



Universidad de Salamanca
GABINETE DE COMUNICACIÓN
Y PROTOCOLO

Salamanca
12 de abril de 2005

*El científico alemán Rudolf Virchow fue de los primeros en proponer la teoría celular de los seres vivos. Una de sus reglas **Omnis cellula ex cellula**, es decir “Toda célula procede de otra célula”, parece fundamental en las investigaciones que usted. y su grupo desarrollan. ¿En qué consiste el ciclo vital de las células y por qué es tan importante?*

- Es uno de los dogmas de la biología. La división celular es lo que ha mantenido a los seres vivos en la Tierra. En un momento determinado surgió la vida porque surgió la célula, que fue dividiéndose y sufriendo una serie de variaciones. Estas variaciones de célula tras célula es lo que ha originado a los distintos organismos en sus diferentes formas unicelulares o pluricelulares. De hecho, nosotros somos comunidades de células especializadas en diferentes tejidos, que se han generado a partir de una única célula inicial. La división celular marca cómo se genera la vida y cómo se expande y, además, es de suma importancia para entender las enfermedades derivadas del proceso de división celular.

- Por lo tanto, nuestro crecimiento, desarrollo y reproducción está condicionado por la división celular. ¿Cómo se desencadena ese proceso, qué hace y qué determina el momento en que una célula comience a dividirse?

- Los organismos pluricelulares, como nosotros, hemos desarrollado un sistema de señalización entre las distintas células (secretan unas sustancias llamadas factores de crecimiento) que indican a las demás o así misma que quieren dividirse o no. Toda esta señalización es fundamental porque establecerá los límites e inducirá la entrada o salida del ciclo celular, es decir las células se dividen respondiendo a señales que se envían entre sí. No obstante, antes de ello la célula debe crecer, duplicar su contenido y luego dividirse en dos. Tras este proceso se producen otros fundamentales, como son el de diferenciación celular (por el que se generan las células especializadas, como por ejemplo las neuronas) y el proceso de muerte celular, en el que las células sobrantes morirían. La combinación de estos tres procesos de división, diferenciación y muerte celular determinan la configuración de las estructuras de los organismos tal como los conocemos y vemos. De hecho la escultura sería un símil bastante bueno para comparar todo este proceso. Para hacer una mano, por ejemplo, se comienza por acumular material, formar las estructuras y por último quitar el material sobrante para definir los dedos, uñas, etc.

- ¿Qué les interesa saber específicamente del proceso de división celular?

- Nosotros nos encontramos estudiando la división celular desde lo más básico a lo más complejo. Una de las líneas que estudiamos es cómo se multiplican las células y cómo ese proceso se apaga para iniciar el proceso de diferenciación. Estamos interesados en entender cómo las células precursoras de otras dejan de dividirse. Saber cómo se inicia la diferenciación celular es muy importante para entender cómo se generan células especializadas. Por ejemplo, hemos conseguido reactivar el proceso de división en células especializadas como las neuronas. ¿Sabe qué pasa? Hemos descubierto que en vez de dividirse se mueren. Por lo que estamos barajando la posibilidad de que con el envejecimiento algunas neuronas se mueren porque se les active la maquinaria de división celular. Esto podría tener relevancia para entender cómo se produce la neurodegeneración



Universidad de Salamanca
GABINETE DE COMUNICACIÓN
Y PROTOCOLO

Salamanca
12 de abril de 2005

que ocurre con el envejecimiento y que conlleva el desarrollo de enfermedades como el Alzheimer o la demencia senil.

División celular

- Su grupo de investigación presta especial atención al estudio de la ciclina y su función en la división celular. ¿Por qué es tan especial esta proteína?

- La división celular es un proceso que se conoce desde hace cien años, pero hasta hace veinticinco no se sabía qué moléculas lo regulaban. Para que una célula empiece a dividirse tiene que activarse una proteína que se llama complejo cdk/ciclina. Existen varios tipos de ciclinas, que son proteínas que cambian, se sintetizan y se destruyen; y ellas son las que regulan el proceso de división celular, por un lado activando la fase de duplicación del material genético y, por otro, en la mitosis que es cuando éste se divide en las dos células resultantes. Lo interesante es que el mismo cdk asociándose a dos ciclinas distintas está activado o inhibido en función de las fases de división celular. Lo que nos constata que estos complejos, en sus distintas fases, están hablando entre sí y que son el corazón de una máquina que recibe señales de otras células para que se inicie o no el proceso de división celular.

