



# Notas de interés

**Para:** SR/S. CLIENTES-

**De:** MATAFUEGOS DRAGODSM

**Fax:**

**Páginas:**

**Teléfono:**

**Fecha:** 11/08/2014

**Asunto:**

**TEMA DE INTERES:  
LA EVOLUCION,  
¿SE DESARROLLA  
BAJO ESTRES o  
ALEATORIAMENTE?**

**cc:**

Por: Emily Singer.  
(La edición nos pertenece.  
Matafuegos DRAGODSM).-

Urgente

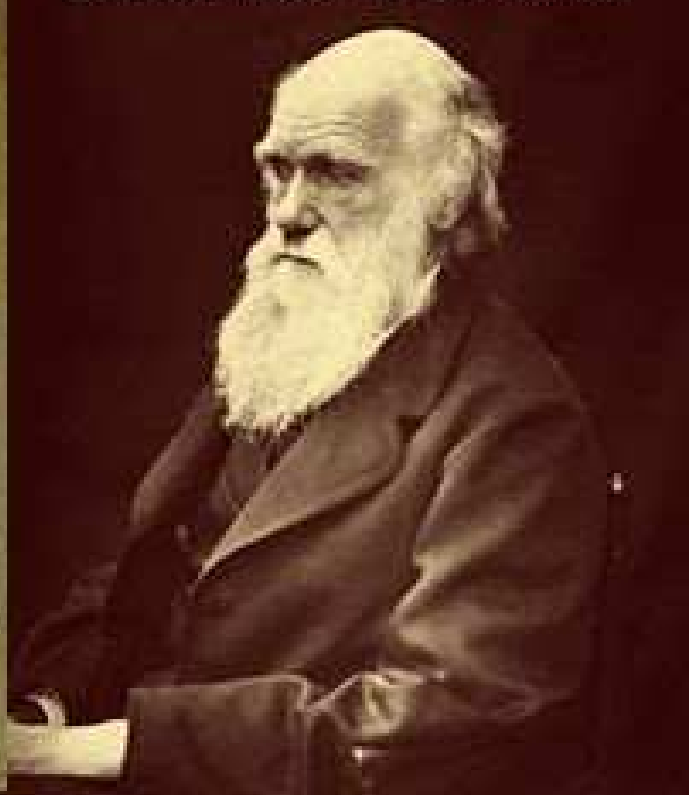
Para revisar

Responder

Jean-Baptiste Lamarck



Charles Darwin



*En 1996, Susan Rosenberg, entonces una joven profesora de la Universidad de Alberta, llevó a cabo un experimento arriesgado y laborioso. Su equipo filtró cuidadosamente cientos de miles de colonias de bacterias cultivadas en distintas condiciones, llenaron los pasillos fuera de su laboratorio con decenas de miles de placas de bacterias. "Aquello olía mal", recuerda Rosenberg con una sonrisa. "Mis compañeros me odiaban." .....*

La bióloga, ahora en el **Baylor College of Medicine en Houston**, esperaba resolver un gran debate que ha sacudido a la biología en diferentes grados desde hace más de 100 años. ¿Serían capaces los organismos de alterarse a sí mismos para satisfacer las necesidades de su entorno, como Jean Baptiste Lamarck había propuesto a principios de 1800? ¿O es que las mutaciones se producen al azar, creando una mezcla de resultados tanto dañinos, inocuos como beneficiosos, lo que a su vez alimentaba el proceso de ensayo y error de la selección natural, tal como Charles Darwin propuso en "El Origen de las Especies"?

Aunque las ideas de Darwin han triunfado claramente en la biología moderna, el toque del estilo más lamarckiano de la herencia ha continuado en la superficie. Los experimentos de Rosenberg estaban inspirados en un controvertido estudio publicado a finales de 1980, que sugería que las bacterias podrían de alguna manera dirigir su evolución "eligiendo qué mutaciones deben producirse", escribieron los autores, en la versión de un biólogo molecular moderno de la teoría de Lamarck.

