Escuela Técnica
Superior de Ingenieros Industriales. Universidad Politécnica
de Madrid.*

*M^a Jesús Rodríguez Guerreiro es Profesora Asociada en la
Escuela Politécnica Superior. Depto. de Ingeniería Industrial
II. Área de Ingeniería Química. Universidad de A coruña.*

7 Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2002

*Ramón Muñoz-Chápuli es Catedrático de Biología Animal
en la UMA.*

LAS MÚLTIPLES ARISTAS DEL OZONO

Bárbara Elena García Triana

INTRODUCCION:

El ozono (O₃) es un gas de color azul que constituye una forma inestable del oxígeno. Es muy común que se haga referencia a este compuesto indistintamente como un agente beneficioso o perjudicial. Al O₃ se le ha encontrado variada utilidad industrial. Sin embargo, derivado de este uso, son actualmente numerosos los estudios dedicados a esclarecer el efecto del O₃ como parte de los gases contaminantes atmosféricos en la inducción de afecciones pulmonares. Por otra parte, la protección de la capa de O₃ estratosférica se ha convertido en objetivo fundamental para la supervivencia de la vida en nuestro planeta. También se incrementa cada día el número de artículos científicos que reportan los beneficios del uso terapéutico del O₃.

Usos del ozono:

Se ha utilizado ampliamente en la desinfección, desodorización y purificación del aire y agua, en el blanqueado y encerado de aceites y en la síntesis inorgánica entre otros. Mención aparte merecen las potencialidades terapéuticas de este compuesto, que serán abordadas más adelante.

El ozono como contaminante atmosférico:

Algunos estudios revelan que el O₃ estratosférico funciona en la naturaleza como purificador natural y que bajos niveles en el aire entre 0,005-0,02 ppm (partes por millón), tienen efectos beneficiosos para la salud de animales y seres humanos; sin embargo, altos niveles de O₃ en la troposfera baja son tóxicos y representan una amenaza para el hombre. Es un constituyente natural de la atmósfera y sus niveles de base en la atmósfera inferior pueden variar desde 0,02 ppm en regiones no contaminadas, hasta 0,5 ppm o más en regiones con alta contaminación atmosférica [Spencer JPE et al., VIII Biennale Meeting International Society for Free Radical Research. Barcelona (1996)]. También influyen las elevaciones geográficas, las radiaciones solares y los cambios climáticos.

El O₃ se forma de manera natural por la acción de las radiaciones ultravioletas (UV) sobre el oxígeno atmosférico y por fotoactivación, fotodescomposición y reacciones por radicales libres entre contaminantes atmosféricos productos de la actividad humana, como son: los hidrocarburos aromáticos policíclicos y los óxidos de nitrógeno y oxígeno. Por lo tanto, se considera

un polutante secundario. También se genera en la vecindad de equipos eléctricos de alto voltaje en funcionamiento y en pequeñas concentraciones en el entorno de lámparas, fotocopiadoras, etc. Los aviones que vuelan a gran altura (a más de 18 Km), se exponen también a aumentos de concentraciones de O₃ en la cabina. [Maltoni C et al., Living in a Chemical World: Occupational and Environmental Significance of Industrial Carcinogens. The NY Academy of Sciences. New York (1988)].

Su toxicidad depende de sus propiedades oxidativas. Induce reacciones por radicales libres al atacar a los fosfolípidos de las membranas celulares o de la capa líquida de recubrimiento epitelial, con la generación de peróxidos lipídicos que pueden actuar de manera directa sobre los macrófagos alveolares pulmonares o por supresión indirecta de los mediadores farmacológicos o inflamatorios.

Se ha estimado que la exposición a 50 ppm durante 30 minutos probablemente sea fatal para los humanos. Las afecciones que produce son variadas y dependen del grado y tiempo de exposición. Se ha descrito en las vías respiratorias: edema pulmonar por exposición aguda severa (9 ppm más otros contaminantes atmosféricos), sequedad e irritación de las mucosas del tracto respiratorio, aumento de la susceptibilidad a las infecciones virales y bacterianas de las vías respiratorias, bronquiolitis y bronquitis (en animales), disminución en un 20% de la capacidad vital del pulmón, tos, dolor subesternal y esputo excesivo.

