
Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología

Durante 1999 el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, organizó un total de trece reuniones científicas, a las que asistieron 266 científicos invitados y 393 participantes, seleccionados, estos últimos, entre 552 solicitantes. De este conjunto de investigadores, 197 eran españoles y 462 de otras nacionalidades. Se organizaron, además, cuatro sesiones públicas en conexión con algunas de las reuniones celebradas (los «workshops» tienen carácter cerrado), en las que participaron algunos de los ponentes invitados.

También se celebró, abierto al público y en inglés con traducción simultánea, el XVIII Ciclo de Conferencias Juan March sobre Biología, que convoca este Instituto, y en el que cuatro especialistas (entre ellos el Premio Nobel de Medicina J. Michael Bishop), presentados por otros tantos investigadores españoles, se ocuparon, en esta ocasión, de «Nuevas perspectivas en la investigación del cáncer». Además de J. Michael Bishop, intervinieron en este ciclo Richard Peto, Terry H. Rabbitts y Mariano Barbacid.

El Consejo Científico del Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología está compuesto por los siguientes investigadores: Miguel Beato, Institut für Molekularbiologie und Tumorforschung, Marburgo, Alemania; José Antonio Campos-Ortega, Institut für Entwicklungsbiologie, Colonia, Alemania; Gregory Gasic, Neuron Editorial Offices,

Cambridge, EE. UU.; César Milstein, Medical Research Council, Cambridge, Gran Bretaña; Margarita Salas, Centro de Biología Molecular, CSIC-Universidad Autónoma, Madrid; y Ramón Serrano, Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas, CSIC, Valencia.

El Consejo 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 reuniones 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 que pueda suscitarse. El director del Centro es Andrés González.

Los trabajos presentados en cada «workshop» se reúnen en volúmenes, que se publican periódicamente. En 1999 aparecieron catorce de estos volúmenes. En el primero de ellos se recogen, con el título de *1998 Annual Report*, todas las actividades realizadas en 1998 en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología. Aproximadamente 400 ejemplares de cada una de estas publicaciones se reparten gratuitamente entre los laboratorios que trabajan en torno a los problemas biológicos discutidos en la reunión correspondiente.

De todas estas actividades se da cuenta en las páginas siguientes.

XVIII Ciclo de Conferencias Juan March sobre Biología: «Nuevas perspectivas en la investigación del cáncer»

New Perspectives in Cancer Research fue el tema elegido para el XVIII Ciclo de Conferencias Juan March sobre Biología, que convoca el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, y que se desarrolló, en sesiones públicas, entre el lunes 1 y el lunes 22 de marzo. Cuatro científicos, entre ellos un Premio Nobel, mostraron sus últimos trabajos en torno al tema general objeto del ciclo. El 1 de marzo, el Premio Nobel de Medicina **J. Michael Bishop** habló de *Cancer: the Rise of the Genetic Paradigm* y fue presentado por **Margarita Salas**. El 8 de marzo, **Richard Peto** habló de *Worldwide Strategies for Cancer Control* y fue presentado por **Manuel Nieto-Sampedro**. El 15 de marzo, **Terry H. Rabbitts** habló de *Chromosomal Translocations, Cancer and Therapeutic Targets* y fue presentado por **Andrés Aguilera**. El lunes 22 de marzo, **Mariano Barbacid** habló de *Cancer and the Cell Cy-*

cle y fue presentado por **Juan Carlos Lacal**.

«Cáncer: el auge del paradigma genético» fue el tema de **J. Michael Bishop**. «Tradicionalmente se ha considerado que el cáncer es una enfermedad muy compleja, ya que existen más de cien tipos descritos y se supone originada por muchas causas distintas. Sin embargo, a medida que los investigadores han ido abriendo esta caja negra que era el cáncer, se han encontrado con un hecho sorprendente: todos los tipos conocidos de tumores pueden explicarse en función de lesiones genéticas. Estas lesiones pueden ser producidas por grandes delecciones de material genético o por mutaciones puntuales, y pueden manifestarse como dominantes, cuando se producen en proto-oncogenes, o recesivas, cuando afectan a genes supresores. Este simple enunciado constituye el marco intelectual necesario para entender los mecanismos que dan lugar al cáncer. Uno de los primeros descubrimientos importantes en la historia de la investigación sobre el cáncer fue el hecho de que la condición de 'tumoral' constituye un fenotipo celular heredable. Hoy en día existe un número altísimo de células tumorales que se han mantenido en cultivo durante muchas décadas, y el fenotipo 'maligno' siempre se conserva. Rudolf Virchow fue uno de los pioneros de la teoría celular, que establece que toda célula proviene necesariamente de otra. Una observación importante que se hizo entonces es que todas las células de un tumor son clónicas, es decir, derivan de una original. Sin embargo, hoy sabemos que las células tumorales se modifican a medida que se multiplican, dando lugar a células que poseen una 'ventaja selectiva' .»



J. Michael Bishop (EE. UU, 1936), catedrático en la Universidad de California, en San Francisco, es una autoridad en el mecanismo molecular del cáncer. Es Premio Nobel de Medicina 1989 (con Harold Varmus) por su descubrimiento de que las células normales contienen genes que les permiten convertirse en cancerosas.



Richard Peto (Gran Bretaña, 1943) es profesor de Medical Statistics & Epidemiology de la Universidad de Oxford, y co-director, con Rory Collins, de The Clinical Trial Service Unit & Epidemiological Studies Unit. Entre otras distinciones recientes ha recibido el European Award for Excellence in Stroke Research.

