

## **APOPTOSIS, SEÑALIZACIÓN CELULAR Y TRANSFORMACIONES TUMORALES EN DROSOPHILA**

Ginés Morata

Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”, CSIC-UAM, Madrid

La mortalidad celular programada, apoptosis, cumple varias funciones muy importantes durante el desarrollo animal. Es necesaria para muchos procesos morfogénicos, así como para impedir que haya exceso de células o eliminar células dañadas o debilitadas durante el desarrollo. El mecanismo molecular de la apoptosis se conoce en bastante detalle y está conservado en todo el Reino Animal. El papel fundamental lo realizan unas proteasas, llamadas caspasas, que destruyen los substratos celulares causando la muerte de la célula. Estas caspasas están normalmente presentes en todas las células como zimógenos inactivos debido a la presencia de las proteínas IAPs (Inhibitor of Apoptosis Proteins) que inhiben la actividad caspasa. Así pues, un elemento fundamental en el control de la apoptosis es la regulación de las IAPs. La apoptosis ha de estar regulada de forma muy precisa porque su falta da lugar frecuentemente a procesos tumorales y su exceso está relacionado con la aparición de enfermedades neurodegenerativas en humanos. Nuestro laboratorio está estudiando las características funcionales de las células apoptóticas en *Drosophila* y las consecuencias que ocurren en los procesos de desarrollo cuando se interfiere con el proceso apoptótico. Los resultados que se van a presentar se centran en el disco imaginal de ala, paradójicamente un órgano donde no hay apoptosis en el desarrollo normal. Sin embargo, ésta se puede inducir con alta eficiencia mediante tratamientos de estrés con irradiación o choque térmico. El aspecto crítico de nuestros experimentos es que podemos mantener vivas indefinidamente las células apoptóticas mediante el uso de un inhibidor general de la actividad caspasa, la proteína de baculovirus P35. Típicamente inducimos apoptosis mediante rayos X o choque térmico en discos en los que se ha inhibido la actividad caspasa. Hemos observado que en estas condiciones las células emiten las moléculas señalizadoras Decapentaplegic (Dpp) y Wingless (Wg), las cuales inducen proliferación adicional en las células vecinas. Dpp y Wg son los morfógenos principales en el desarrollo de *Drosophila*, y sus homólogos en vertebrados (TFG- $\beta$ /BMP y Wnt) tienen funciones similares. El estímulo proliferativo permanente originado en las células apoptóticas da lugar a un exceso de crecimiento y a alteraciones en las afinidades de las células del compartimento afectado, que invaden los compartimentos vecinos. En experimentos recientes hemos estudiado el papel específico de las señales Dpp y Wg en el proceso. Hemos encontrado que el estímulo proliferativo se debe únicamente a Dpp mientras que Wg tiene una actividad inhibitoria destinada a regular el efecto de Dpp. Cuando las células apoptóticas no pueden producir la señal Wg, el efecto proliferativo incontrolado de Dpp da lugar a una transformación tumoral de las células vecinas que contienen P35, las cuales adquieren actividad ectópica del proto-oncogene dMyc y eliminan el resto de las células del disco. Nuestros resultados pueden representar un paradigma de formación de tumores en vertebrados, en los que una inhibición de la actividad caspasa asociada con un fenómeno de inducción epigenética de apoptosis (una infección viral por ejemplo) podría dar lugar a un estímulo proliferativo permanente que causaría una transformación tumoral.