Otras posibles alteraciones incluyen: irritación de las mucosas oculares, reducción de la adaptación a la oscuridad, alteración del balance muscular extraocular, náuseas, cefalea y disminución en un 50% de la velocidad de desaturación de la oxihemoglobina.

En diversos modelos de carcinogénesis, se ha demostrado un aumento de cáncer del pulmón al exponerse al O₃. Exposiciones intermitentes provocan respuestas proliferativas de las células pulmonares. También se ha detectado que puede actuar como co-carcinógeno de otros contaminantes ambientales. Esto tiene gran implicación para la salud pública ya que se ha estimado que los factores ambientales participan en más del 70% de los cánceres humanos [Sasco AJ., *Bull Acad Natl Med* 179:987-1004(1995)]. El O₃ daña también a las plantas afectando los bosques y cultivos de alimentos. Además afecta los materiales textiles, gomas, tintes y pinturas.

Sus niveles en el ambiente están sujetos a regulación gubernamental. El nivel límite se situó a un promedio por hora de 0,12 ppm (235 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) que no debía ser excedido más de una vez al año. Sin embargo, recientemente se ha considerado más apropiado 0,08 ppm promedio en 8 horas que no debe ser excedido más de 4 veces al año.

La capa estratosférica de ozono.

Esta capa atmosférica se localiza entre 10-50Km por encima de la superficie terrestre y tiene un grosor de alrededor de 0,3 mm. Esto es suficiente para bloquear las diferentes longitudes de ondas de las radiaciones ultravioletas solares sobre todo las de tipo B (UV-B) que son las más peligrosas para la salud.

El O_3 es un gas inestable y muy vulnerable a ser destruido por diferentes compuestos que contienen nitrógeno, hidrógeno y cloro.

En la década del 70, los científicos descubrieron un agrietamiento en la capa de O_3 sobre la Antártida. Se señalaron como responsables diferentes contaminantes de naturaleza química que son emitidos a la atmósfera producto de actividades humanas y que eran considerados "ideales" por su utilidad industrial y para el consumo.

Dentro de ellos se encuentran los gases freones o clorofluorocarbonos (CFC) como el diclorofluorometano (FC12), el triclorofluorometano (FC11), y el clorodifluorometano (FC22). Esta es una familia de productos sintéticos ampliamente utilizados como refrigerantes, como expelentes de solventes desengrasantes, extintores de incendio, plaguicidas, cosméticos, intermediarios en la producción de polímeros, etc. Su contenido en cloro altamente reactivo y su estructura estable que les confiere larga vida media, les proporcionan tiempo suficiente para ascender a la estratosfera donde cada molécula destruye miles de moléculas de O_3 . [Dekant W., *Environ Health Perspect*, **104**:75-83(1996)].

También son dañinos para la capa de O_3 el tetracloruro de carbono y el metilcloroformo, entre otros. Por su tendencia a acumularse en los polos de la Tierra, es allí donde su efecto destructor es mayor.

La reducción del ozono estratosférico produce un aumento de las radiaciones UV solares que alcanzan la superficie de la Tierra.

Estas radiaciones, fundamentalmente las del tipo B (UV-B), provocan un aumento de la incidencia de cáncer de la piel, principalmente melanomas, uno de los tumores malignos más invasivos. La incidencia de esta enfermedad se ha duplicado en los últimos cuarenta años. También se encuentran implicadas en la aparición de carcinoma de células escamosas entre otros tipos de cáncer de piel. Se

calcula que el deterioro de la capa de O_3 en un 10% provocaría un aumento del 26% de la incidencia de cáncer de piel. Se cree que esto se debe tanto al daño al ADN que provocan estas radiaciones como a la afectación del sistema inmune [Kripke ML., *Cancer Res* **54**:6102-05 (1994)]. Dentro de las alteraciones en el ADN, son relevantes las mutaciones que inducen en el gen que codifica a la proteína p53, un supresor tumoral.

