



TIMOTHY HUNT, NOBEL DE MEDICINA 2001, EN LA CLÍNICA

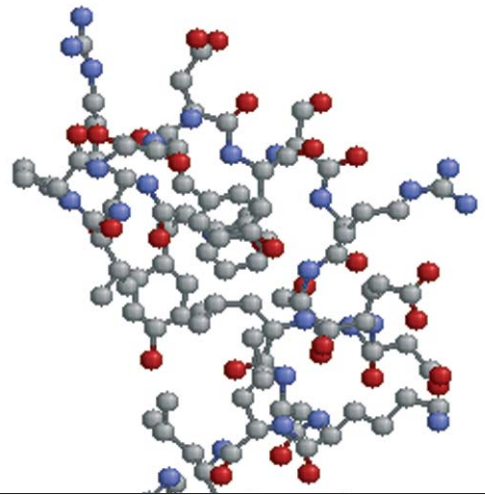
Con el título **El ciclo celular del cáncer**, el Premio Nobel de Medicina 2001 Sir Timothy Hunt impartió una conferencia, el pasado 23 de noviembre, en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Navarra, dentro de los actos de la VIII Lección Conmemorativa “Eduardo Ortiz de Landázuri”, organizada por la Clínica Universitaria de Navarra.

En el evento participó, también, el profesor Sylvester Sterioff, Consultor de Trasplantes y Cirugía General de la Clínica Mayo (Estados Unidos), quien habló sobre **El Modelo Asistencial de la Clínica Mayo para el siglo XXI**.

Abrió la jornada el profesor Manuel Muñoz, jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital de León con una semblanza de Don Eduardo.



La investigación del ciclo celular aporta nuevas herramientas contra el cáncer



La participación de las proteínas ciclinas en la división celular, descubiertas por el **Nobel Tim Hunt**, clave en estudio en enfermedades oncológicas

CUN ■ En el año 2001, los investigadores Tim Hunt, Paul Nurse y Leland Hartwell recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por sus descubrimientos sobre los mecanismos de control de la división celular. Los resultados de sus investigaciones han abierto nuevas vías de estudio en la lucha contra el cáncer. Así, el papel de las proteínas ciclinas en el control del ciclo celular, descubiertas por el Nobel Tim Hunt, puede ayudar de manera fundamental al desarrollo de nuevas aplica-

ciones diagnósticas y terapéuticas contra las enfermedades oncológicas.

En general, se estima que en una persona adulta existen más de 100 billones de células, todas ellas originadas a partir de una única célula mediante un proceso de división celular. Esta capacidad de división se mantiene en muchas de nuestras células adultas, lo que permite llevar a cabo procesos de reparación y regeneración de tejidos. A modo de ejemplo, la médula ósea produce al día más de 250 millones de cé-

lulas nuevas que van a parar a la sangre.

FASES DEL CICLO O DIVISIÓN CELULAR. El fenómeno de la división de una célula se desarrolla en cuatro fases sucesivas. Este proceso se conoce como ciclo celular. En la primera fase (denominada G1), la célula que va a dividirse crece hasta llegar a un tamaño adecuado. A continuación, si las señales del entorno lo permiten y la célula está preparada para ello, ésta entra en la siguiente etapa del ciclo, la fase

S. En esta fase la célula duplica completamente su material genético.

Una vez terminada esta etapa, la célula entra en fase G2 y se prepara para el proceso de división en la fase M. En esta última fase la célula se divide en dos células hijas, cada una de ellas con una copia exacta de la información genética contenida en la célula original. Tras finalizar la fase M, el ciclo celular queda completado y las dos células hijas se encuentran nuevamente en fase G1, preparadas para iniciar

SIR TIMOTHY HUNT



- Nació en Neston (localidad próxima a Liverpool) en 1943.
- En 1982 llevó a cabo el más importante de sus hallazgos: el descubrimiento de las ciclinas.
- En 1990 Sir Tim Hunt se incorporó al Cancer Research UK, del que actualmente es Principal Scientist en los Laboratorios Clare Hall.
- En 2001 recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina junto a Leland Hartwell y Paul Nurse por sus descubrimientos sobre "Los principales reguladores del ciclo celular".
- Actualmente su investigación se centra en el estudio de la degradación de las ciclinas en las transiciones del ciclo celular.

