

Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología

Diversos «workshops», cursos y conferencias científicas compusieron en 1993 el programa del *Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología*, que, a partir del 1 de enero de 1992, sustituyó al hasta entonces llamado *Plan de Reuniones Internacionales sobre Biología*.

Este Centro se encuadra dentro del *Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones* y desarrolla sus actividades en el mismo edificio de la Fundación Juan March. El periodo inicial de funcionamiento previsto para el Centro abarca el trienio 1992-1994, sin perjuicio de su posterior permanencia.

El *Consejo Científico del Centro* lo componen: *Miguel Beato*, del Institut für Molekularbiologie und Tumorforschung, Marburg (Alemania); *Sydney Brenner*, del Medical Research Council, Cambridge (Reino Unido); *Antonio García Bellido*, del Centro de Biología Molecular, CSIC-Universidad Autónoma (Madrid); *Francisco García Olmedo*, de la E.T.S. de Ingenieros Agrónomos, Universidad Politécnica (Madrid); *César Milstein*, del Medical Research Council, Cambridge (Reino Unido); y *Margarita Salas*, del Centro de Biología Molecular, CSIC-Universidad Autónoma (Madrid).

El *Consejo Científico* fija las líneas de actividad del Centro y propone iniciativas que puedan llevarse a cabo con la colaboración de laboratorios españoles o extranjeros. También analiza las propuestas de actividades que sean sometidas al Centro. El *Consejo Científico* asesora al Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología respecto a cualquier materia o circunstancia de carácter científico. El director del Centro es *Andrés González*.

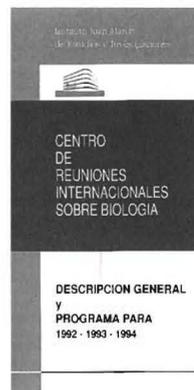
El Centro facilita el intercambio de conocimientos entre científicos españoles y

extranjeros, con un equipo de trabajo cuya misión consiste en resolver los problemas organizativos y administrativos que una reunión internacional suscita.

El tipo de reunión con pocos asistentes continúa siendo preferente en las iniciativas del Centro, al comprobarse su idoneidad para favorecer la interacción entre los investigadores participantes. Estos son algunos de los formatos para los encuentros científicos: cursos teóricos; cursos experimentales; «workshops»; conferencias impartidas por científicos de relieve internacional; simposios y estancias de científicos extranjeros.

A lo largo de 1993 han participado 652 científicos procedentes de los siguientes países: de Estados Unidos, 158; de España, 270; del Reino Unido, 69; de Alemania, 33; de Holanda, 13; de Suiza, 13; de México, 5; de Australia, 4; de Bélgica, 4; de Francia, 22; de Italia, 10; de Portugal, 2; de Suecia, 6; de Austria, 2; de Argentina, 1; de Dinamarca, 5; de la India, 2; de Japón, 4; de Canadá, 11; de Israel, 3; de Jordania, 1; de Brasil, 2; de Nueva Caledonia, 1; de Malasia, 1; de Kenia, 1; de Noruega, 1; de Nueva Zelanda, 1; de Irlanda, 3; de la República Checa, 2; de Chile, 1; y de Polonia, 1.

Muchas de estas actividades se han reflejado en trabajos impresos –además de las ediciones del Centro–, publicados en revistas especializadas y en ediciones como la llevada a cabo en 1993 por *Elsevier*, editorial internacional de origen holandés, que publicó el volumen *Neuronal Cell Death and Repair*, preparado por el profesor A. Claudio Cuello, uno de los organizadores del *workshop* del mismo título celebrado en el Instituto Juan March entre el 25 y el 27 de mayo de 1992, sobre la base de las intervenciones entonces presentadas.



Conferencias Juan March sobre Biología:

«En torno a la inflamación»

Los Premios Nobel de Medicina de 1982, **John Vane** y **Bengt Samuelsson**, y los científicos **Ivan M. Roitt**, **Anthony Cerami** y **Salvador Moncada** intervinieron en el ciclo sobre «La inflamación», XII Ciclo de Conferencias Juan March sobre Biología, que organizó entre el 1 y el 29 de marzo el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología. El 1 de marzo **John Vane** habló de *Control of the circulation by chemical mediators from the endothelium* y fue presentado por **Juan Tamargo**. El día 8 **Ivan Roitt** habló de *Inflammatory processes in autoimmune diseases* y fue presentado por **Manuel Ortiz de Landázuri**. El día 15 **Anthony Cerami** habló de *Cytokines as mediators of metabolism* y fue presentado por **Francisco Sánchez Madrid**. El día 22 **Salvador Moncada** habló de *El óxido nítrico: mediador biológico, modulador y entidad patofisiológica* y fue presentado por **Pedro Sánchez**. El día 29 **Bengt Samuelsson** cerró el ciclo hablando de *The role of leukotrienes in inflammation* y fue presentado por **Jesús Marín**. A excepción de la

conferencia de **Salvador Moncada**, el ciclo se desarrolló en inglés (con traducción simultánea).