«Estrategias globales para el control del cáncer» fue el tema de **Richard Peto**. «Considerando el problema globalmente, puede afirmarse que el cáncer constituye un factor de mortalidad sumamente importante. En los últimos años, la mayoría de los otros factores de mortalidad tienden a disminuir. En contraste, la incidencia del SIDA como factor de mortalidad está aumentando. Para el

año 2000, se estima que se producirán cuarenta millones de muertes. De éstas, ocho millones serán debidas al cáncer (aproximadamente un 20% del total). El resto se deberá a enfermedades cardiovasculares (18 millones), enfermedades respiratorias crónicas (cuatro millones), infecciosas (cinco millones) y heridas o accidentes (cinco millones). Centrándonos en los casos de cáncer, cuatro tipos principales son responsables del 50% de las muertes. Se trata del cáncer de pulmón (1,3 millones), estómago (1 millón), boca (0,9) e hígado (0,5). Se trata de cuatro tipos de cáncer generalmente incurables y todos ellos tienen alguna relación con el tabaco. Otros dos millones de muertes serán ocasionadas por otros cuatro tipos de cáncer: colorectal (0,6), leucemia (0,5), mama (0,4) y próstata (0,3). Ninguno de ellos relacionado con el tabaco. Finalmente, otros cuatro millones de muertes se deberán al cáncer de útero (0,3), páncreas (0,2), vejiga (0,2) y otros tumores sólidos (1,5).

Sin duda, el factor evitable que tiene un mayor efecto sobre la incidencia de cáncer y sobre la mortalidad general es el tabaco. Con respecto al uso del tabaco, hay que destacar tres puntos fundamentales. El primero es que el riesgo que corre el fumador es alto: el 50% muere por esta causa. El segundo es que un 25% de las muertes por tabaco ocurren a mediana edad, perdiéndose muchos años de vida. El tercer punto, es que dejar de fumar, antes de que se produzca un daño irreversible, reduce enormemente el riesgo derivado del tabaco.»

«Traslocaciones cromosómicas, cáncer y dianas terapéuticas» fue el tema de **Terence H. Rabbitts**. «El origen del cáncer depende tanto de mutaciones genéticas heredadas como de cambios adquiridos somáticamente. En la mayoría de los tumores se observan alteraciones cromosómicas de varios tipos identificados por métodos citogenéticos; principalmente amplificaciones (repeticiones en tándem de un segmento cromosómico), deleciones (eliminación de un fragmento del cromosoma), trisomías (apari-

ción de un juego de tres cromosomas en vez de dos) y traslocaciones (intercambio de segmentos entre dos cromosomas sin pérdida ni ganancia de material genético.»

«Cáncer y ciclo celular» fue el tema de **Mariano Barbacid**. «Desde el punto de vista médico, el cáncer es un conjunto de enfermedades muy diversas. Poco tienen que ver, por ejemplo, una leucemia, un sarcoma y un astrocitoma. Y, sin embargo, todos los tipos de cáncer tienen un denominador común: una alteración en la capacidad de proliferar de ciertos tipos celulares. De aquí se deduce que el control del tipo celular debe jugar un papel crítico en este proceso. El ciclo celular tiene cuatro fases bien definidas: la mitosis (donde se produce la separación de los cromosomas y luego de las células), la fase S (en la que se replica el ADN), y dos períodos de pausa o preparación entre las fases anteriores, denominados G1 y G2.»



Terry H. Rabbitts (Gran Bretaña) desempeña su labor investigadora y docente en el Medical Research Council, Laboratory of Molecular Biology, Cambridge. Ha sido esencial su contribución al desciframiento de la base molecular y significado biológico de la asociación entre tumores y traslocaciones.



Mariano Barbacid (Madrid, 1949), tras una larga actividad docente e investigadora en EE. UU., es desde marzo de 1998 director del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas Carlos III, de Madrid. Ha contribuido de manera clave a la aclaración de los mecanismos moleculares de la oncogénesis.

«Péptidos antibióticos de eucariotas»

Entre el 8 y el 10 de febrero se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, el *workshop* titulado *Eukaryotic Antibiotic Peptides*, organizado por los doctores Jules A. Hoffmann (Francia), Francisco García-Olmedo y Luis Rivas (España). Hubo 20 ponentes invitados y 29 participantes.

Estamos constantemente expuestos al ataque de microorganismos patógenos, principalmente bacterias y hongos. Para combatirlos, la evolución ha desarrollado el complejísimo sistema inmunológico, que incluye la producción de anticuerpos específicos contra alguna molécula del patógeno y la selección clonal y posterior diferenciación de células inmunológicas capaces de reconocer y combatir a un patógeno en particular. Sin embargo, para que estos mecanismos inmunológicos sean eficaces tiene que transcurrir un lapso de tiempo bastante largo, del orden de semanas. Entre tanto,

nuestra defensa se basa en mecanismos denominados innatos, esto es, que actúan inmediatamente y que no necesitan una exposición previa al patógeno, siendo eficaces contra la mayoría de los microorganismos invasores. Los péptidos con actividad antibacteriana o antifúngica constituyen un elemento esencial de esta respuesta inmunológica innata. Se trata de proteínas pequeñas, con un peso molecular normalmente inferior a 5.000 dalton y generalmente sintetizados como precursores de mayor tamaño, los cuales sufren un procesamiento post-traducciona; este proceso probablemente evita que el péptido sea activo antes de tiempo. Muy frecuentemente estos péptidos tienen carácter catiónico y al menos parte de su capacidad antibiótica está relacionada con su carga eléctrica. Estos péptidos han sido aislados en numerosas especies de animales y plantas. Por ejemplo, la magainina, ranalexina y bombina se han encontrado en la piel de las ranas. En insectos se ha aislado un buen número de ellos, como la melitina y drosomicina.

«Regulación de la síntesis de proteínas en eucariotas»

Entre el 8 y el 10 de marzo se desarrolló el *workshop* titulado *Regulation of Protein Synthesis in Eukaryotes*, organizado por los doctores Matthias W. Hentze (Alemania), Nahum Sonenberg (Canadá) y César de Haro (España). Hubo 21 ponentes invitados y 29 participantes.