Otros efectos ambientales incluyen: la afectación de las plantas terrestres (disminución del rendimiento, alteración en la competencia entre las especies, disminución de la actividad fotosintética, susceptibilidad a la enfermedad y cambios en la estructura y pigmentación de las plantas) y los ecosistemas acuáticos en los que producen disminución de la movilidad y orientación del fitoplacton marino cambiando sus reacciones fotosintéticas y enzimáticas en general. La disminución en la productividad de estos organismos puede afectar especies superiores y provocar cambios en la biodiversidad. La disminución del crecimiento del fitoplacton también puede reducir la captación de CO_2 por los océanos conduciendo a un incremento de esta molécula en la atmósfera lo que puede tener implicaciones en el calentamiento global. Los microorganismos procariotas responsables de la fijación del nitrógeno son también susceptibles a estas radiaciones lo que puede resultar en cambios en el ciclo biogeoquímico del nitrógeno.

Por último, el incremento de la llegada de radiaciones UV-B a la superficie terrestre puede provocar cambios en la química troposférica que induzcan un aumento de la producción de "smog" fotoquímico en áreas urbanas, disminuyendo la calidad del aire.

En 1985 se adoptó el Convenio de Viena, que fue reforzado antes de su puesta en vigor, cuando se firmó el protocolo de Montreal, en el cual se establecieron restricciones para el uso, producción y consumo de las sustancias destructoras de la capa de O_3 . En 1990 en Londres, se estableció una enmienda al protocolo, donde se reducen los plazos para la eliminación de los gases dañinos. En esencia se plantea que entre 1990 y el 2005 deberán irse reduciendo gradualmente las sustancias contaminantes hasta su desaparición definitiva [Registro de Tratados y Otros Acuerdos Internacionales Relativos al Medio Ambiente. Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente y Desarrollo. Nairobi (1991)]. A pesar de estos esfuerzos, el incremento en la producción de estos gases sólo ha disminuido. El agujero en la capa de O_3 crece sobre Europa a un ritmo del 6% cada decenio y las mediciones demuestran que el proceso se está acelerando [Conferencia de

Naciones Unidas Sobre Medio Ambiente y Desarrollo. Conferencia 151/26 (Vol.2) Río de Janeiro(1992)]. Organizaciones de Naciones Unidas señalaron a fines de 1995 que la tendencia al adelgazamiento de la capa de ozono persiste no sólo en la Antártida, sino que también se manifiesta en latitudes medias de ambos hemisferios, en zonas densamente pobladas. Por lo tanto se hace necesario continuar las investigaciones en este campo y la adhesión de todos los estados a las regulaciones establecidas.

Uso terapéutico del ozono:

Por mecanismos no bien comprendidos, el O₃ manifiesta acciones bactericidas, fungicidas y virucidas, por lo que puede constituir el tratamiento de elección en algunas enfermedades y coadyuvante en otras.

Se han utilizado diferentes formas farmacéuticas y de administración como son: mezcla gaseosa u oleosa para uso externo, autohemoterapia, insuflación del gas, inyección intramuscular, agua ozonizada y balneoterapia con ozono.

Dentro de las afecciones tratadas se encuentran: heridas no cicatrizantes, quemaduras, úlceras de extremidades y de decúbito, infecciones virales, bacterianas y fúngicas, lesiones por radiación, asma, acné, hiperlipidemia, osteoporosis

menopáusicas, cirugía dental y enfermedad periodontal, gastritis, inflamación intestinal crónica, purificación sanguínea para transfusiones, etc. De gran importancia es el hecho de que las células cancerosas poseen menor capacidad de defensa antioxidante que las normales, lo que las hace más susceptibles a la acción oxidativa del O₃. No obstante, la mayoría de los estudios carecen de adecuado control, por lo que se requieren esfuerzos de la comunidad científica internacional en este sentido.