«Control de la circulación por mediadores químicos del endotelio» fue el tema de la conferencia de **John Vane**. «El endotelio, lejos de representar una barrera inerte entre sangre y tejidos, está constituido por células capaces de producir e inactivar una gran variedad de sustancias bioactivas y mantener la fluidez sanguínea. Las células endoteliales son activas metabolizando Histamina o inactivando Prostaglandinas (PG) como la PGE1, PGE2 o PGF2 [α]. Igualmente, estas células disponen de la maquinaria metabólica necesaria para la conversión de Angiotensina I en Angiotensina II, que es un potente vasoconstrictor. La activación endotelial puede producirse, entre otras causas, por la acción de aminas activas, proteínas, nucleótidos, ácido araquidónico y algunos de sus productos metabólicos, así como por cambios físicos mediados por presión. Esta activación endotelial está mediada frecuentemente por receptores celulares, cuya interacción con su ligando específico desencadena una respuesta celular múltiple que conlleva, de manera especialmente importante, la producción de prostaciclina y el llamado factor relajante derivado de endotelio (EDRF).»



Sir John Robert Vane nació en Worcestershire (Gran Bretaña) en 1927. Nobel de Medicina 1982, ha ocupado la cátedra de Farmacología en la Universidad de Londres, es director del William Harvey Research Institute y profesor de Farmacología y Medicina en la Universidad de Nueva York.



Anthony Cerami nació en Estados Unidos en 1940 y actualmente es presidente del Instituto Picower de Investigaciones Médicas de Nueva York, y ha sido decano y profesor de la Universidad Rockefeller de Nueva York.



Salvador Moncada nació en Tegucigalpa (Honduras) en 1944 y obtuvo el título de doctor en Medicina y Cirugía en la Universidad de El Salvador (CA), habiendo desarrollado toda su labor investigadora en el Reino Unido, en donde continúa su trabajo.

«Procesos inflamatorios en enfermedades autoinmunes» fue el tema de la conferencia de **Ivan M. Roitt**. «La respuesta humoral confiere protección frente a agentes infecciosos operando a través de la formación de complejos con anticuerpos circulantes. Estos complejos pueden llegar a ocasionar una respuesta inflamatoria aguda mediada por células polimorfonucleares y complemento. Cuando el antígeno desencadenador de la respuesta inmune es propio, como es el caso del DNA autoantigénico en la enfermedad sistemática de lupus eritematoso, se produce una situación inflamatoria persistente con producción de inmunocomplejos evidentes en la piel o riñón, en cuyo caso su deposición en la membrana basal glomerular produce glomerulonefritis.»

«La inmunidad mediada por linfocitos T confiere protección frente a infecciones intracelulares. Esta protección tiene lugar en virtud del reconocimiento en la superficie celular de péptidos asociados al Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC). Este reconocimiento por parte de los linfocitos T ocurre en presencia de moléculas accesorias que facilitan la interacción celular. Moléculas como CD45, ICAM-1/LFA-1, LFA-3/CD2, así como CD4 en la interacción de células ayudadoras con MHC de clase II, o CD8 en la interacción con MHC de clase I, son consideradas como moléculas accesorias en el reconocimiento. Pese a su denominación, estas moléculas han mostrado ser críticas en el proceso.»

«Las citoquinas como mediadoras del metabolismo» fue el tema de **Anthony Cerami**: «El proceso caquéctico tiene lugar durante procesos infecciosos como tuberculosis, SIDA o en tripanosomiasis, y también durante el curso de enfermedades crónicas como en el cáncer. Está caracterizado por un estado anoréxico, con un marcado catabolismo que concurre con pérdida de peso (marcado en músculo y tejido adiposo) y con anemia. El estudio del fenómeno caquéctico en vacas infectadas por tripanosomas constató que la presencia de parásitos producía efectos en un principio sorprendentes, dado que la baja parasitemia existente no podía dar cuenta directamente de cambios tan dramáticos en el animal.»