Las proteínas constituyen el componente principal de las células y son las encargadas de realizar la mayoría de las actividades biológicas. En este proceso, la información genética almacenada en la secuencia de nucleótidos del ADN es «traducida» como secuencia de aminoácidos en las proteínas. La síntesis de proteínas se realiza en tres etapas y requiere una compleja maquinaria formada por numerosas moléculas de ARN y proteína diferentes. Desde un punto de vista metabólico, la síntesis de proteínas es un proceso energéticamente caro. Son necesarios al menos cuatro enlaces fosfato de alta energía por cada enlace peptídico. A

esto hay que añadir la energía necesaria para la biosíntesis de la compleja maquinaria de traducción. Por tanto, la síntesis de proteínas tiene que ser un proceso bien coordinado y controlado, de manera que se realice de acuerdo con las necesidades de la célula en cada momento y de modo que todos los componentes se encuentren en la proporción adecuada. Uno de los mecanismos mejor conocidos que permiten disminuir la velocidad de la síntesis de proteínas en eucariotas es la fosforilación de la subunidad α del factor eucariótico de iniciación de la traducción ($eIF2\alpha$). Este proceso puede producirse como respuesta a diferentes estímulos, tales como la falta de nutrientes, la deficiencia en hierro, el choque térmico o la infección mediante virus. La quinaasa dependiente de ARN de doble cadena (PKR) es una de las proteínas clave que actúa como mediador del efecto antivírico del interferón (IFN), e interviene también en fenómenos de apoptosis.

«Regulación del ciclo celular y citoesqueleto en plantas»

Entre el 22 y el 24 de marzo se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología el *workshop* titulado *Cell Cycle Regulation and Cytoskeleton in Plants*, organizado por los doctores Nam-Hai Chua (E.E. UU.) y Crisanto Gutiérrez (España). Hubo 20 ponentes invitados y 29 participantes.

La división celular constituye el mecanismo básico mediante el cual se propagan los seres vivos. En el caso de los seres unicelulares, la división celular y la reproducción son hechos equivalentes. En pluricelulares, la división celular tiene que producirse innumerables veces durante el desarrollo; y aun en el individuo adulto tienen que darse ininterrumpidamente procesos controlados de división celular. En la mayoría de las células eucariotas el ciclo de división celular consta de cuatro fases bien definidas. Durante la fase S se produce la duplicación del material genético y durante la fase M, o mitosis, el material genético duplicado se

reparte en dos fracciones equivalentes y poco después la célula se divide. Entre estas dos etapas existen dos fases de transición denominadas G1 y G2. El control del ciclo celular es un proceso sumamente delicado y esencial para el buen funcionamiento de un organismo. Se conocen tres momentos fundamentales, denominados puntos de control G1, G2 y M, durante los cuales la maquinaria de control del ciclo puede «comprobar» una serie de señales internas y externas a la célula, y en función de ellas «decidir» si es conveniente seguir adelante en el ciclo de división o permanecer en estado latente. La maquinaria de control del ciclo celular reposa en dos elementos fundamentales. Por un lado están las proteínas con actividad quinasa llamadas Cdks, y por otro están las ciclinas, que actúan como subunidades reguladoras de las Cdks. Sobre estos elementos básicos se superponen varios niveles de regulación, que indican la extraordinaria importancia que tiene este proceso para los seres vivos.

«Mecanismos de recombinación homóloga y cambio genético»

Entre el 12 y el 14 de abril se desarrolló el *workshop* titulado *Mechanisms of Homologous Recombination and Genetic Rearrangements*, organizado por los doctores Juan Carlos Alonso, Josep Casadesús (España), S. C. Kowalczykowski (E.E. UU.) y S. C. West (Gran Bretaña). Hubo 21 ponentes invitados y 28 participantes.

La evolución de las especies precisa de dos componentes fundamentales: la generación de variabilidad genética y la selección natural que pueda actuar sobre ella. Aunque en último término, la aparición de nuevos genes depende del proceso de mutación, existen otros mecanismos que incrementan enormemente dicha variabilidad; entre éstos hay que destacar la recombinación genética. Este fenómeno permite que se produzca un «barajeo» de alelos en cada generación, de manera que la selección puede actuar eficazmente sobre aquellos que tengan un efecto. Sin recombinación, los ale-

los quedarían inevitablemente fijados en los cromosomas, por lo que difícilmente podrían ser seleccionados. Se denomina recombinación homóloga o generalizada aquella que tiene lugar entre secuencias homólogas de ADN, a diferencia de otros mecanismos de recombinación, como por ejemplo, la integración de fagos o la inserción de elementos transponibles, que no requieren extensa homología de secuencia. La recombinación homóloga ocurre en bacterias y en células eucariotas durante la meiosis. A pesar de su importancia en el proceso evolutivo, la función de este fenómeno está relacionada con los mecanismos de reparación de ADN encaminados a impedir la aparición de nuevas variantes genéticas. Desde un punto de vista molecular, los mecanismos que controlan y efectúan dichos procesos son muy complejos y mal conocidos. En levaduras, la recombinación homóloga se inicia mediante roturas transitorias programadas en el ADN bicatenario (denominadas DSBs).

«Relojes moleculares»

Entre el 10 y el 12 de mayo se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, y con la colaboración de European Molecular Biology Organization, EMBO, el *workshop* titulado *Molecular Clocks*, organizado por los doctores Paolo Sassone-Corsi (Francia) y José R. Naranjo (España). Hubo 18 ponentes invitados y 34 participantes.