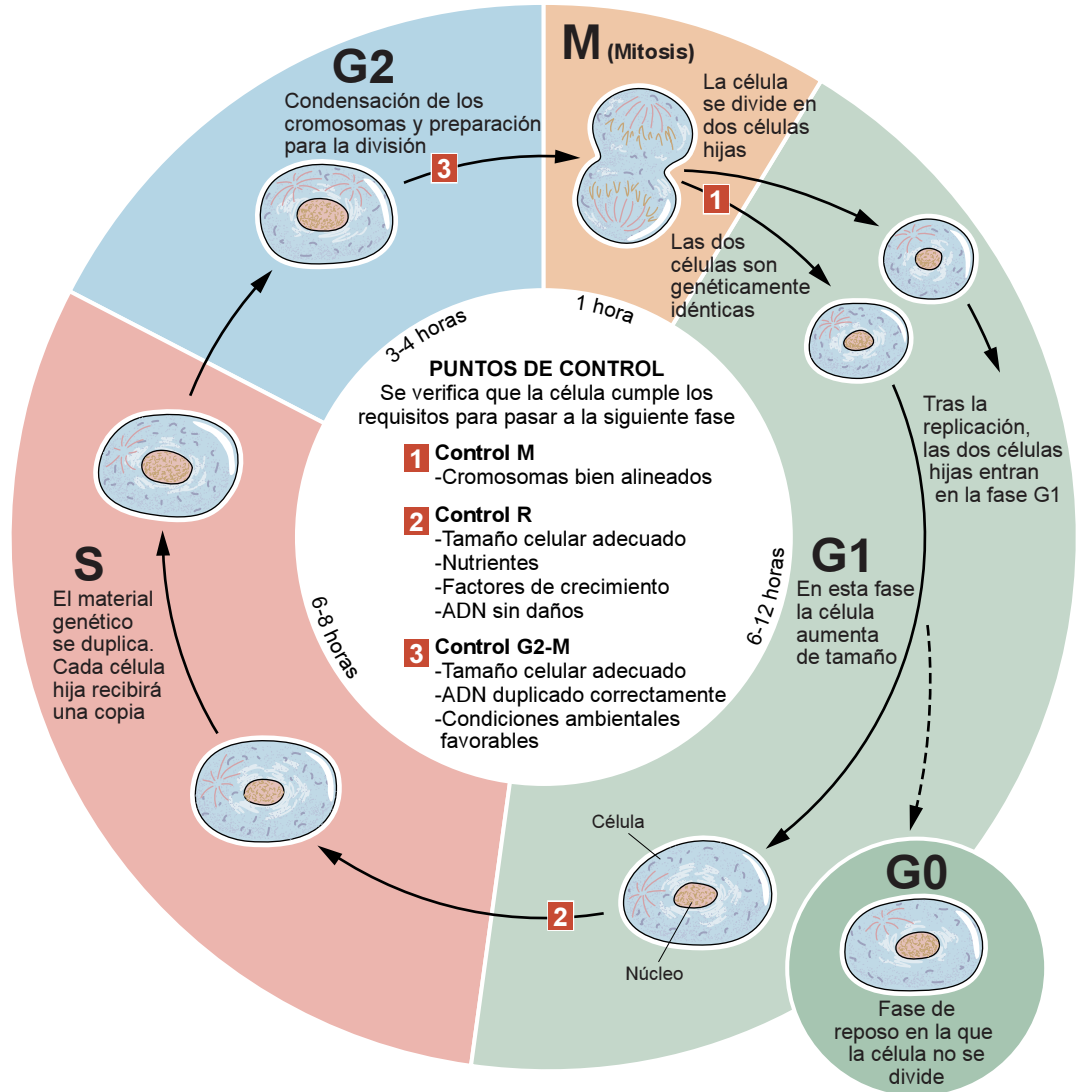
un nuevo ciclo de división si el organismo así lo requiere. Si no es así, las células pueden entrar en un estado de reposo denominado G0.

DIVISIÓN CELULAR INCONTROLADA: CÁNCER. Es evidente que para el correcto funcionamiento de nuestro organismo los procesos de división celular deben estar perfectamente controlados. La división incontrolada de una célula podría dar lugar a un cáncer. Hace ya cincuenta años se empezaron a describir los mecanismos moleculares mediante los cuales las células son capaces de regular el inicio y la progresión de una fase a otra a lo

