

Las quinasas, la apoptosis y la diferenciación de la piel y el esqueleto

Fabio Salamanca-Gómez*

Recepción 07/05/99; aceptación 12/05/99

Un factor de transcripción muy importante es el factor nuclear KapaB (NF-KB, por sus siglas en inglés), ya que está involucrado en la activación de los genes que participan en la respuesta inflamatoria y en el proceso de la apoptosis. En las células el NF-KB está en el citoplasma asociado a una familia de proteínas inhibitorias llamadas, por sus siglas en inglés, IKBs. Para que el factor NF-KB sea activo se requiere degradar las proteínas inhibitorias mediante una fosforilación que llevan a cabo las quinasas conocidas como IKK, con lo cual el NF-KB se traslada al núcleo de la célula y puede ejercer su papel regulatorio.

En la composición de estas quinasas IKK participan tres subunidades, de las cuales, las subunidades IKK alfa e IKK beta son muy similares, ya que tienen dominios estructurales idénticos, por lo que forman heterodímeros in vivo.

Las dos quinasas, la IKK alfa y la IKK beta, activan el factor de transcripción nuclear NF-KB pero responden a diferentes inductores biológicos. Así, la quinasa beta responde a las citosinas de la respuesta inflamatoria tales como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucemia 1 (IL 1) y activa la expresión de genes antiapoptóticos. Por su parte la quinasa alfa parece activar el factor de transcripción de NF-KB en un período crítico del

desarrollo embrionario que resulta fundamental para el adecuado desarrollo de la piel y el esqueleto.

Estas importantes pero diferentes acciones de las dos quinasas han podido dilucidarse gracias a la publicación de cuatro artículos en número muy reciente de la revista Science.¹⁻⁴

En el primer artículo Delhase y cols.¹ demuestran que la quinasa beta, y no la quinasa alfa, es esencial para la respuesta al factor de necrosis tumoral y a la interleucina 1. Estos autores indujeron mutaciones en las dos quinasas y sólo las presentes en la quinasa beta interfirieron con la activación del factor NF-KB.

En el segundo artículo Li y cols.² desarrollaron ratones mutantes que carecían de los dos alelos del gen de la quinasa beta. Estas mutaciones resultaron letales ya que los embriones llegaron sólo hasta el 12.5 día de su desarrollo y mostraron un incremento notable en la apoptosis de las células hepáticas. Además, el cultivo de fibroblastos obtenidos de estos embriones mostró una acentuada reducción en la actividad del factor NF-KB inducida por el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucemia 1.

En el tercer artículo, Takeda y cols.³ generaron ratones mutantes que carecían de los alelos del gen de la quinasa alfa. Estos animales homocigotos murieron perinatalmente y mostraron graves defi-

*Académico titular. Jefe de la Unidad de Investigación en Genética Humana

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Coordinación de Investigación Médica, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI. IMSS. Apartado Postal 12-951, México, D.F. 03020

ciencias en el desarrollo de los miembros así como alteraciones en la diferenciación epidérmica con un notable engrosamiento del estrato espinoso. También demostraron que la respuesta al factor de necrosis tumoral y a la interleucina 1 no estuvo comprometida en los fibroblastos y timocitos procedentes de estos animales.

Un trabajo muy similar fue realizado por Hu y cols.⁴ quienes encontraron en los ratones homocigotos deficientes para la quinasa alfa alteraciones similares a las descritas por Takeda y cols.³ pero además pequeñas vértebras sacras y cervicales fusionadas, apéndice xifoides bifurcado, cráneos pequeños mal desarrollados, sindactilia y oclusión de la luz del esófago por hiperqueratinocitosis.

Es interesante resaltar que las anomalías encontradas en el desarrollo de los miembros de estos animales homocigotos para la pérdida del gen de la quinasa alfa tienen mucha similitud con las ocasionadas por el efecto teratogénico de la talidomida.

Los sobresalientes hallazgos de estos informes, algunos de ellos completamente inesperados, abren toda una nueva línea de investigación para identificar los factores críticos que estimulan a las quinasa alfa en los primeros estadios de la diferenciación y el desarrollo, y contribuirán a esclarecer los mecanismos involucrados por la acción de agentes teratogénicos.

Referencias

1. **Delhase M, Hayakawa M, Chen Y, Karin M.** Positive and negative regulation of IKB Kinase activity through IKK subunit phosphorylation. *Science* 1999;284:309-313.
2. **Li Q, Van Antwerp D, Mercurio F, Ie KF, Verma IM.** Severe liver degeneration in mice lacking the IKB kinase 2 gene. *Science* 1999;284:321-325.
3. **Takeda K y cols.** Limb and skin abnormalities in mice lacking IKK alpha. *Science* 1999;284:313-316.
4. **Hu Y et al.** Abnormal morphogenesis but intact IKK activation in mice lacking the IKK alpha subunit of IKB kinase. *Science* 1999;284:316-320.