«Ritmo circadiano» es cualquier proceso fisiológico o metabólico cuya intensidad oscila con una frecuencia de aproximadamente 24 horas; son conocidos numerosos ejemplos, como el movimiento diario de la inflorescencia del girasol o los ciclos de sueño y vigilia en los animales. Este tipo de ciclos tiene como función ayudar a los seres vivos a adaptarse a las variaciones diarias de luz y temperatura que se producen en el ambiente. Pese a ser conocidos desde hace mucho tiempo, los mecanismos moleculares y genéticos en los que se basan

eran hasta hace poco tiempo completamente desconocidos. Sin embargo, la aplicación sistemática de técnicas de Biología molecular ha dado un gran impulso a este área de investigación en la última década. Todo ritmo circadiano consta de tres componentes, los cuales interaccionan y se retroalimentan mutuamente: 1) Un «reloj» biológico endógeno, capaz de generar señales oscilantes; 2) mecanismos de ajuste, mediante los cuales distintos estímulos ambientales –luz, temperatura– pueden «poner en hora» el reloj; y 3) mecanismos «de salida», los cuales canalizan la información temporal del reloj hacia sistemas efectores, lo que dará lugar a los efectos rítmicos finales, por ejemplo, la actividad locomotora o el movimiento de hojas en vegetales. De acuerdo con los modelos más recientes, el núcleo del oscilador que controla el reloj está compuesto por un conjunto de genes «clock», que constituyen un bucle de retroalimentación, basado en mecanismos de regulación a nivel de transcripción y modificación post-traduccionales.

Sesión pública de Michal Menaker

El lunes 10 de mayo tuvo lugar una sesión pública (los *workshops* son cerrados) a cargo del doctor **Michael Menaker**, quien habló de «Biological Clocks: from Molecules to Man».

El zoólogo Karl von Frisch describió en los años 20 que las abejas podían orientarse por el sol. Esta observación implica la existencia de un reloj biológico, necesario para compensar el movimiento aparente del sol. De hecho, este reloj podía explicar numerosos ritmos observados en la naturaleza, como el sueño o los ciclos de actividad o reproducción. El gorrión común es un buen modelo experimental para estudiar el reloj biológico. La actividad de este animal dentro de la jaula puede registrarse automáticamente. De este modo, se observa un desplazamiento progresivo del ciclo de actividad tras 1-4 días en oscuridad. Si se aplica un ciclo de luz, la actividad se ajusta a este ciclo. El reloj biológico debe existir en prácticamente todos los organismos: plantas, insectos,

hongos y, por supuesto, el ser humano. El reloj tiene tres propiedades básicas: 1) oscila con un período de aproximadamente 24 horas en ausencia de señales; 2) está poco afectado por la temperatura ambiente; y 3) se sincroniza en condiciones cíclicas de luz y oscuridad. Este mecanismo tiene las propiedades típicas de los osciladores no lineales, que son modelos desarrollados para estudiar osciladores físicos, pero que tienen un alto poder predictivo para osciladores biológicos y permiten plantear algunas preguntas que requieren explicaciones en términos moleculares. De una forma algo simplista, podemos describir este fenómeno como una concatenación de elementos: el pulso de luz, la activación de fotorreceptores, el mecanismo circadiano propiamente dicho, y la señal de salida que puede ser observada como una conducta o respuesta oscilatoria. El reloj biológico regula la temperatura corporal, así como muchos aspectos de la conducta, biología celular y bioquímica de los organismos.

«Desarrollo y función de neutrófilos»

Entre el 26 y el 28 de abril se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología el *workshop* titulado *Neutrophil Development and Function*, organizado por los doctores Faustino Mollinedo (España) y Lawrence A. Boxer (EE. UU.). Hubo 20 ponentes invitados y 30 participantes.

Las células sanguíneas tienen diferentes funciones fisiológicas, tales como el transporte de oxígeno o la defensa frente a infecciones. A pesar de esta variabilidad de función, todas las células sanguíneas poseen dos características comunes: que derivan del mismo linaje celular y que son producidas y liberadas constantemente a lo largo de la vida del individuo adulto. Durante el proceso de diferenciación mielóide, las células hematopoyéticas pluripotentes pasan por cierto número de estadios morfológicos en la médula ósea. Los cambios incluyen la progresiva segmentación nuclear y la adquisición de gránulos específicos; estos últimos constituyen marcadores específicos de diferenciación

irreversible a neutrófilo. El granulocito maduro es liberado al torrente circulatorio donde pasará a tejidos periféricos, y allí sobrevive algunos días antes de sufrir apoptosis. El mecanismo regulador que controla este complejo proceso de diferenciación está empezando a ser elucidado, y depende de una combinación de factores de transcripción generales y específicos de linaje; algunos de estos factores han sido identificados, incluyendo PU.1, C/EBP y receptores del ácido retinoico. Un neutrófilo puede ser atraído hasta el lugar donde se ha producido una herida dentro de un entorno temporal de dos horas. Este proceso de migración requiere el concurso de receptores de adhesión siguiendo una secuencia específica. Primero, las selectinas obligan al linfocito a rodar lentamente a lo largo del vaso sanguíneo; en una segunda etapa se produce la adhesión firme al vaso, mediada por integrinas $\beta 2$. Posteriormente se producirá la migración al endotelio por la influencia de sustancias quimio-atrayentes, como las quimioquinas.

«Naturaleza molecular del 'centro organizador' de la gástrula»

Entre el 24 y el 26 de mayo se desarrolló, con la colaboración del National Institute of Child Health and Human Development (EE. UU.), el *workshop* titulado *Molecular Nature of the Gastrula Organizing Center: 75 Years after Spemann and Mangold*, organizado por los doctores Eddy M. De Robertis (EE. UU.) y Juan Aréchaga (España). Hubo 21 ponentes invitados y 32 participantes.