Los resultados de Rosenberg, publicados en 1997, discutieron estos hallazgos, como otros ya lo hicieron antes, pero con matices. En lugar de ir destinado a los rasgos específicos, como habría predicho la teoría de Lamarck, las mutaciones impactaban en los genes al azar, con algunos resultados buenos y otros malos. Sin embargo, el proceso no era completamente al azar. Los hallazgos de Rosenberg sugerían que las bacterias eran capaces de aumentar sus tasas de mutación, lo que a su vez podría producir cepas capaces de sobrevivir a las nuevas condiciones.



"Las células son capaces de adaptarse al estrés no por saber exactamente lo que tienen que hacer, sino por lanzar los dados en una población y consiguiendo cambios aleatorios en el genoma", indicó James Broach, biólogo en el Colegio de Medicina de la Universidad de Pennsylvania en Hershey, que estudia un fenómeno similar en la levadura. "Eso permitiría que la estresada progenie pudiese encontrar una vía de escape."

Rosenberg esperaba que la comunidad de biología se sintiera aliviada. Darwin, después de todo, había preva-

lecido. Sin embargo, algunos científicos cuestionaron los hallazgos. De hecho, los debates provocados por dicha investigación que salieron en las páginas de las revistas científicas durante varios años. Medir con precisión las tasas de mutación puede ser complicado, y dado que la mayoría de las mutaciones son dañinas para la célula, aumentar su frecuencia parecería un movimiento evolutivo arriesgado.

Durante la última década, sin embargo, los laboratorios de todo el mundo han encontrado patrones similares en las bacterias, en las células cancerosas humanas y en las plantas. Y Rosenberg y otros han identificado los mecanismos moleculares que subyacen a las mutaciones inducidas por el estrés, que pueden variar de un organismo a otro.

Los científicos están empezando ahora a explorar cómo utilizar estos mecanismos para efectuar los tratamientos médicos, como las nuevas terapias contra el cáncer y los antibióticos de larga duración. La investigación proporciona una idea de cómo tanto las células cancerosas como las bacterias patógenas desarrollan su resistencia al tratamiento, un problema persistente y mortífero que ha incomodado a los médicos y los desarrolladores de fármacos. –

En marzo del año pasado, por ejemplo, Ivan Matic, director de investigación en el Instituto Nacional Francés de Salud e Investigación Médica en París, y sus colaboradores, encontraron que unos niveles muy bajos de antibióticos, presentes en el suministro de agua de desechos humanos y animales, fueron suficientes para empujar a las bacterias a un estado de estrés, impulsando sus tasas de mutación.

"Es un ejemplo espectacular de la mutación inducida por el estrés", señaló Matic, cuyos hallazgos fueron publicados en Nature Communications año pasado.

Algunas de estas mutaciones hacen a las bacterias resistentes a los antibióticos, lo que sugiere que la exposición a una dosis baja de un antibiótico podría hacer que las principales bacterias desarrollen también una resistencia a otros antibióticos.

La mayoría de los científicos aceptan ahora que el estrés aumenta las tasas de mutación de algunos organismos, aunque siguen preguntándose en qué medida el fenómeno contribuye a su evolución. "Lo controvertido es si las células que evolucionan logran crear mutaciones", dijo Patricia Foster, un bióloga de la Universidad de Indiana en Bloomington