PASA A LA PÁG. 22 >>

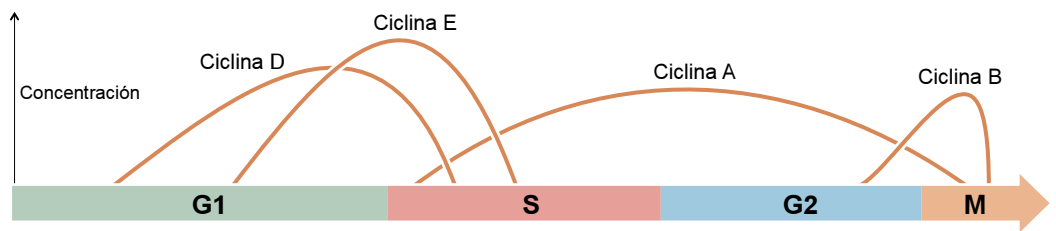
EL CICLO CELULAR

Muchas de las células que forman nuestro cuerpo (unos 100 billones) tienen la capacidad de dividirse mediante un proceso conocido como ciclo celular. Este proceso, de duración variable según el tipo de célula, se lleva a cabo a través de varias fases.



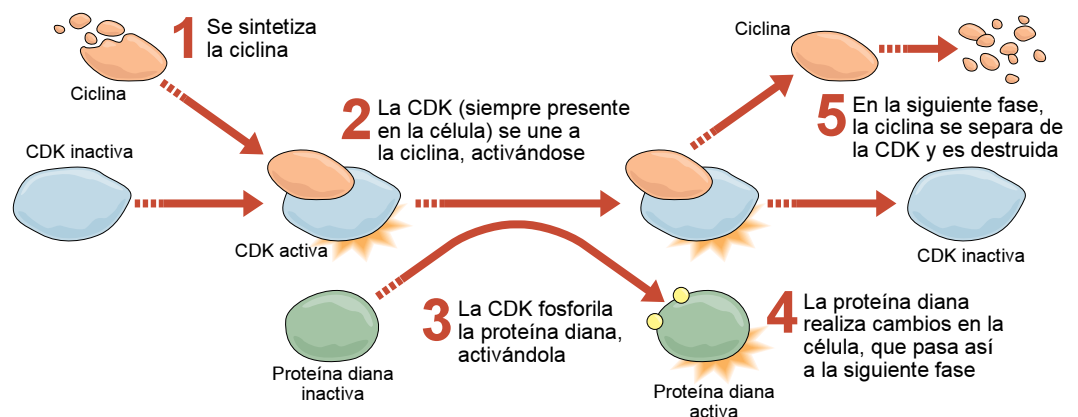
EL PAPEL DE LAS CICLINAS

Las ciclinas se encargan de regular el ciclo celular. Cada ciclina regula una fase distinta del proceso, por lo que aparecen en diferentes momentos.



MECANISMO DE ACCIÓN

La presencia de las ciclinas provoca una serie de cambios que lleva a la célula a la siguiente fase.





>> VIENE DE PÁG. 21

largo del proceso del ciclo celular.

Uno de los hitos científicos en este campo lo protagonizó el Profesor Tim Hunt a comienzos de los años 80 con el descubrimiento de las proteínas ciclinas. Estas moléculas tienen un papel esencial en el ciclo celular ya que regulan la actividad de las proteínas quinasas dependientes de ciclinas (CDK).

Estas proteínas habían sido descritas unos años antes por Paul Nurse y son las responsables de llevar a cabo las transiciones de una fase a otra del ciclo celular. Las concentraciones de las proteínas CDK en una célula permanecen constantes en el ciclo celular, mientras que las concentraciones de las ciclinas varían de forma periódica a lo largo de las distintas fases del ciclo. Fue esta variación cíclica de sus niveles lo que inspiró el nombre de estas moléculas.

Las ciclinas se unen específicamente a las CDK y las activan. Las CDK son enzimas que modifican proteínas importantes que a su vez permiten el tránsito de la célula a lo largo de las fases del ciclo celular. En resumen, el incremento de la concentración de las ciclinas permite que la célula se divida. En reconocimiento a sus descubrimientos, Tim Hunt y Paul Nurse, junto con Leland Hartwell, uno de los primeros investigadores que estudió las fases del ciclo celular y los genes implicados en ellas, recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina.

POSIBLES APLICACIONES CONTRA EL CÁNCER. Los descubrimientos de estos investigadores han tenido un gran impac-

to en la forma de entender el proceso de división celular, no sólo en condiciones fisiológicas sino también en condiciones patológicas. Los trabajos pioneros de Hunt, Nurse y Hartwell han permitido identificar muchas otras moléculas implicadas en la progresión del ciclo celular. Estos conocimientos posibilitan el desarrollo de aplicaciones biomédicas que inciden sobre los mecanismos patológicos de enfermedades relacionadas con el control del ciclo celular. Sin duda, el campo más beneficiado ha sido la Oncología.