El proceso de diferenciación y desarrollo permite la formación de seres multicelulares complejos a partir del cigoto. En los animales, este proceso comienza por la división del cigoto hasta el estado denominado «blástula», momento en el que se inician una serie de invaginaciones celulares que dan lugar a la «gástrula», la cual posee una rudimentaria cavidad general. El establecimiento del plan general del cuerpo comienza realmente en la gástrula e implica la generación de las tres capas básicas de

tejido: ectodermo, mesodermo y endodermo, así como el establecimiento de los principales ejes del organismo: antero-posterior y dorso-ventral. Gran parte de nuestro conocimiento actual sobre los mecanismos de establecimiento de dichos ejes durante el desarrollo embrionario se basa en el concepto del «organizador», propuesto por Spemann y Mangold en los años 20. Éstos descubrieron que una pequeña porción de tejido extraída del labio dorsal del blastoporo de la gástrula de un anfibio podía inducir la formación de un nuevo eje corporal, si era trasplantada en posición ventral. Investigaciones posteriores muestran que existen regiones del embrión con propiedades similares en otras especies (el pez cebra, el pollo y el ratón) lo que sugiere que el organizador es un elemento conservado en el desarrollo embrionario de los vertebrados. El organizador también está definido por el destino axial de sus células y por la expresión característica de un cierto número de genes específicos.

«Telómeros y telomerasa: cáncer, envejecimiento e inestabilidad genética»

Entre el 7 y el 9 de junio se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología el *workshop* titulado *Telomeres and Telomerase: Cancer, Aging and Genetic Instability*, organizado por la doctora María A. Blasco (España). Hubo 20 ponentes invitados y 30 participantes.

En Genética se denomina telómero a la parte final de un cromosoma, la cual tiene una estructura particular y, hasta hace poco, desconocida. Estos extremos son esenciales para la replicación normal de los cromosomas, como demuestra el hecho de que las recombinaciones cromosómicas resulten inestables, a menos que posean un telómero en el extremo. En los últimos diez años ha empezado a dilucidarse tanto la estructura de los telómeros como el mecanismo molecular que la regula y se ha demostrado que los telómeros tienen una función esencial en la Biología Celular, la cual tiene implicaciones en fenómenos tan importantes como el cáncer o el envejecimiento. La se-

cuencias de ADN que constituyen el telómero han sido determinadas en varias especies y tienen dos características comunes: la primera es la presencia de secuencias oligonucleotídicas repetidas; la segunda es el alto contenido en guanosina de una de las cadenas. La enzima que sintetiza esta estructura es la telomerasa. En células de mamífero la telomerasa está compuesta por: (1) el componente de ARN de la telomerasa (TER), que proporciona una plantilla para la síntesis del telómero; (2) el componente con actividad transcriptasa reversa (TERT); y (3) la proteína asociada a la telomerasa (TEP1). También se requieren otros factores proteicos que se unen específicamente a las secuencias repetidas de los telómeros, tales como TRF1 y TRF2. TRF1 es un regulador de la longitud del telómero e interacciona con la tankyrasa PARG. TRF2 parece estar implicada en la protección de los extremos del cromosoma. En las levaduras, la estructura y función de la telomerasa ha sido largamente estudiada.

«Especificidad en la señalización mediada por Ras y Rho»

Entre el 4 y el 6 de octubre se desarrolló el *workshop* titulado *Specificity in Ras and Rho-Mediated Signalling Events*, organizado por los doctores Johannes L. Bos (Holanda), Alan Hall (Gran Bretaña) y Juan Carlos Lacal (España). Hubo 20 ponentes invitados y 31 participantes.

Las proteínas G, capaces de unirse al nucleótido guanosina trifosfato (GTP), constituyen un grupo de interruptores moleculares que pueden activarse o desactivarse según se encuentren o no unidas a una molécula de GTP. Esta activación requiere la presencia de factores de intercambio de nucleótidos (GEFs), que aceleran el proceso de disociación del nucleótido. La inactivación se produce como consecuencia de la actividad GTPasa intrínseca de la molécula, pero al ser ésta muy lenta necesita ser promovida por proteínas activadoras (GAPs). Una vez que se encuentran activadas, las proteínas G interaccionan con efectores o

dianas situadas aguas abajo, las cuales a su vez interaccionan exclusivamente con las formas activadas de éstas. Ras es el miembro fundador de la superfamilia Ras, un grupo muy amplio de proteínas relacionadas, que incluyen varias subfamilias importantes. Todas ellas tienen elementos de secuencia conservados y un dominio similar a nivel de estructura tridimensional, denominado dominio G. Otra característica común de estas proteínas es que la principal diferencia entre el estado activo y el inactivo está confinada a dos áreas reducidas de la molécula, llamadas interruptores I y II, y este cambio estructural está promovido por la presencia/ausencia de un grupo fosfato. Es un hecho conocido que la activación de Ras resulta esencial para la señalización normal de los factores de crecimiento. En un porcentaje considerable de los tumores en humanos, particularmente en los de colon y páncreas, estas proteínas presentan mutaciones cuyo efecto es que están activadas de forma constante.

«La interfase entre la transcripción y los fenómenos de reparación, recombinación del ADN y modificación de la cromatina»

Entre el 18 y el 20 de octubre se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología el *workshop* titulado *The Interface between Transcription and DNA Repair, Recombination and Chromatin Remodelling*, organizado por los doctores Jan H. J. Hoeijmakers (Holanda) y Andrés Aguilera (España). Hubo 21 ponentes invitados y 31 participantes.