## Errores moleculares

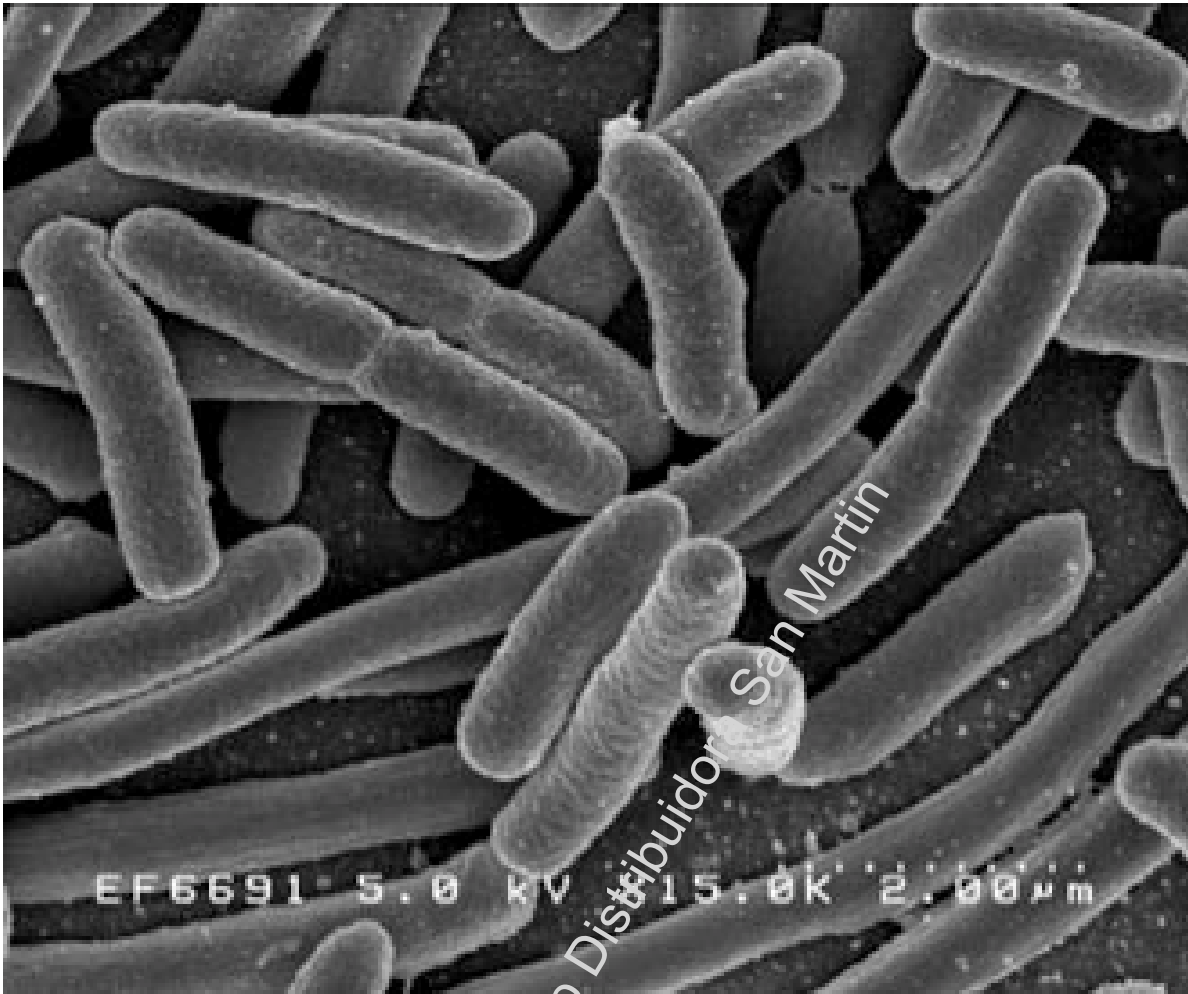
En 1943, Max Delbrück y Salvador Luria, dos de los padres fundadores de la biología molecular, llevaron a cabo un experimento histórico, diseñado para examinar la naturaleza de la mutación.

Ellos demostraron que las mutaciones en bacterias surgían de manera espontánea, en lugar de como respuesta a una presión ambiental específica. Este trabajo, que en última instancia les ganó un Premio Nobel, fue aún más impresionante teniendo en cuenta que los científicos aún desconocían la estructura del ADN

Ahora sabemos que las mutaciones surgen de diversas maneras, típicamente cuando una célula está copiando o reparando su ADN. Cada cierto tiempo, la maquinaria molecular hace que el ADN se inserte en un bloque de construcción equivocado, o que la maquinaria de copiado salta a otra parte del genoma copiando la pieza equivocada.

Estos cambios pueden no tener ningún efecto, o pueden alterar la estructura de la proteína que produce

el ADN, cambiando su función para mejor o, lo que es más frecuente, para peor.