«Esto llevó a analizar los cambios metabólicos que tienen lugar durante el proceso y a constatar una fuerte disminución de la actividad del enzima lipoprotein lipasa, que consecuentemente conducía a una subida importante de los niveles plasmáticos de triglicéridos. Esta subida es también manifiesta en enfermos con cáncer y en diversas enfermedades producidas por invasión de patógenos. La purificación del factor inductor de caquexia y posterior secuenciación del ADN demostró sorprendentemente su identidad con el factor necrosante de tumores (TNF). El TNF, o caquectina, es produ-

cido principalmente por macrófagos, pero también los linfocitos T y células NK pueden producirlo.»

«El óxido nítrico: mediador biológico, modulador y entidad fisiopatológica» fue el tema tratado por **Salvador Moncada**. «Al descubrimiento que identificó al factor relajante derivado de endotelio (EDRF) como óxido nítrico (NO) le sucedió sólo un año más tarde otro descubrimiento importante: las células endoteliales sintetizaban NO a partir de aminoácido L-Arginina. Esta síntesis es catalizada por la enzima NO sintetasa, una enzima constitutiva dependiente del calcio y calmodulina para su actividad. El proceso catalítico se produce en dos pasos y rinde como productos de reacción L-citrulina y NO. El NO generado estimula en el músculo liso la enzima guanilato ciclasa soluble produciéndose un efecto vasodilatador. La generación de NO puede inhibirse con análogos de la arginina como la N-monometil-L-arginina (L-NMMA), que actúa como inhibidor competitivo y produce un efecto vasoconstrictor y una respuesta hipertensora. La L-NMMA produce vasoconstricción coronaria y renal, pero su efecto no es vasoconstrictor 'per se', sino que su acción inhibe la vasodilatación.»

«Papel de los leucotrienos en inflamación» fue el tema de **Bengt Samuelsson**, con quien se cerraba el ciclo. «Los leucotrienos se generan a partir del ácido araquidónico mediante la acción enzimática de la 5-lipoxigenasa. Esta catálisis rinde un producto intermedio epoxidado, el leucotrieno A₄ (LTA₄), que tras sufrir una hidratación por medio de la enzima hidrolasa, da lugar a la formación de leucotrieno B₄ (LTB₄). La adición de glutatión al LTB₄ resulta en la producción de leucotrieno C₄ (LTC₄) y este puede ser metabolizado a leucotrieno D₄ (LTD₄) y E₄ (LTE₄) tras la eliminación secuencial de los residuos glutamyl y glicina. La substancia reactiva lenta de la anafilaxis (SRS-A) se identificó con el LTA₄ una vez conocida la ruta metabólica de los leucotrienos.»



Ivan Maurice Roitt nació en Londres en 1927 y estudió en Birmingham y en Oxford. Es profesor emérito y director del Institute of Biomedical Science, del University College Medical School, en Londres.



Bengt Samuelsson nació en Halmstad (Suecia) en 1934. Es presidente del Instituto Karolinska de Estocolmo y catedrático de Bioquímica en dicha institución. Además del Premio Nobel 1982 y otras distinciones, es doctor «honoris causa» por la Complutense de Madrid.

Modificación de plantas para resistir a patógenos y plagas

Entre el 11 y el 13 de enero se celebró en el Instituto Juan March un *workshop* titulado *Engineering Plants against Pests and Pathogens*, organizado por los doctores **G. Bruening** (Estados Unidos), **F. García Omedo** y **F. Ponz** (España). En total hubo 18 ponentes invitados y 32 participantes.

Se dice que la enfermedad en el mundo vegetal es más la excepción que la regla. Efectivamente, sólo cuando un patógeno virulento interacciona con un cultivo susceptible se origina la enfermedad. Sin embargo, a pesar de su excepcionalidad, las enfermedades de las plantas son una de las principales causas de la pérdida de cosechas en todo el mundo. Su importancia económica puede ser especialmente significativa en los países en desarrollo, en los que hasta el cuarenta por ciento de la destrucción de cosechas es atribuible a las enfermedades.

La mayoría de las interacciones entre plantas y sus patógenos empiezan con re-

conocimientos específicos mutuos. La naturaleza de este reconocimiento y la interpretación de la señal transducida tanto por la planta como por el patógeno condicionan en gran medida el resultado de la interacción. Las plantas han desarrollado mecanismos capaces de reconocer los patógenos y detener su crecimiento en la planta.