Por ello estuvimos trabajando en descubrir esas moléculas, saber cuáles eran, para qué servían y ver cómo se regulaban y podemos decir que los complejos cdk/ciclina son el centro al que llegan las señales. Lo que nos interesa ahora es saber cómo se frena la máquina, cómo se frena la división celular y la implicación de estas moléculas en su regulación.

- ¿Qué le ocurre a una célula cuando comienza a dividirse?

- En el núcleo de una célula se encuentra el genoma con el ADN, su libro de instrucciones. El proceso más importante en la división celular va a ser la duplicación correcta del genoma, que se dividirá en dos partes y se repartirá entre las dos células resultantes tras la fase de mitosis, que tienen que ser desde el punto de vista genético exactamente iguales. Para que esto ocurra se debe dar una fase de síntesis y otra fase de mitosis. Cualquier error que se produzca durante ese proceso tiene consecuencias negativas para la célula.

Normalmente cuando se generan células con estos errores, una con más genoma y otro con menos, éstas mueren. No obstante, a veces las células sufren mutaciones realmente mínimas por errores en la división celular, cambios muy pequeños que no provocan su muerte pero que son determinantes porque a partir de ellos pueden adquirir características tumorales. Las células tumorales presentan, además, otras características. Las alteraciones sufridas generan lo que se conoce como “inestabilidad genética”, por lo que producirán divisiones anormales que darán a su vez células con otras transformaciones. Así, van produciéndose cambios en las células resultantes las cuales cada vez se van seleccionando más y comienzan a tener capacidad metastática (de emigrar y trasladarse a otros tejidos y generar tumores en ellos).



Universidad de Salamanca
GABINETE DE COMUNICACIÓN
Y PROTOCOLO

Salamanca
12 de abril de 2005

- *Ustedes también están interesados en descifrar los mecanismos de diferenciación celular. ¿Por qué es tan importante para el estudio del cáncer el cese de la división celular y esa transición a la diferenciación?*

- Mientras se está dividiendo la máquina de la que hablábamos está en marcha, pero en un momento se reciben señales de inhibir la división celular. Estas señales negativas activan inhibidores de los complejos cdk/ciclina y gracias a ello la máquina se bloquea. Lo que nuestro grupo ha visto es que si se bloquean estos inhibidores las células continúan dividiéndose y no se diferencian, y esa es otra de las características de las células tumorales: tener alterados los inhibidores que permiten la diferenciación.

En medicina está comprobado que las células tumorales que tienen mucha más capacidad proliferativa (de división celular) y menos de diferenciación son las más peligrosas. Podríamos decir que uno de los pasos fundamentales de transformación de una célula a célula tumoral ha sido la pérdida de algunos de estos frenos moleculares, necesarios para que la célula deje de dividirse, ya que esa exagerada capacidad proliferativa es la que puede formar esas masas celulares que constituyen los tumores.

- *Profesor Moreno, uno de los capítulos de sus investigaciones está dedicado especialmente a la meiosis. ¿Por qué?*

- La meiosis es una división celular especial, fundamental, que va a dar lugar a los gametos femeninos y masculinos, que son la base de nuestra reproducción sexual. Esta división presenta características especiales debido a que en ella el material genético se reducirá a la mitad. Si nos paramos a pensar, ¿cómo se pueden transferir a tu descendencia la mitad de tus instrucciones y cómo ésta puede ser complementaria con la otra mitad, la de la pareja? Es un problema muy relevante, de interés biológico fundamental y conocido como “problema de la reducción”. Ambas partes de la pareja reducen a la mitad su copia del material genético para que después ambas copias juntas generen un organismo. Esto ha de ejecutarse con una precisión total, no pueden producirse errores, ya que en el caso en que se pierda parte de la información genética se generará un organismo que no es viable. Uno de estos ejemplos lo constituyen los abortos espontáneos.

- *Por lo tanto, en la meiosis es donde se produce el fenómeno de la recombinación genética, responsable de la diversidad individual de la especie humana. ¿Qué estudian en ella?*

- Nosotros queremos saber cómo se generan los gametos. El proceso de recombinación meiótica permite que nuestros óvulos y espermatozoides sean diferentes entre sí y, por tanto, exista variabilidad genética en nuestra descendencia. Durante la recombinación meiótica (la mezcla de los caracteres paternos y maternos) se bloquea la segregación de los cromosomas. Existen señales moleculares que alertan de que está ocurriendo el intercambio de material genético antes de que se produzcan las divisiones que van a dar lugar a los gametos. Todavía no sabemos cómo se regula exactamente todo ese proceso, cómo funciona y cómo actúan las moléculas involucradas en él.