Según Delbrück y el modelo de Luria, estos accidentes ocurren aleatoriamente, acumulándose gradualmente con el tiempo. Pero los científicos han considerado ocasionalmente una alternativa, que los organismos pueden, en algunos casos controlar la forma en la que mutan, lo que les permite evolucionar más rápidamente para adaptarse a nuevos entornos. De hecho, en inédita correspondencia en el tiempo con Delbrück, Wolfgang Pauli, se preguntó si el proceso de mutación podría ser realmente al azar. Y como recuerda Rosenberg, que leyó las cartas en una conferencia en 2007, Pauli argumentó que, "un modelo probabilístico sencillo no sería suficiente para generar la fantástica diversidad que observamos."

El debate surgió de nuevo en 1988, cuando el biólogo John Cairns y sus colaboradores de la Universidad de Harvard, hicieron una propuesta provocadora en la revista Nature, que las bacterias podrían de alguna manera elegir qué genes son los que mutan. ¿La evidencia? Las

bacterias incapaces de digerir un tipo de azúcar llamado lactosa han desarrollado esa capacidad cuando no hay ningún otro alimento alternativo. "El trabajo fue altamente controvertido", recordó Foster, un amigo de Cairns, que colaboró con él en los estudios de seguimiento. "Las cartas iban y venían."

La idea de que las células pueden regular sus tasas de mutación no es tan descabellada como podría parecer. Ciertas células del sistema inmune, por ejemplo, mutan con mucha más frecuencia que otras, lo que les permite producir variedades de anticuerpos que pueden someter a los nuevos invasores. Sin embargo, estas células se limitan al sistema inmunológico, y no pasan sus mutaciones a la siguiente generación.

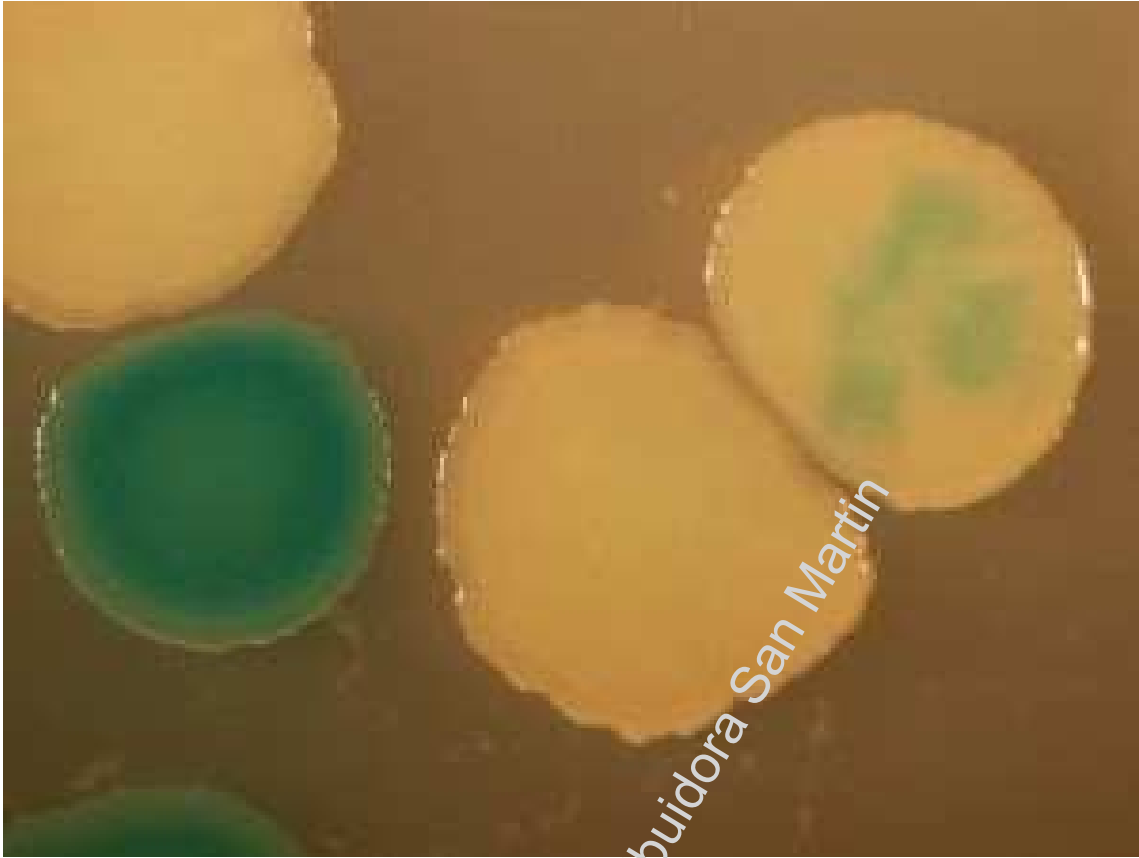
Este hallazgo de Cairns fue el que inspiró a Rosenberg para emprender sus experimentos. Ella sospechaba que su propuesta estaba mal, pero no del todo. "La gente peleó con ello durante cinco años en las primeras páginas de los principales periódicos", comentó ella. "Para mí estaba claro que la pregunta era muy importante."