Los mecanismos de defensa de la planta obviamente fuerzan la selección de variantes patogénicas que puedan evadir la capacidad de reconocimiento de la planta. Esta guerra evolutiva continúa originando toda una compleja serie de genes tanto en la planta como en el patógeno, de cuya interacción resulta la enfermedad o el éxito de la resistencia. Pero para generar un fenotipo resistente, no sólo es necesario un gran conjunto de genes identificadores del patógeno, sino que además la señal debe ser transmitida adecuadamente para disparar los sistemas de defensa.

Genética reversa en virus de RNA de cadena negativa

Entre el 1 y el 3 de febrero se desarrolló un *workshop* titulado *Reverse genetics of negative stranded RNA viruses*, organizado por los doctores **Gail W. Wertz** (EE.UU.) y **José Antonio Melero** (España). En total hubo 17 ponentes invitados y 30 participantes.

Los virus son agentes infectivos conocidos desde hace largo tiempo. Su estudio tiene un evidente interés aplicado, dado el largo número de enfermedades que provocan, desde el resfriado común al SIDA. Además, la virología ha aportado descubrimientos a la biología molecular básica tan relevantes como la existencia de estructuras específicas en los extremos 5' y 3' del RNA mensajero o las secuencias activadoras denominadas «enhancer».

En justa reciprocidad, los recientes avances de la genética molecular han creado nuevas herramientas para el estudio de los virus. Es éste el caso de las técnicas conocidas como «genética reversa». La genética clásica depende de la ocurrencia de mutaciones que son identificadas por la observación de un cambio fenotípico.

Las nuevas técnicas de aislamiento y manipulación del material genético permiten que genes clonados y caracterizados sean mutados deliberadamente con objeto de estudiar cuál es el efecto de estas alteraciones específicas de la secuencia de ADN o RNA sobre el fenotipo de los individuos. El material genético puede modificarse mediante deleciones, inserciones o mutaciones puntuales.

Conservación y uso de recursos genéticos

Entre el 22 y el 24 de febrero se celebró en el Instituto Juan March un *lecture course* titulado *Conservation and Use of Genetic Resources*, que fue organizado por los doctores **N. Jouve** y **M. Pérez de la Vega** (España). En total hubo 17 ponentes invitados y 33 participantes.

La rápida transformación que está sufriendo la ecosfera en las últimas décadas y la destrucción de numerosos hábitats tienen como consecuencia una drástica disminución de la diversidad genética. Esto es un motivo de preocupación para gobiernos y asociaciones conservacionistas. La variabilidad genética dentro de las poblaciones constituye la materia prima de la evolución, permitiendo a las especies adaptarse a los cambios que se producen en su entorno. Por otra parte, la disminución del nú-

mero de especies que habita una zona constituye una amenaza para la estabilidad de los ecosistemas. La pérdida de biodiversidad es el único problema medioambiental de nuestros días, cuyos efectos se dejarán sentir no ya en los próximos siglos, sino milenios.

Aunque la protección de las especies debería realizarse, idealmente, mediante la conservación de su hábitat natural, esto no es posible en muchos casos. Los efectos de la destrucción de los ecosistemas naturales pueden paliarse en cierto grado mediante el establecimiento de bancos o colecciones de germoplasma. En ellos se mantienen individuos, semillas u otras formas de propagación, de modo que si la población natural se extinguiera sería posible intentar su reintroducción en un área.

Estrategias para el estudio del modo de acción de hormonas vegetales

Entre el 15 y el 17 de marzo se desarrolló un *workshop* titulado *Approaches to plant hormone action*, organizado por **Russell L. Jones** (EE.UU.) y **Juan Carbonell** (España). Hubo 16 ponentes invitados y 30 participantes.

Las hormonas –vegetales o animales– son mensajeros químicos responsables de la coordinación de procesos fisiológicos. En plantas se han descrito cinco tipos básicos: auxinas, giberelinas, citoquininas, ácido abscísico y etileno. Se trata de sustancias de bajo peso molecular (38-346 D) y que son activas a concentraciones tan bajas como 10^{-6} - 10^{-8} molar. Estas sustancias controlan el crecimiento de órganos, la maduración de frutos, la germinación de semillas y los fenómenos de senescencia, entre otros procesos. Para estudiar de qué forma actúan se han empleado cinco tipos de estrategias: 1) *Caracterización de mutantes con respuestas alteradas a hormonas*. Se han obtenido mutantes insensibles a giberelinas, a ácido abscísico y a etileno de la crucífera «*Arabidop-*