El esclarecimiento de los

El esclarecimiento de los procesos moleculares que controlan el ciclo celular ha permitido entender la inestabilidad genética de los tumores.

Hay en marcha estudios preclínicos y clínicos sobre la actividad anti tumoral de inhibidores de las proteínas CDK.

procesos moleculares que controlan el ciclo celular ha permitido entender la particular inestabilidad genética de los tumores y su anormal capacidad para dividirse de manera descontrolada. Tanto moléculas CDK como ciclinas pueden actuar como proteínas oncogénicas facilitando la división de las células malignas.

También se han identificado genes supresores tumorales

que cuando se encuentran inactivados en la célula tumoral facilitan la progresión del ciclo celular y, por lo tanto, el desarrollo del cáncer. Es el caso de genes tan conocidos como p53 y retinoblastoma. Estos descubrimientos permiten el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas contra el cáncer.

INVESTIGACIONES ACTUALES. En la actualidad, se están llevando a cabo estudios preclínicos y clínicos sobre la utilidad antitumoral de inhibidores de las proteínas CDK, en muchos casos en combinación con quimioterápicos clásicos. Estas estrategias terapéuticas se basan en el poder de estos inhibidores para bloquear la capacidad de división de la célula maligna, evitando así el crecimiento de los tumores. Existen muchas otras terapias en desarrollo, que aun sin actuar directamente sobre la actividad de las CDK, también tratan de inhibir la división celular.

En cualquier caso, estamos todavía lejos de entender de manera completa los procesos de progresión y control del ciclo celular. El profesor Tim Hunt, actualmente en los Laboratorios Clare Hall del London Research Institute, investiga los mecanismos mediante los cuales determinadas ciclinas controlan únicamente determinadas etapas del ciclo celular. Su equipo también está interesado en los mecanismos de degradación de las ciclinas, un aspecto clave en el control de los niveles de esta proteína en cada fase del ciclo. Sin duda, estas investigaciones contribuirán al mejor entendimiento del ciclo celular y al diseño de terapias más eficaces contra el cáncer.

CLÍNICA MAYO

La Clínica Mayo representa hoy en día el mayor grupo integrado de salud -sin ánimo de lucro- en los Estados Unidos. Fundada por Charlie Mayo y William Mayo en 1905 ha mantenido unos valores que la ha diferenciado de otros grandes hospitales americanos y europeos. Entre ellos, permanecen inalterables el compromiso con las necesidades del enfermo y unos cuidados médicos excelentes mediante la integración de la investigación y la docencia. La prioridad de las necesidades del enfermo está presente en la Clínica Mayo en el diseño de las consultas, el gobierno de la institución, la es-



Sylvester Sterioff

ALGUNOS DATOS

- Pacientes vistos una vez 513.012
- Visitas totales ambulatorias 2.289.126
- Admisiones hospitalarias 131.961
- Estancias 609.151
- Médicos en plantilla e investigadores 3.208
- Médicos en formación 2.209

tandarización de los cuidados médicos, el trabajo colegial y cooperativo y la innovación constante en la educación y asistencia. Fue el primer hospital donde se implantó la historia clínica única centralizada y el sistema de "búsquedas" para localizar lo antes posible a los médicos y evitar demoras (1907 y 1912). En 1980 dicha institución se expandió a otros estados de USA creando clínicas con la misma marca Mayo en Jacksonville (Florida) y Scottsdale (Arizona). Posteriormente en 1990, desarrolló el Mayo Health System creando e integrando una red de centros de atención primaria y hospitales.



1



2



3



4



5

1 Autógrafos. Tim Hunt firmó numerosos autógrafos a estudiantes.

2 Distinción. El rector de la Universidad de Navarra, Angel José Gómez Montoro, entrega una placa a Sylvester Sterioff.

3 Saludo. El rector estrecha la mano al doctor Manuel Muñoz, en presencia del director general de la Clínica, José Andrés Gómez Cantero, y de la Consejera de Salud del Gobierno de Navarra, María Kutz.

4 Lleno. El Salón de Actos de Ciencias se llenó de médicos, investigadores, personal sanitario y estudiantes.

5 Recepción. La alcaldesa de Pamplona, Yolanda Barcina, recibió a Sir Tim Hunt y al matrimonio Sterioff.