



BIOLOGÍA MOLECULAR EL LABORATORIO DE MONCADA DESVELA UN MECANISMO CLAVE EN LA PROLIFERACIÓN CELULAR

El metabolismo de las neuronas acerca algo más la comprensión del cáncer

→ Invitado por la Real Academia Nacional de Medicina (RANM), el científico de origen hondureño y afincado en Reino Unido, Salvador Moncada, ha dictado una conferencia sobre sus últi-

mos hallazgos, que conectan metabolismo celular y cáncer. En esta línea de investigación participaron científicos de un centro español, con los que espera retomar la colaboración.

■ **Sonia Moreno**

La primera vez que se programó esta conferencia de Salvador Moncada en la RANM tuvo que suspenderse por la erupción del volcán islandés, que dejó inoperativos los aeropuertos de toda Europa. En esta ocasión, el director del Instituto Wolfson para la Investigación Biomédica (Londres) y Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica no ha querido que una gripe le impida acudir a la cita, que considera "un honor". La conferencia, dictada con motivo de la I Sesión Científica Conmemorativa del I Centenario de la primera piedra del Edificio Corporativo de la RANM, expone los resultados de sus últimos trabajos sobre los mecanismos moleculares que regulan el metabolismo de las células y la proliferación.

Esos experimentos se iniciaron con el estudio de las células del sistema nervioso central y su rastro les ha llevado hasta el hallazgo de una vía que parece incidir en la división celular descontrolada del cáncer.

¿Significa esto que ha abandonado la investigación de la enfermedad cardiovascular? Moncada niega la mayor: "No me considero un científico que trabaje en enfermedad vascular o en cáncer, sino que, por casualidad, en los últimos veinte años he estado más centrado en el área cardiovascular. Pero yo empecé trabajando en temas de inflamación, como los que realizamos en la década de 1970 con la aspirina. Lejos de ser un especialista, a mí me interesan los problemas de la biología,

No me considero un científico que trabaje en un campo concreto, sino en problemas de la biología que despierten mi interés; así aseguro la creatividad

independientemente del área en que estén. Así me mantengo fresco: la gente que trabaja en una sola área todo el tiempo termina pensando siempre las mismas ideas; la frescura se mantiene al cambiar de campo e incluso de metodología y de acercamiento a un problema; esa es la base de la creatividad".

Mitocondria y núcleo

En el laboratorio londinense de Moncada se investiga desde hace años la comunicación entre mitocondria y núcleo celular: "Pensamos que la disfunción mitocondrial juega un papel importante en un número amplio de enfermedades, ya sea en el sistema nervioso central o en el cardiovascular". Pero fue a raíz de una colaboración con el grupo de Ángeles Almeida y Juan Pedro Bolaños, en el Hospital Universitario y la Universidad de Salamanca, respectivamente, como surgió el hallazgo que relaciona las células nerviosas y el cáncer.

"Estudiábamos la diferencia en la respuesta bioenergética entre neuronas y astrocitos. El grupo de Salamanca podía separar de cerebro fresco esos grupos celulares y así empezamos a colaborar. Encontramos diferencias fundamentales, so-



Salvador Moncada, entrevistado en el Hotel Palace, de Madrid.

bre todo en la forma como los astrocitos se vuelven glucolíticos cuando se encuentran en una situación de hipoxia, algo que las neuronas no pueden hacer. De ahí que las neuronas sean tan sensibles a la falta de oxígeno".

Enfoque original

Con estos resultados, Moncada enfocó el problema desde un nuevo punto de vista: se trataba de entender por qué las neuronas no lle-

gaban a activar la glucólisis. "Vimos que la falta de ese mecanismo tenía una explicación muy interesante: las neuronas en el estado normal carecían de la enzima fosfofructocinasa-2 (PFK-2), un mediador esencial en la glucólisis. En realidad no es que no exista, sino que la neurona la metaboliza".

Los científicos hallaron que el mismo mecanismo que destruye dicha enzima en las neuronas para que no puedan iniciar el proceso glucolítico es una de las vías centrales en el control de la división celular. Y ahí fue donde se pudo dar el salto de las células nerviosas a la proliferación celular en general.

"El mecanismo de control de la división celular también controla el metabolismo necesario para esa proliferación. En concreto, se trata de la acción de la ligasa APC-Cdh1: su disminución lleva al aumento de las ciclinas que permiten a la célula

Primero tenemos que definir perfectamente el mecanismo hallado en la célula normal, para después empezar a compararlo en la célula tumoral

dividirse, y lo mismo ocurre con el metabolismo: la reducción de APC-Cdh1 hace que la PFK-2 aumente y se inicie la glucólisis".

Como en el embarazo

La obtención de energía por parte de la célula es, de hecho, un problema central en biología. "Al igual que una mujer en la gestación, la célula tiene que comer mucho cuando prolifera; sin embargo, la pregunta sobre el modo en que come la célula aún está en el aire. Nosotros hemos propuesto el mecanismo molecular que coordina los mensajes de proliferación con el metabolismo necesario para que esa proliferación suceda". Es un hallazgo con implicaciones no sólo para la comprensión de la proliferación celular normal, sino también posiblemente en las enfermedades proliferativas, como el cáncer, donde las células se dividen sin control y, por cierto, experimentan una intensa actividad glucolítica.

El siguiente paso en esta línea de trabajo es validar la vía hallada en el mayor número de tipos celulares posibles, e iniciar las comparaciones entre células normales y tumorales. Aún es pronto para saber si de esos experimentos saldrá una nueva diana molecular para un tratamiento oncológico. "Primero tenemos que definir perfectamente el mecanismo en la célula normal. Estamos abriendo puertas y ofrecen una perspectiva muy atractiva, pero es difícil saber qué ocurrirá".

Si parece que hará todo lo posible por acercarse a las respuestas, pues, como dice mientras posa, "a los fotógrafos les pasa como a los investigadores: nunca hay que creerles cuando dicen que van a hacer la última foto o el último experimento".

LA HISTORIA DEL NO AÚN NO TIENE FINAL

Salvador Moncada pasará a la historia de las ciencias biomédicas por sus hallazgos sobre el óxido nítrico (NO), y también, a su pesar, a la intrahistoria de los premios Nobel. Moncada da por zanjado su trabajo en el campo del NO, donde opina que los descubrimientos básicos más importantes ya están hechos. "Ahora se intenta encontrar un uso terapéutico. Creo que se tendrá que determinar si efectivamente el reemplazo del NO normal del endotelio mejora aquí la disfunción; posiblemente

eso tendrá un impacto en la prevención de la enfermedad cardiovascular". No obstante, la pelota está en el tejado de la industria, que tendrá que lidiar con el reto de desarrollar un fármaco. Sobre las dificultades actuales que atraviesa la investigación científica, considera que está afectando más a unos países que a otros, y que "no hay nada mejor que una crisis para ver las oportunidades". Y él no tiene pensado moverse de su actual laboratorio en Londres.