sis thaliana», y estos mutantes constituyen una poderosa herramienta para estudiar el modo de acción de estas hormonas. 2) *Estudio de los receptores de hormonas y del proceso de transducción*. En general, se admite que toda hormona debe unirse a un receptor y que, bien directamente o mediante un proceso de transducción, la señal se transmite al DNA, induciéndose o reprimiéndose la expresión de determinados genes. 3) *Estudio de los genes regulados por hormonas*. Los cambios macroscópicos asociados a un proceso fisiológico son el resultado de un cambio en la expresión génica. 4) *Estudio de regiones del DNA con respuesta a hormonas*. Una descripción exhaustiva del modo de acción de las hormonas requiere identificar cuáles son las regiones, dentro del promotor del gen, que responden específicamente a estas sustancias. Y 5) *Caracterización del metabolismo de hormonas mediante plantas transgénicas*. Las plantas transgénicas constituyen una poderosa herramienta para ver cómo funcionan las hormonas.

Fronteras en la enfermedad de Alzheimer

Entre el 19 y el 21 de abril se celebró en el Instituto Juan March un *workshop* titulado *Frontiers of Alzheimer Disease*, organizado por los doctores **Blas Frangione** (EE.UU.) y **Jesús Avila** (España). En total hubo 19 ponentes invitados y 24 participantes. Uno de los ponentes invitados fue el Premio Nobel de Medicina **Carleton Gajdusek**, quien dio el 19 de abril una conferencia pública titulada *Cerebral Amyloidosis of Normal Aging, Alzheimer's Disease, and other Presenile Dementias*.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un tipo de demencia senil que provoca un deterioro profundo de la mayoría de los aspectos de la función mental: pérdida de memoria, intelecto y juicio. A veces va acompañada de trastornos en el habla (disfasia), en el control de movimientos (apraxia) y en la capacidad de identificación (agnosia).

Aunque la causa de esta enfermedad sigue siendo desconocida, la mayoría de las in-

vestigaciones se han centrado en las alteraciones histológicas que caracterizan a este síndrome: la formación de placas amiloides y las redes neurofibrilares.

En análisis post-mortem de pacientes con EA se observan placas seniles de 15-200 μm en el córtex cerebral y el hipocampo. Estas placas están formadas por terminales nerviosas degeneradas, con un núcleo central de fibrillas amiloides. Los depósitos se deben a la acumulación de la proteína β -amiloide ($\alpha\beta$) de 39 aminoácidos, la cual deriva de la Proteína Precursora de Amiloide.

El mecanismo de deposición amiloide está asociado no sólo a EA, sino también a otros trastornos como el síndrome de Down. De hecho, las mismas placas amiloides aparecen en cerebros seniles no dementes, aunque son menos abundantes que en pacientes de EA. El proceso de deposición amiloide constituye un marcador temprano de EA, ya que puede preceder en décadas a los síntomas clínicos.

Transducción de señales mediante receptores de factores de crecimiento con actividad tirosina quinasa

Entre el 10 y el 12 de mayo se celebró un *workshop* titulado *Signal Transduction by Growth Factor Receptors with Tyrosine Kinase Activity*, organizado por **Axel Ullrich** (Alemania) y **José M. Mato** (España). En total hubo 19 ponentes invitados y 29 participantes.

Los receptores con actividad tirosina quinasa (RTK) constituyen un grupo de receptores localizados en la membrana de la célula, que poseen un dominio extracelular capaz de unirse a una molécula de ligando y otro dominio citoplásmico con actividad catalítica. Existe una gran variedad de moléculas capaces de actuar como ligandos de esta familia de receptores. La unión del ligando al dominio extracelular está relacio-

nada con la actividad catalítica de los RTK, la cual tiene lugar en el citoplasma y consiste en la fosforilación de determinados residuos de tirosina dentro de una cadena polipeptídica. Esta fosforilación constituye la señal bioquímica que genera una respuesta celular específica.

Muchos factores de crecimiento actúan induciendo la dimerización de su correspondiente receptor y esto constituye un requisito para la activación de la actividad tirosina quinasa. Un grupo numeroso de proteínas implicadas en este mecanismo contienen dominios denominados SH2 o SH3, los cuales se unen específicamente a una tirosina fosforilada en el receptor.