La investigación posterior a Rosenberg y Foster demostró que, las mutaciones eran dispersas a través de todo el genoma de la *E. coli*, en vez de dirigirse a genes específicos, como había propuesto Cairns (Cairns abandonó su hipótesis después de los experimentos de seguimiento con Foster). También descubrieron que el estrés, incluida la falta de alimentos, era un factor crucial hacia el impulso de la tasa de mutación.

"Fue una sorpresa para la gente", dijo Rosenberg. "Las células en realidad deciden aumentar su tasa de mutación cuando están mal adaptadas a su medio ambiente. Esto es una imagen un tanto diferente de la mutación aleatoria constante, que es ciega al medio ambiente de la célula."

Con una formación en biología molecular en lugar de la evolución, Rosenberg consideró que la única manera de aca-

bar con el escepticismo restante era averiguar cómo las mutaciones se estaban formando.



Ella y Foster, de manera independiente, pasaron los siguientes años investigando el mecanismo molecular que subyace al cambio de frecuencia de la mutación en la *E. coli*. En condiciones normales, las bacterias emplean una enzima que cuidadosamente copia el ADN. Pero Rosenberg y Foster hallaron que cuando las bacterias están bajo estrés, la enzima propensa al error se topa con la frecuencia de las mutaciones.

Algunos científicos siguen siendo escépticos, si no sobre el fenómeno en sí mismo, sí con la importancia para la supervivencia y evolución del organismo. En el centro del debate se sitúa una paradoja. La mayoría de las mutaciones aleatorias serán perjudiciales para el organismo, anulando las proteínas vitales, por ejemplo. Por lo tanto, las mutaciones más frecuentes serían susceptibles de generar una población inferior a presión medioambiental. "La gente todavía sigue dudando del fenómeno porque creen que sería de mala adaptación", señalaba Foster. "El aumento de la tasa de mutación aumen-



taría las mutaciones perjudiciales, así como las ventajosas". Algunos científicos piensan que la evolución no seleccionaría un mecanismo de ese tipo.

Sin embargo, los resultados de los experimentos modelados, diseñados para imitar las condiciones del mundo real, sugieren que el aumento de la tasa de mutación en las épocas de estrés es beneficioso tanto para las células individuales como la población en general, incluso contando que las mutaciones beneficiosas se produzcan sólo en raras ocasiones.

"Creemos que está integrado en el sistema, como un medio de cubrir las apuestas celulares en base a las condiciones futuras", apuntó Broach. Las células individuales utilizan diferentes estrategias para lidiar con el estrés, pero "debido a que las células están relacionadas, la reserva genética podrá sobrevivir."

Otra cuestión es si las mutaciones inducidas por el estrés son exclusivas de las *E. coli* cultivadas en laboratorio o se encuentran en muchos sistemas biológicos. No obstante la oleada de estudios sobre otros microbios, incluso en estado salvaje, y de otros organismos, sugieren que las mutaciones inducidas por estrés son un fenómeno generalizado.

## **Más allá de las bacterias**

Poco después de que Rosenberg publicara sus experimentos iniciales con bacterias en la década de 1990, Peter Glazer, un médico y biólogo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, comenzó a hacer descubrimientos similares en el cáncer.

Cuando los tumores crecen rápidamente, algunas células cancerosas carecen del flujo sanguíneo adecuado, lo cual restringe su acceso al oxígeno y las coloca bajo un estrés considerable. Glazer descubrió que de igual manera que el hambre

u otras formas de estrés bacteriano, la privación del oxígeno les lleva a aumentar la frecuencia de mutación.