CONCLUSIONES

El tema del ozono debe ser tratado de manera detallada por la sociedad humana actual. Como muchas otras sustancias puede ser beneficioso o perjudicial para la vida en la Tierra. El mantenimiento de la integridad de la capa de ozono estratosférica por una parte y la disminución de las concentraciones de ozono en las capas bajas de la atmósfera hasta alcanzar niveles beneficiosos, debe continuar siendo objetivo de numerosos esfuerzos con el fin de lograr la supervivencia de la vida en la Tierra a largo plazo. Por otra parte, el ozono posee propiedades terapéuticas que deben ser exploradas en estudios adecuadamente controlados, de manera que se pueda convertir en una útil herramienta para la prevención y tratamiento de numerosas enfermedades.

TOXICIDAD DE BORO EN LAS PLANTAS

Eugenio Muñoz Camacho, M^a del Mar de La Fuente y M^a Jesús Rodríguez Guerreiro

Este tema se incluye como ejemplo dentro de las materias en el desarrollo de temas de la asignatura de Ingeniería Ambiental, para mostrar los efectos que pueden presentar distintos productos químicos sobre el medio. Dada la amplia experiencia del grupo de trabajo sobre la eliminación de boro por tratamiento de aguas contaminadas con este elemento, se dispone de gran cantidad de datos al respecto, que permiten definir con claridad y concreción los daños sobre el medio natural en el contexto de un aula.

Los micronutrientes esenciales que los organismos vegetales necesitan para su desarrollo son: Hierro, Manganeso, Cobre, Zinc, Boro, Molibdeno y Cloro.

El efecto favorable del boro sobre el crecimiento de las plantas fue observado por primera vez por Bertrand (1911) y Agulhon (1910), siendo muy conocidos los síntomas de deficiencia en un gran número de cultivos por lo que se ha convertido en

un micronutriente muy importante en la agricultura.

Sin embargo, el boro también puede causar síntomas de toxicidad en determinadas áreas provocando graves daños a las plantas debido, por ejemplo, al uso de agua de riego contaminada con una alta concentración de este elemento. Dicha contaminación puede ser provocada por: vertidos urbanos (ricos en detergentes y productos de limpieza); vertidos industriales y productos químicos utilizados en la agricultura. Las concentraciones de boro en agua de riego menores de 0,70 µg B/ml, suelen ser beneficiosas para la mayoría de las plantas y, sin embargo, los valores comprendidos entre 1,0 y 4,0 µg B/ml producen necrosis celular siendo inadecuadas para las plantas [Martínez J.L., de la Fuente M.M., Muñoz E. *El boro en los vertidos industriales*. Ingeniería Química **9**: 163-169 (1999)].

Los cultivos pueden clasificarse, atendiendo a

la concentración máxima permitida de boro en el agua de riego, en tres categorías por orden de tolerancia creciente:

a) Cultivos sensibles (0,30-1,00 $\mu\text{g B/ml}$): manzano, cerezo, limonero, naranjo, peral, melocotonero, pomelo, aguacate, olmo, albaricoquero, higuera, vid, ciruelo y judías.

b) Cultivos semitolerantes (1,00-2,05 $\mu\text{g B/ml}$): cebada, alfalfa, repollo, zanahoria, lechuga, cebolla, patata, calabaza, espinaca, tabaco, olivo, rosas, tomate y trigo.

c) Cultivos tolerantes (2,05-4,00 $\mu\text{g B/ml}$): espárrago, arándano, algodón, pepino, gladiolo, sésamo, tulipán, remolacha, haba, pasto, menta y centeno. [Se puede leer una revisión en: M^a del Mar de la Fuente. "Diseño y desarrollo de un sistema de tratamiento para la eliminación de boro en vertidos industriales" (2000). Tesis Doctoral. Universidad Politécnica de Madrid].

Las plantas tolerantes acumulan boro a una velocidad baja mientras que las plantas sensibles lo hacen muy rápidamente. Se establece que las diferencias de tolerancia al boro en plantas pueda ser causada por las distintas proporciones de acumulación de boro en hojas y no por las diferencias de sensibilidad en ellas. Así, las diferencias del tiempo necesario en las plantas para mostrar síntomas de toxicidad se basan únicamente en dicha acumulación.