Señales intra- y extra-celulares en hematopoyesis

Entre el 25 y el 27 de mayo se celebró en el Instituto Juan March un *workshop* titulado *Intra- and extra-cellular signalling in hematopoiesis*, organizado por el Premio Nobel **E. Donnell Thomas** (EE.UU.) y **A. Grañena** (España) y con los auspicios del Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, dependiente del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, en colaboración con la Fundación Internacional José Carreras.

A pesar de que los *workshops* son cerrados, en la última tarde de este encuentro, el jueves 27 de mayo, se celebró una sesión abierta titulada *Applications of cytokines*, en la que intervinieron **E. Donnell Thomas**, **M. Hernández Bronchud**, **J. Nemunaitis** y **R. J. O'Reilly**. En total hubo 20 ponentes invitados y 24 participantes.

La sangre presenta muchos tipos celulares distintos con funciones tan importantes y diversas como el transporte de oxígeno (eritrocitos), la coagulación y la reparación de roturas

(plaquetas) y la respuesta inmunitaria (leucocitos, granulocitos, macrófagos). A pesar de esta diversidad morfológica y funcional, todas las células sanguíneas tienen el mismo origen: las células primordiales hematopoyéticas indiferenciadas. Las células sanguíneas deben ser producidas de manera continua, a lo largo de la vida del organismo, dado que poseen, en general, una vida media limitada.

Además, la producción de cada tipo debe estar regulada individualmente para poder satisfacer necesidades cambiantes. En consecuencia, la hematopoyesis constituye un proceso extremadamente complejo. Aunque quedan muchas cuestiones por elucidar, parece claro que existen numerosos factores que actúan de forma concertada en el control de la proliferación y diferenciación de las células primordiales. Al mismo tiempo, algunos de estos factores proteicos que controlan la hematopoyesis son producidos por determinados tipos de células sanguíneas ya maduras; éste es el caso de las citoquinas.

Reconocimiento celular durante el desarrollo neuronal

Entre el 31 de mayo y el 2 de junio se celebró un *workshop* titulado *Cell Recognition During Neuronal Development*, organizado por **Corey S. Goodman** (EE.UU.) y **Fernando Jiménez** (España). En total hubo 20 ponentes invitados y 20 participantes.

A finales del siglo pasado, el científico español Ramón y Cajal acuñó el término “cono de crecimiento” para designar el proceso mediante el cual los axones de las neuronas se expanden, durante el desarrollo del cerebro, hasta encontrar a sus células dianas. Este proceso es muy complejo y altamente específico. Los conos de crecimiento tienen que desplazarse a distancias relativamente largas, siguiendo un camino intrincado, lo que les obliga a cambiar frecuentemente la dirección de su crecimiento.

Los mecanismos moleculares que guían el crecimiento de los axones constituyen, aún hoy, una de las cuestiones más apasionantes de la biología del desarrollo. En las últimas décadas, un buen número de diferentes técnicas genéticas, celulares y moleculares se han aplicado al esclarecimiento de esta cuestión, en sistemas biológicos tan diversos como el cerebro humano o *Drosophila melanogaster*. La línea media del sistema nervioso central en desarrollo parece ser uno de los factores que permiten la orientación de los conos de crecimiento. Por ejemplo, tanto en el quiasma óptico del cerebro de los mamíferos como en el sistema nervioso en desarrollo de *Drosophila* se ha visto que algunos conos de crecimiento atraviesan la línea media, mientras que otros no lo hacen.

Mecanismos moleculares de activación de macrófagos

Entre el 21 y el 23 de junio se celebró en el Instituto Juan March un *workshop* titulado *Molecular Mechanisms of Macrophage Activation*, organizado por **Carl F. Nathan** (Estados Unidos) y **Antonio Celada** (España). En total hubo 19 ponentes invitados y 23 participantes.

En sentido amplio, se entiende por «respuesta inmunitaria celular» a una reacción localizada contra microorganismos patógenos mediada por distintos tipos de células y en la que los anticuerpos tienen un papel secundario. El inicio de este tipo de reacción tiene lugar cuando una clase de linfocitos, las células T cooperadoras, reconocen un antígeno que se encuentra en la membrana de otra clase de células inmunitarias, las células presentadoras de antígenos. Este reconocimiento antígeno-anticuerpo estimula a los linfocitos T a producir unas proteínas mediadoras denominadas linfoquinas. Las linfoquinas tienen nume-