Durante la última década, Glazer se ha ido acercando al mecanismo de este fenómeno: los procesos moleculares que normalmente reparan el ADN defectuoso se suprimen.

Aunque los distintos sistemas estudiados hasta la fecha emplean diferentes mecanismos para hacer frente al estrés, "en muchos de ellos el resultado es que la frecuencia de mutación aumenta", dijo Matic.



Tanto las mutaciones inducidas por estrés en las bacterias patógenas de los estudios de Matic, así como los de las células de levadura y del cáncer, desde diferentes mecanismos dan como resultado el de la E. coli de Rosenberg.

Más recientemente, Glazer y sus colaboradores han empezado a pensar en la manera de aplicar sus resultados al tratamiento del cáncer. Uno de los retos en el tratamiento del cáncer es encontrar fármacos que destruyan las células tumorales sin que dañen las células sanas. Si se alteran ciertas vías de reparación del ADN de las células cancerosas, se podría

empezar a buscar fármacos candidatos que se dirijan a los mecanismos únicos del cáncer, subrayó Glazer.

Por otra parte, igual que las bacterias, los tumores suelen desarrollar resistencia a los nuevos fármacos. Para tratar dicha resistencia a los antibióticos, los investigadores podrían intentar primero prevenir la mutación inducida por el estrés en las células cancerosas o bacterias.

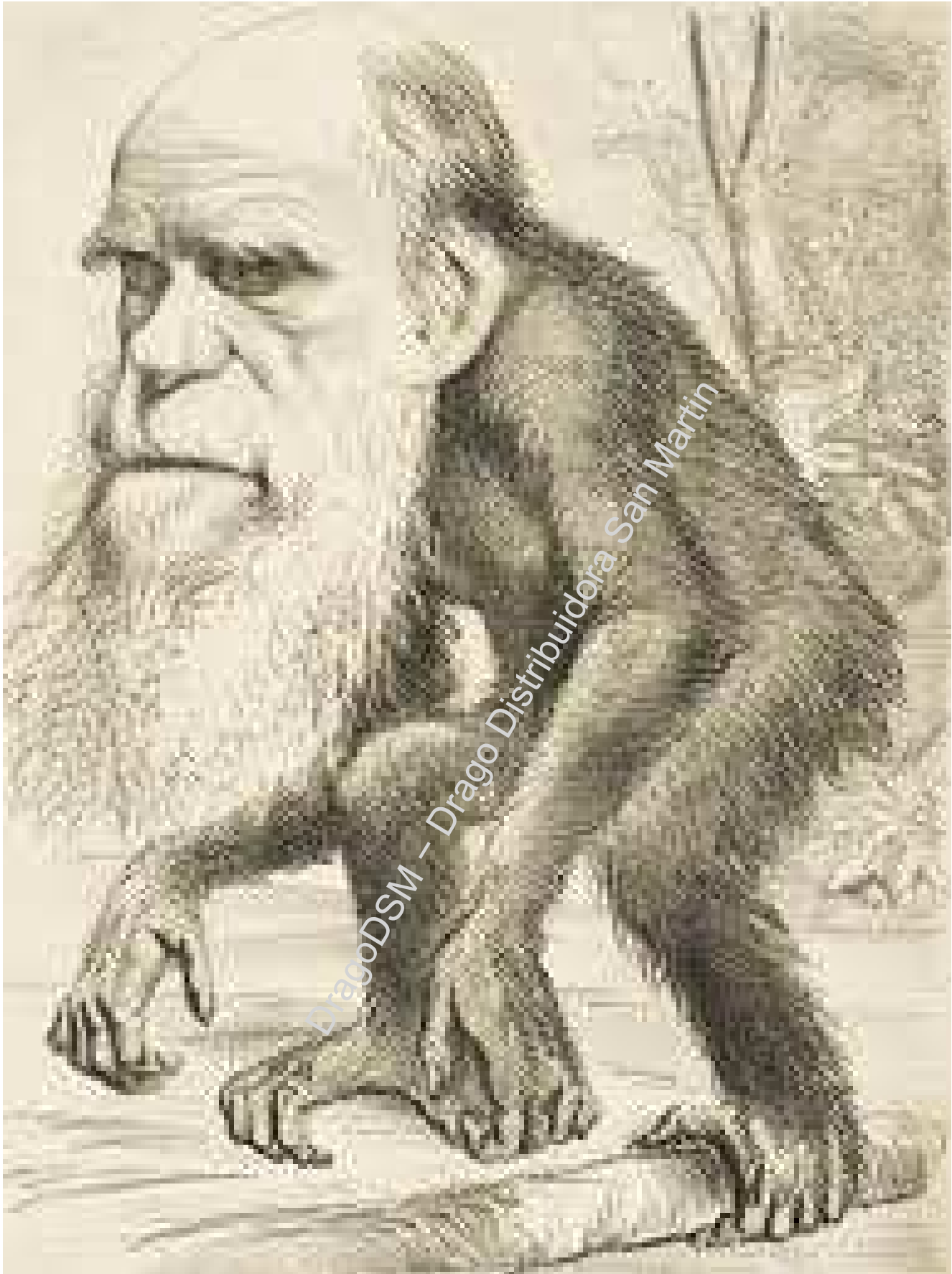
Rosenberg y Christine Queitsch, bióloga de la Universidad de Washington, en Seattle, dijo que los investigadores médicos deberían considerar los mecanismos moleculares que conducen a ciertos fenómenos clínicos, como la resistencia a los antibióticos o a los fármacos del cáncer en el desarrollo de nuevos tratamientos. "En la clínica, por lo general, tratamos los resultados de los procesos evolutivos, por ejemplo mediante la reducción del cáncer", dijo Queitsch. "¿No sería genial si pudiéramos eliminar la capacidad de evolucionar de la célula cancerígena?"