La transcripción es el proceso mediante el cual una cadena de ADN actúa como molde para sintetizar una cadena complementaria, lo cual permite que la información se transmita desde el ADN al ARN y finalmente a las proteínas. Se trata, sin lugar a dudas, de uno de los procesos fundamentales de la Biología Celular, ya que además es a nivel transcripcional donde tiene lugar fundamentalmente el control de la expresión génica. Siendo tan importante, no es extraño que haya recibido la atención de muchos laboratorios en todo el mundo. De tan numerosos estudios ha surgido la idea de que la trans-

cripción se halla íntimamente conectada con otros procesos básicos, tales como la reparación del ADN, la recombinación génica y la modificación de la estructura de la cromatina. El ADN de las células eucarióticas se encuentra altamente organizado y empaquetado mediante la unión con diversas proteínas; las más abundantes son las proteínas básicas de tipo histona. Esta compleja organización deriva de la necesidad estructural de empaquetar la larguísima molécula de ADN, y se sabe desde hace tiempo que dicha organización tiene profundos efectos sobre la accesibilidad del aparato de transcripción a las secuencias que deben ser transcritas. De aquí que modificaciones en la cromatina tengan efectos sobre la expresión génica. Por ejemplo, la remodelación de la cromatina y el proceso de acetilación/desacetilación de histonas se encuentran relacionados a través de complejos multiproteicos. El complejo Mi-2 contiene una ATPasa nucleosómica, la propia deacetilasa y otras proteínas que se unen a histonas y a ADN metilado.

Sesión pública de Jan H. J. Hoeijmakers

El 18 de octubre se celebró una sesión pública (los *workshops* son cerrados), en la que intervino **Jan H. J. Hoeijmakers** («Cancer, aging and the condition of our genes»).

Existen numerosos agentes que pueden dañar el ADN celular. Esto tiene diversos efectos negativos, ya que supone una amenaza para la integridad de la célula y puede dar lugar a defectos genéticos, provocar la aparición de cáncer o directamente la muerte del organismo en casos extremos. Se han identificado varios procesos enzimáticos relacionados con la reparación de ADN. El mecanismo de reparación más común, y uno de los más versátiles, es el denominado Reparación por Excisión de Nucleótidos (en inglés, NER), el cual utiliza enzimas específicas para eliminar un corto segmento de la hebra de ADN dañada, dejando la cadena complementaria intacta. Dicha cadena sirve de molde para la re-síntesis de la hebra eliminada; de este modo, los organismos aprovechan la re-

dundancia informativa implícita en la doble hélice para restaurar la secuencia de nucleótidos original. Cuando este mecanismo de reparación es defectuoso, la consecuencia es la aparición de enfermedades hereditarias. En concreto, existen varios síndromes asociados a este defecto; y todos ellos se caracterizan por una acusada sensibilidad a agentes que dañan ADN, como los rayos ultravioletas y a signos de envejecimiento prematuro. En el síndrome denominado *Xeroderma pigmentosum* (XP) los pacientes muestran anomalías de la piel y tienen una probabilidad mil veces mayor que el resto de la población de desarrollar cáncer de piel. Frecuentemente, también manifiestan síntomas de degeneración neuronal acelerada, lo cual parece deberse a defectos en alguno de los siete genes del complejo XP. El síndrome de *Cockayne* (CS), que no tiene nada que ver con la cocaína, se manifiesta en desarreglos neurológicos graves, detención temprana del desarrollo y finalmente, la muerte del individuo.

«Helicasas como motores moleculares en la separación de cadenas de ácidos nucleicos»

Entre el 20 y el 22 de noviembre se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología el *workshop* titulado *Helicasas as Molecular Motors in Nucleic Acid Strand Separation*, organizado por los doctores Erich Lanka (Alemania) y José M. Carazo (España). Hubo 23 ponentes y 31 participantes.

El descubrimiento de la estructura de la doble hélice del ADN ayudó a explicar muchos fenómenos en Biología, y al mismo tiempo planteó nuevos retos. Uno de estos retos estaba relacionado con el mecanismo mediante el cual se sintetiza una nueva doble cadena de ADN, es decir, el mecanismo de la replicación. Para que el ADN pueda duplicarse es imprescindible que se produzca una separación de las cadenas complementarias, de manera que cada una pueda servir de molde en la síntesis de las nuevas cadenas. Sin embargo, esta separación (que tendría que proceder a lo largo de toda la molécula) provocaría el «super-

enrollamiento» del ADN hasta el límite de ruptura. Este «nudo gordiano» de la Biología Molecular empezó a resolverse con el descubrimiento de unas enzimas denominadas helicasas. Las helicasas son enzimas capaces de moverse a lo largo de la doble hélice de ADN y de separar o reorganizar secuencias complementarias de ADN-ADN, ARN-ADN, o ARN-ARN. Estas enzimas se encuentran en todos los compartimentos celulares y son componentes esenciales de la maquinaria macromolecular implicadas en los fenómenos, no sólo de replicación, sino también de transcripción, recombinación, reparación y procesamiento de intrones. Desde un punto de vista mecanístico existen dos clases de helicasas: aquellas que requieren una cadena 3' flanqueante de ADN monocatenario, y aquellas que requieren una cadena similar pero 5' (denominadas 3'-5' y 5'-3', respectivamente). Desde el punto de vista de homología de secuencia, pueden distinguirse cinco superfamilias de helicasas.

Sesión pública de John E. Walker

El 22 de noviembre se celebró una sesión pública (los *workshops* son cerrados) en la que intervino el Premio Nobel de Química 1997 **John E. Walker** («Biological energy conversion»).

La mayoría de los seres vivos dependen últimamente de la energía solar para su propia subsistencia, mediante un mecanismo biológico capaz de convertir esta energía solar en biomasa. Dicho mecanismo contiene una bomba de protones accionada por la luz y que se encuentra localizada en la membrana plasmática de las células fotosintéticas; cuando está en funcionamiento los protones son bombeados al interior de la célula y esta diferencia en la concentración de protones externa e interna constituye una forma de acumulación de energía, utilizable por otros mecanismos biológicos. Las células eucarióticas obtienen la mayor parte de su energía en orgánulos subcelulares llamados mitocondrias, que funcionan me-

diantes un mecanismo similar al descrito. La energía química proveniente de la oxidación de los alimentos crea un gradiente de protones en el exterior de la mitocondria, en virtud de la acción de un conjunto de proteínas transportadoras de electrones. De nuevo, la energía almacenada en el gradiente de protones puede ser utilizada para diversos fines. La idea de que los gradientes de protones constituyen una forma de energía utilizable, fue formulada por vez primera por Mitchell en su hipótesis quimiosmótica, en su día revolucionaria pero hoy plenamente aceptada. Esta hipótesis ha podido generalizarse a muchos sistemas biológicos, como por ejemplo la fotosíntesis, la fosforilación oxidativa en mitocondrias, o la bacterio-rodopsina. Estrictamente hablando, la acumulación de protones da lugar a una fuerza protomotriz que tiene dos componentes; una debida a la diferencia de concentración de protones a ambos lados de la membrana, y otra debida al potencial de carga que se genera.