rosos efectos biológicos; uno de ellos, particularmente importante para la eficaz respuesta inmunitaria, es la activación de otra clase de células inmunológicas: los macrófagos. La activación de macrófagos hace que estas células adquieran capacidades bactericidas o tumorocidas, en general bastante inespecíficas. Se trata de un proceso extraordinariamente complejo, desde el punto de vista molecular. La investigación en este campo se ha centrado sobre algunos aspectos claves del proceso. Uno de ellos es la identificación de las moléculas capaces de inducir la activación de macrófagos. Se ha descrito un buen número de proteínas, muchas de ellas glicosiladas, que actúan como linfoquinas, tales como el Factor Inhibitorio de Migración (MIF), la Interleuquina-7, el Interferón gamma o la linfoquina IL-13. El uso de técnicas de DNA recombinante constituye una herramienta fundamental para esclarecer el papel individual de cada una de estas moléculas.

Evasión de los virus a los mecanismos de defensa del huésped

Entre el 20 y el 22 de septiembre se celebró un *workshop* titulado *Viral Evasion of Host Defense Mechanisms*, organizado por **M. B. Mathews** (EE.UU.) y **M. Esteban** (España). En total hubo 26 ponentes invitados y 25 participantes. Entre los primeros se encontraba el científico francés **Ara Hovanesian**, del Instituto Pasteur de París, quien descubrió, junto a su equipo de colaboradores, una nueva vía de entrada del virus del Sida, según se anunció públicamente en el mes de octubre de 1993.

Los virus son agentes infecciosos, capaces de provocar numerosas enfermedades en animales y plantas. Los mamíferos, al ser infectados, desencadenan distintos mecanismos de defensa, tanto inmunitarios como de otros tipos, que permiten evitar o atenuar las enfermedades víricas. A su vez, los vi-

rus han desarrollado una panoplia de contra-mecanismos para neutralizar o evitar las defensas de los animales. Estos fenómenos de evasión de las defensas del huésped constituyen uno de los campos más atractivos de la virología actual.

Una de las armas más eficaces de las que disponen los vertebrados en su lucha contra los virus son los *interferones*. Estas glicoproteínas son producidas por las células animales después de la infección e inducen una respuesta mucho más rápida que la respuesta inmunológica. El mecanismo mediante el cual los interferones protegen de los virus no es totalmente conocido, aunque se han propuesto algunos mecanismos para explicarlo. Se sabe que estas moléculas inducen en las células circundantes la expresión de un cierto número de genes.

Neuroendocrinología del crecimiento

Entre el 4 y el 6 de octubre se celebró en el Instituto Juan March un *workshop* titulado *Neuroendocrinology of Growth*, organizado por **F. F. Casanueva**, **C. Diéguez** (España) y **L. A. Frohman** (EE.UU.). Hubo 20 ponentes invitados y 22 participantes.

Las hormonas son las moléculas encargadas de coordinar e integrar las diferentes funciones metabólicas que desempeñan los distintos tejidos. Según la definición clásica, éstas son sustancias producidas por glándulas endocrinas y secretadas al torrente sanguíneo para alcanzar los tejidos diana donde ejercerán su acción biológica. Esta definición está siendo ampliada en la actualidad para dar cuenta de la importancia que tiene el sistema nervioso central sobre la síntesis de muchas hormonas. Las neuronas responden de forma mucho más rápida

que las glándulas endocrinas, liberando neurotransmisores, que pueden actuar directamente sobre éstas, alterando los niveles hormonales, o actuar indirectamente a través del torrente sanguíneo.

La bioquímica del crecimiento está determinada fundamentalmente por la acción de la hormona del crecimiento (GH) o somatotropina. Se trata de un péptido de 191 aminoácidos secretado por la hipófisis anterior. Su principal actividad es estimular el crecimiento de tejidos tales como cartilago o esqueleto. Este es un efecto indirecto mediado por somatomedinas, péptidos que se sintetizan en el hígado bajo el efecto inductor de la GH. Cualquier defecto metabólico que ocasione bajos niveles de GH da lugar a enanismo. A su vez, un exceso de esta hormona provoca gigantismo o acromegalia.

Huellas genómicas

Entre el 25 y el 27 de octubre se celebró un *workshop* titulado *Genomic Fingerprinting*, organizado por **M. McClelland** (EE.UU.) y **X. Estivill** (España). Hubo 18 ponentes invitados y 31 participantes.