Otras causas de los síntomas de toxicidad en las plantas pueden ser los suelos derivados de sedimentos marinos, suelos de las regiones áridas o semiáridas o de suelos derivados de una roca madre rica en boro encontrándose éste en solución como ácido bórico (H_3BO_3) o como Bórax ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$).

La adsorción del boro juega un papel importante en la determinación de la cantidad de boro disponible para la absorción por las plantas. El boro asimilable (extraíble en agua caliente), que consiste sobre todo en ácido bórico B(OH)_3 , es muy pequeño en relación al boro total (entre 0,1 y 3 $\mu\text{g B/ml}$). El boro total (entre 2 y 200 $\mu\text{g B/ml}$) que principalmente depende del tipo de suelo, se encuentra bajo las siguientes formas: en el interior de los minerales silicatados (no asimilable por las plantas); adsorbido sobre los minerales arcillosos (con un máximo de absorción hacia pH 8,5-9); adsorbido sobre hidróxidos de hierro y aluminio (con un máximo de absorción entre pH 8-9 para hidróxidos de hierro y hacia pH 7 para hidróxido de aluminio); y ligado a la materia orgánica (provocando un aumento del contenido en boro en las plantas). Generalmente al aumentar el pH del suelo, la adsorción del boro por parte de éste es mayor y, en consecuencia, la disponibilidad para las plantas menor.

La textura del suelo es también un factor importante a considerar. Los suelos con textura ligera contienen en general mayores cantidades de boro soluble que los suelos de textura gruesa debido a que en estos el boro es adsorbido por la arcilla, quedando restringida la lixiviación.

Las condiciones climáticas pueden tener relación con la tolerancia al boro, pero no en todos los cultivos los efectos son los mismos, sino que unos acumulan más boro en condiciones de altas temperaturas y climas secos y otros lo hacen a bajas temperaturas y humedades más altas.

Los componentes minerales del suelo también influyen en la disponibilidad de boro. En suelos alcalinos con presencia de iones Ca libres la disponibilidad de boro es mucho menor. Lo mismo ocurre para el magnesio.

El boro es absorbido por un flujo hídrico a través de las raíces de las plantas bajo la forma de ácido bórico no disociado, sigue el flujo de la transpiración, y es transportado únicamente en el xilema, ya que es en gran parte inmóvil en el floema. Se ha demostrado que puede haber un control genético en el transporte de dicho elemento [Domínguez, *Los microelementos en la agricultura*. Ed. Mundiprensa].

La distribución de boro en las plantas no es uniforme. Su acumulación es más alta en las hojas que en raíces, tallos y frutos, aunque existen excepciones como el melocotonero y el cerezo.

El contenido de boro en las plantas varía con las especies, la edad y los órganos analizados, de tal manera que los síntomas de toxicidad generalmente aparecerán por encima de 200 $\mu\text{g B/ml}$. Estos síntomas coinciden en la mayoría de los cultivos con necrosis progresiva de las hojas que comienza por un amarilleamiento de los bordes de las hojas, progresa entre los nervios laterales hacia la nerviatura central y termina con un oscurecimiento y la posterior necrosis. Las monocotiledóneas muestran necrosis en las puntas, mientras que en las dicotiledóneas la necrosis es tanto marginal como apical. Existen excepciones, como la cebada, en donde la necrosis aparece primero en forma de manchas en la sección terminal de la hoja y finalmente las manchas necróticas se funden [Sardá y de Torres, *Boro micronutriente agrícola*. Ed Borax España, S.A.].

A pesar de que los síntomas de toxicidad son provocados por una aplicación excesiva de boro, el rendimiento comercial del cultivo no se ve afectado hasta que los síntomas visibles son muy graves. Sin embargo, en el caso de plantas ornamentales esto no ocurre ya que un buen rendimiento implica la ausencia total de hojas con síntomas necróticos.

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/)

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/>).