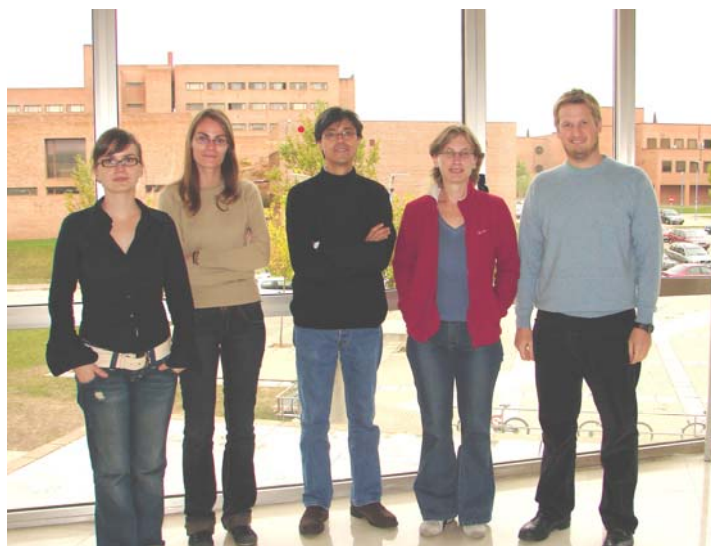


Investigadores del CIC (IBMCC) identifican una nueva ruta inductora de muerte celular programada

Salamanca, 15 de junio de 2009. *The EMBO Journal* publicará el 17 de junio un estudio del grupo de Muerte Celular y Cáncer del Centro de Investigación del Cáncer (**Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (IBMCC)**), de Salamanca, dirigido por el **Dr. Felipe X. Pimentel-Muiños**, en el que se describe que algunos de los activadores naturales de la muerte celular programada son capaces de inducir normalmente este fenómeno a través de un mecanismo molecular nuevo.

Los investigadores describen en su artículo que esta señalización novedosa se inicia e integra en el retículo endoplasmático y opera de forma independiente de la maquinaria mitocondrial que hasta ahora se suponía que era central en la integración de las señales apoptóticas.



El Dr. Felipe X. Pimentel-Muiños (centro) y su grupo de investigación en Muerte Celular y Cáncer del Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer de Salamanca.

La muerte celular programada o apoptosis es un proceso controlado genéticamente que opera en organismos multicelulares para eliminar aquellas células que resultan obsoletas o potencialmente dañinas para el conjunto del organismo. Este fenómeno se produce de forma natural en una amplia variedad de procesos biológicos que van desde el desarrollo embrionario a la respuesta a diversos tipos de daño celular, y tiene implicaciones en un gran número de patologías. Así, por ejemplo, defectos en la susceptibilidad celular a la apoptosis se ven asociados al proceso de transformación de una célula normal en una tumoral, y provocan con frecuencia resistencias indeseadas a las terapias antitumorales. Por tanto, el conocimiento de los mecanismos moleculares que regulan e inducen la muerte celular programada probablemente facilitará en el futuro el diseño de estrategias para abordar su manipulación efectiva con fines terapéuticos.

Las moléculas pertenecientes a la familia Bcl2 juegan un papel importante en la regulación y ejecución de la muerte celular apoptótica. Tras muchos años de estudio de su función, hoy en día se sabe que la presencia de algunas de estas proteínas (como Bak y Bax, dos miembros esenciales de la familia) en las membranas mitocondriales regula de forma crítica la liberación de citocromo c al citoplasma como punto de no retorno del proceso de muerte celular inducido por los activadores naturales de estas dos moléculas: las proteínas “BH3-only” de la misma familia. Pero todos estos miembros Bcl2 se expresan también de forma natural en el retículo endoplasmático, una región subcelular en la que su función no está del todo clara.

En el presente estudio, el grupo dirigido por el Dr. Pimentel-Muñoz describe que Bak expresado en el retículo endoplasmático responde normalmente a activadores BH3-only induciendo una vía de señalización apoptótica independiente y completamente autónoma de la función mitocondrial de estas mismas moléculas. Asimismo, los investigadores del grupo descubrieron que este efecto se canaliza a través de una maquinaria molecular de señalización novedosa, que implica tanto flujos de calcio como las moléculas IRE1 y TRAF2, previamente involucradas en la respuesta de la célula a estrés reticular. “De este modo, todo el sistema molecular que activa la apoptosis parece funcionar normalmente en presencia exclusivamente de proteínas Bcl2 expresadas en el retículo y en ausencia de expresión mitocondrial de estas moléculas, algo que verdaderamente nos resultó muy sorprendente al principio de nuestra investigación“, aclara el Dr. Pimentel-Muñoz.