Todo ser vivo es único, ya que posee una información genética que difiere, en mayor o menor grado, del resto de los individuos de su especie (aunque una notable excepción es el caso de los gemelos idénticos, que sí contienen la misma información genética). El DNA codifica la información genética mediante mecanismos que dependen de la secuencia de nucleótidos contenida en las cadenas inmensamente largas de estas moléculas. Por desgracia, el determinar la secuencia completa del genoma de cualquier ser vivo, incluso de los más simples, es una tarea inmensa, que requiere muchos años y cuantiosos medios materiales. Por este motivo se han desarrollado los diferentes métodos de «huellas genómicas»:

con ello se pretende realizar un «muestreo» del genoma, del que se puede obtener una información sumamente valiosa, sin necesidad de secuenciarlo entero.

Desde finales de la década de los ochenta, la mayoría de los métodos de «huellas genómicas» se basan en la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). Esta técnica se apoya en la capacidad de la polimerasa taq, procedente de bacterias termófilas, para permanecer activa a temperaturas cercanas a los cien grados centígrados. De esta forma es posible amplificar un gran número de veces (del orden de millones) secuencias específicas que se encuentran dentro de una muestra de DNA. Estos fragmentos, que se analizarán después por métodos electroforéticos convencionales, constituyen la «muestra» del DNA de partida. Si analizamos DNAs de secuencia muy semejante, los fragmentos que obtendremos serán también muy parecidos.

Interacciones entre DNA y fármacos

Entre el 15 y el 19 de noviembre se desarrolló en el Instituto Juan March un *workshop* titulado *DNA-DRUG Interactions*, organizado por los doctores **Keith R. Fox** (Gran Bretaña) y **José Portugal** (España). En total hubo 17 ponentes invitados y 26 participantes.

El ácido desoxirribonucleico (DNA), como molécula portadora de la información genética, juega un papel central en todos los sistemas biológicos. La forma en la que se encuentra normalmente el DNA en las células se denomina B-DNA: dos largas cadenas de polinucleótidos se encuentran enrolladas formando una doble hélice dextrorsa; la geometría de esta hélice determina la existencia de un surco mayor y otro menor entre las dos cadenas. La estructura del B-DNA se estabiliza debido a los enlaces tipo puente de hidrógeno entre bases complementarias

de las dos cadenas (G-C o A-T) y a interacciones hidrofóbicas entre los anillos aromáticos de las bases nitrogenadas.

El DNA lleva a cabo dos actividades fundamentales para las células: la replicación del material genético, que debe preceder a la división celular, y la transcripción necesaria para la síntesis de proteínas. Existen numerosos fármacos capaces de interactuar de distintos modos con DNA. En muchos casos esta interacción implica que la replicación y/o la transcripción sean inhibidas o alteradas. Por lo tanto, algunas de las sustancias capaces de interactuar con DNA pueden ser utilizadas como antibióticos, ya que inhiben específicamente a bacterias o virus. Otros fármacos pertenecientes a este grupo tienen interés como agentes antitumorales.

Bases moleculares de la función de canales iónicos

Entre el 29 de noviembre y el 1 de diciembre se desarrolló un *workshop* titulado *Molecular Bases of Ion Channel Function*, organizado por **R. W. Aldrich** (Estados Unidos) y **J. López-Barneo** (España). En total hubo 22 ponentes invitados y 25 participantes.

Los canales iónicos son poros altamente selectivos que permiten el paso de determinados iones a través de las membranas plasmáticas. Son de naturaleza proteica, estando formados por una o más cadenas polipeptídicas ancladas en la membrana. Constituyen un mecanismo extraordinariamente efectivo para facilitar el paso de iones a través de membranas plasmáticas, aunque este movimiento tiene que realizarse a favor de gradiente electroquímico, es decir, sin que haya gasto de ATP. Esta última característica diferencia los canales iónicos de las bombas de iones.

Estos canales pueden abrirse o cerrarse en respuesta a determinados estímulos y esta

forma de regulación está directamente relacionada con su funcionamiento fisiológico. El estudio de los canales iónicos ha avanzado enormemente en los últimos años, debido a la cooperación de dos campos de la biología celular tradicionalmente separados: por un lado, el estudio de la electroquímica celular, y por otro, las técnicas de DNA recombinante, que permiten la expresión y mutación dirigida de estas proteínas.

Los canales iónicos dependientes de voltaje responden a cambios en el potencial eléctrico de la membrana plasmática, llevando a cabo un cambio conformacional que tiene como consecuencia la apertura del canal. El mecanismo preciso por el que tienen lugar estos cambios es aún desconocido. Este tipo de canales está implicado en actividades tan diversas como la transmisión del impulso nervioso, el control del latido del corazón y la regulación de secreciones.