«Mecanismos neuronales de la adicción»

Entre el 13 y el 15 de diciembre se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología el *workshop* titulado *The Neural Mechanisms of Addiction*, organizado por los doctores Robert. C. Malenka y Eric J. Nestler (EE. UU) y Fernando Rodríguez de Fonseca (España). Hubo 20 ponentes y 31 participantes.

El uso de drogas psico-activas se remonta, seguramente, a tiempos prehistóricos y en la actualidad constituye un gran problema a escala mundial, con enormes repercusiones sociales y económicas. Sin embargo, nuestra comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes a la conducta adictiva es todavía incompleta. Actualmente, esta cuestión está siendo abordada tanto al nivel de conducta, como a nivel neuronal y molecular. Ello implica una colaboración entre especialistas de distintas disciplinas, que era impensable hace pocos años. La adicción a las drogas constituye una enfermedad del cerebro que se ca-

racteriza por el uso compulsivo de la sustancia, a pesar de sus consecuencias negativas. La caracterización de las moléculas que interaccionan con la droga, receptores y segundos mensajeros, permite empezar a definir algunas de las rutas de transducción de señal, como es el caso de la cocaína y morfina. En particular, cobra importancia la idea de que la alteración de los niveles de AMP cíclico contribuyen a los fenómenos conocidos como tolerancia, sensitización y dependencia de las drogas. Desde hace varios años se sospecha que la tendencia a abusar de determinadas sustancias está condicionada –en parte– por factores genéticos. La mayoría de las pruebas en este sentido provienen de estudios sobre el alcoholismo, pero también se están encontrando factores genéticos de riesgo para la adicción a otras drogas. Experimentos realizados con ratones han permitido mapear *loci* de caracteres cuantitativos (QTLs), lo que abre la posibilidad de identificar pronto los genes implicados.

Sesión pública de Robert C. Malenka

El 13 de diciembre se celebró una sesión pública en la que intervino **Robert C. Malenka**, quien habló sobre «Basic Mechanisms of Synaptic Plasticity».

Una hipótesis importante en Neurobiología es que la información se almacena en las neuronas y que el proceso de aprendizaje modifica las conexiones sinápticas. Esta hipótesis se remonta prácticamente al comienzo de la Neurobiología, es decir, a las primeras investigaciones de Cajal. La Potenciación a Largo Plazo (LTP) constituye uno de los ejemplos mejor conocidos de plasticidad dependiente de actividad en el sistema nervioso y refleja cambios dependientes de actividades duraderas. Durante la inducción de LTP, la estimulación frecuente de aferentes post-sinápticos produce un incremento a largo plazo de la fuerza del potencial de excitación. De forma similar se define el término funcionalmente contrario: Depresión a Largo Plazo (LTD).

En los últimos años, el interés por estos fenómenos ha aumentado, como demuestra el hecho de que el número de artículos publicados sobre ellos ha crecido exponencialmente, hasta llegar a la cifra récord en la actualidad de cuatro artículos diarios. ¿A qué se debe tanto interés? En parte es debido a razones históricas, ya que el hipocampo siempre se ha considerado un componente esencial de los mecanismos neuronales de la memoria y el aprendizaje. Sin embargo, LTP y LTD son fenómenos ubicuos, que tienen lugar también en muchas otras partes del cerebro. Durante el proceso de LTP, una neurona A excita y dispara repetidamente a otra neurona B; esto da lugar a cambios metabólicos y a crecimiento, lo que hace a A más eficiente en la estimulación de B. ¿Es posible que los procesos de LTP y LTD intervengan en otros fenómenos? Debemos esperar que así sea, ya que en la actualidad no poseemos ninguna hipótesis alternativa.

«Dinámica de la matriz extracelular de las plantas»

Entre el 11 y el 13 de noviembre se celebró en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología el workshop titulado *Dynamics of the Plant Extracellular Matrix*, organizado por los doctores Keith Roberts (Gran Bretaña) y Pablo Vera (España). Hubo 22 ponentes y 28 participantes.

La matriz extracelular (ME) está constituida por el material depositado entre las células de un tejido. Los vegetales poseen una ME rígida y muy desarrollada, que en algunos casos llega a ocupar casi todo el volumen de la célula. La presencia de esta pared rígida constituye un hecho central en la Biología de las plantas. En primer lugar, se trata de la diferencia más importante a nivel celular entre animales y vegetales. En segundo lugar, la rigidez de esta pared hace las funciones de esqueleto, lo que permite soportar un peso corporal de cientos de toneladas (por ejemplo, en árboles). La ME de las plantas está com-

puesta de celulosa y otros carbohidratos (hemicelulosas, pectinas), además de glicoproteínas estructurales y, cuando hay crecimiento secundario, lignina (un polímero de alcoholes fenólicos). La manera en que estos componentes interactúan formando las paredes vegetales es aún poco conocida. De hecho, hasta hace relativamente pocos años, la ME vegetal se consideraba como un simple soporte físico; con escasa relevancia desde el punto de vista biológico. Esta visión ha cambiado por completo. Los avances recientes indican que la ME tiene un papel esencial en la fisiología de las plantas, particularmente en los fenómenos de comunicación entre células, desarrollo y resistencia a patógenos. Para las células vegetales, la ME constituye una frontera con el exterior. Para los investigadores, su estudio constituye una frontera del conocimiento, donde convergen aproximaciones tradicionales y novedosas: la Botánica, la Fisiología Vegetal y la Biología Molecular y Celular.