Una de las posibilidades que creemos influye en la ocurrencia de los errores genéticos en la formación de los gametos es que los genes que regulan el bloqueo de la



Universidad de Salamanca
GABINETE DE COMUNICACIÓN
Y PROTOCOLO

Salamanca
12 de abril de 2005

entrada en meiosis hasta que no se haya completado perfectamente la recombinación genética podrían estar alterados. Es fascinante primero ver que hay un intercambio entre la información materna y paterna y, segundo, que alguna señal se tiene que estar generando para que el proceso de meiosis no ocurra prematuramente sino, únicamente cuando ha habido el intercambio de información de todos los cromosomas. Sólo entonces se produce una segregación inicial a la que sigue otra de la que resultan los gametos.

Compuestos antitumorales

- *Por otra parte, ustedes también desarrollan investigaciones sobre dianas moleculares de los compuestos antitumorales. ¿Cuál es la línea del trabajo que llevan a cabo?*

-En la investigación de dianas tumorales se busca el compuesto antitumoral que mate las células tumorales y no dañe al resto, por eso se trata de saber cual es la diana, es decir qué molécula en la célula es la que está siendo reconocida por el compuesto antitumoral y la acción que hace que se destruya. Una vez que hemos dado con ella tratamos de averiguar por qué mata a las células tumorales y no a las normales.

Colaboramos con dos empresas que tienen sus productos antitumorales muy desarrollados y los probamos en organismos unicelulares (una colección de levaduras mutantes) para ver si los matan, si esto ocurre observamos si esto sucedería de manera parecida a lo que ocurriría con las células humanas. La colección de mutantes es interesante porque cada individuo es idéntico al normal excepto en que a cada uno le falta un gen diferente. Aplicando la droga a cada mutante el que no tenga el gen sobre el que actúa la droga será el que sobreviva. La colección es tremendamente útil porque te especifica sobre qué gen actúa la droga y nos ayuda a delimitar y perfeccionar los compuestos tumorales

- *Bajo su punto de vista ¿hacia dónde apuntan las investigaciones en la lucha contra el cáncer?*

- El cáncer es una enfermedad donde hay un montón de alteraciones genéticas y probablemente hay muchos tipos de tumores distintos. Una célula pierde el control, comienza a sufrir alteraciones genéticas y se crea una combinatoria genética, cada persona es un mundo y cada alteración es distinta. Por un lado se trataría de conseguir que las células tumorales no se dividieran y por otro, conseguir que esa célula que ha perdido el control y se está dividiendo se mate a sí misma. De hecho es muy probable que las mejores drogas antitumorales sean aquellas que hagan que la célula se suicide (mecanismo de muerte celular o apoptosis). De hecho cuando el mecanismo de muerte celular está alterado en las células tumorales éstas son mucho más difíciles de combatir.

En el futuro para combatir un tumor habrá que estudiarlo desde diferentes perspectivas, tendrá que hacerse un análisis de cómo está el sistema de división celular, el de diferenciación y el de muerte celular y en función del estudio de estos tres aplicar un tratamiento u otro. Hasta ahora lo que se hace es un estudio del tumor desde el punto de vista histológico. Si a esos diagnósticos se les unieran diagnósticos moleculares (estudiando las moléculas implicadas en los procesos de división, diferenciación y muerte celular) se sabría mucho más y se afinaría inclusive más en la terapia a utilizar.



Universidad de Salamanca
GABINETE DE COMUNICACIÓN
Y PROTOCOLO

Salamanca
12 de abril de 2005

- *Con todo lo que me ha contado al final me he dado cuenta de que al igual que las personas las células también cometen errores*
- Nuestro organismo dispone de sistemas exquisitos para que no se produzcan errores, pero a veces estos no funcionan. Aún así, la precisión del sistema es magnífica. Nosotros estamos hechos de 10^{13} células. Para que se llegue a un organismo generado por este número han tenido lugar muchísimas divisiones celulares; y esas divisiones celulares han tenido que ocurrir con precisión exquisita para que un organismo primero funcione bien y, segundo llegue a los 80 o 90 años sin problemas muy graves. Mirándolo así, te das cuenta que el cáncer es una enfermedad muy rara.