Reflejo del Centro en publicaciones científicas

Durante 1999, algunas reuniones celebradas en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología quedaron reflejadas en los artículos siguientes:

– Vicente, M., Chater, K. F. y De Lorenzo, V. (1999). «Bacterial transcription factors involved in global regulation.» **Molecular Microbiology** **33 (1): 8-17**. (Sobre el «workshop» del mismo título, celebrado en junio de 1998.)

– Glimcher, L. H. y Singh, H. (1999). «Transcription factors in lymphocyte development: T and B cells get together.» **Cell** **96: 13-23**. (Sobre el «workshop» *Transcription factors involved in lymphocyte development and function*, octubre 1998.)

– Rivas, L. y Ganz, T. (1999). «Eukaryotic antibiotic peptides: not only a membrane business.» **Drug Discovery Today** **4 (6): 254-256**.

(Sobre el «workshop» *Eukaryotic antibiotic peptides*, febrero 1999.)

– Dever T. E. (1999). «Translation initiation: adept at adapting.» **Trends in Biochemical Sciences** **24: 398-403**. (Sobre el «workshop» *Regulation of protein synthesis in eukaryotes*, marzo 1999.)

– Inzé, D., Gutiérrez, C. y Chua, N-H. (1999). «Trends in plant cell cycle research.» **The Plant Cell** **11 (1): 991-994**. (Sobre el «workshop» *Cell cycle regulation and cytoskeleton in plants*, marzo 1999.)

– Mollinedo, F., Borregaard, N. y Boxer, L. A. (1999). «Novel trends in neutrophil structure, function and development.» **Immunology Today** **20 (12): 535-537**. (Sobre el «workshop» *Neutrophil development and function*, abril 1999.)

– Foulkes, N. S., Naranjo, J. R. y Sassone-Corsi, P. (1999). «Setting the clock in Madrid.» **Trends in Cell Biology** 9: 371-372. (Sobre el «workshop» *Molecular clocks*, mayo 1999.)

– Nieto, M. A. (1999). «Reorganizing the Organizer 75 years on.» **Cell** 98: 417-425. (Sobre el «workshop» *Molecular nature of the gastrula organizing center: 75 years after Spemann and Mangold*, mayo 1999.)

– Blasco, M. A., Gasser, S. M. y Lingner, J. (1999). «Telomeres and telomerase.» **Genes and Development** 13: 2353-2359. (Sobre el «workshop» *Telomeres and telomerase: cancer, aging and genetic instability*, junio 1999.)

cer, aging and genetic instability, junio 1999.)

– Waksman, G., Lanka, E. y Carazo, J.-M. (2000). «Helicases as nucleic acid unwinding machines.» **Nature Structural Biology** 7 (1): 20-22. (Sobre el «workshop» *Helicases as molecular motors in nucleic acid strand separation*, noviembre 1999.)

Responsables de relevantes publicaciones científicas han participado en diferentes encuentros en este Centro a lo largo de 1999: **Cell** (en dos ocasiones); **Nature** (en dos ocasiones); **Science**; **Neuron** (en dos ocasiones); y **Nature Neuroscience** (en dos ocasiones).

Publicaciones del Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología

En 1999 se publicaron catorce títulos de la colección que publica el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología:

- N° 90: *1998 Annual Report*. Recoge todas las actividades realizadas a lo largo de 1998 en el Centro de Reuniones.
- N° 91: *Eukaryotic Antibiotic Peptides*, organizado por **J. A. Hoffmann**, **F. García-Olmedo** y **L. Rivas** (8-10/III/99).
- N° 92: *Regulation of Protein Synthesis in Eukaryotes*, organizado por **M. W. Hentze**, **N. Sonenberg** y **C. de Haro** (8-10/III/99).
- N° 93: *Cell Cycle Regulation and Cytoskeleton in Plants*, organizado por **N. H. Chua** y **C. Gutiérrez** (22-24/III/99).
- N° 94: *Mechanisms of Homologous Recombination and Genetic Rearrangements*, organizado por **J. C. Alonso**, **J. Casadesús**, **S. Kowalczykowski** y **S. C. West** (12-14/IV/99).
- N° 95: *Neutrophil Development and Function*, organizado por **F. Mollinedo** y **L. A. Boxer** (26-28/IV/99).
- N° 96: *Molecular Clocks*, organizado por **P. Sassone-Corsi** y **J. R. Naranjo** (10-

12/V/99).

- N° 97: *Molecular Nature of the Gastrula Organizing Center: 75 years after Spemann and Mangold*, organizado por **E. M. De Robertis** y **J. Aréchaga** (24-26/V/99).
- N° 98: *Telomeres and Telomerase: Cancer, Aging and Genetic Instability*, organizado por **M. A. Blasco** (7-9/VI/99).
- N° 99: *Specificity in Ras and Rho-Mediated Signalling Events*, organizado por **J. L. Bos**, **J. C. Lacal** y **A. Hall** (4-6/X/99).
- N° 100: *The Interface Between Transcription and DNA Repair, Recombination and Chromatin Remodelling*, organizado por **A. Aguilera** y **J. H. J. Hoeijmakers** (18-20/X/99).
- N° 101: *Dynamics of the Plant Extracellular Matrix*, organizado por **K. Roberts** y **P. Vera** (11-13/XI/99).
- N° 102: *Helicases as Molecular Motors in Nucleic Acid Strand Separation*, organizado por **E. Lanka** y **J. M. Carazo** (22-24/XI/99).
- N° 103: *The Neural Mechanisms of Addiction*, organizado por **R. C. Malenka**, **E. J. Nestler** y **F. Rodríguez de Fonseca** (13-15/XII/99).