Las bacterias, levaduras e incluso las células cancerosas, hasta cierto punto crecen rápidamente como organismos unicelulares. Esta mutación inducida por el estrés, ¿está limitada a las células pequeñas, o también se aplica a los organismos multicelulares más complejos?

El fenómeno es más difícil de estudiar en las plantas y animales por diversas razones, entre ellas, porque tienen vidas útiles más duraderas. Sin embargo, las nuevas evidencias sugieren que el estrés también puede aumentar la aparición de mutaciones en los organismos multicelulares.

En 2012, Queitsch descubrió que podía reconducir las mutaciones de las plantas reduciendo la función de la proteína llamada HSP90, la cual ayuda a otras proteínas a plegarse correctamente, o que asuman su forma funcional, sobre todo en los momentos de estrés. Cuando las células están estresadas, necesitan más proteínas HSP90 para plegarse correctamente, y así competir por los recursos. En este escenario, las proteínas de reparación del ADN pueden plegarse de forma inco-

rrecta, lo que dificulta el proceso de reparación y conduce a más mutaciones .



En un artículo publicado en Science en diciembre, un grupo de investigadores, incluidos Lindquist y Clifford Tabin, un biólogo de la Escuela de Medicina de Harvard, descubrieron

que la HSP90 probablemente jugaba un papel en la pérdida de los ojos de una especie de pez cavernícola.

Según el modelo de estos científicos, se produjo un cambio brusco en las condiciones cuando los antepasados de estos peces, que vivían en la superficie, fueron atrapados en cuevas condicionando el sistema de la HSP90.

Ese estrés reveló que algunos de estos peces tenían mutaciones existentes que les hacía los ojos más pequeños, que se ha demostrado ser beneficiosos para vivir en cuevas oscuras. En el estudio de los primos de estos peces residentes en la superficie en laboratorio, los investigadores encontraron que tanto la reducción de la concentración de HSP90 como la alteración de las condiciones del agua, que pudieron haber ocurrido durante la transición a las cuevas, provocaron importantes variaciones en el tamaño de los ojos.

Es probable que lo mismo esté sucediendo en otros organismos, dijo Queitsch, debido a la alta conservación de la HSP90, lo que significa que los organismos que van desde las plantas a las moscas, gusanos y a la gente, tiene casi exactamente la misma proteína.

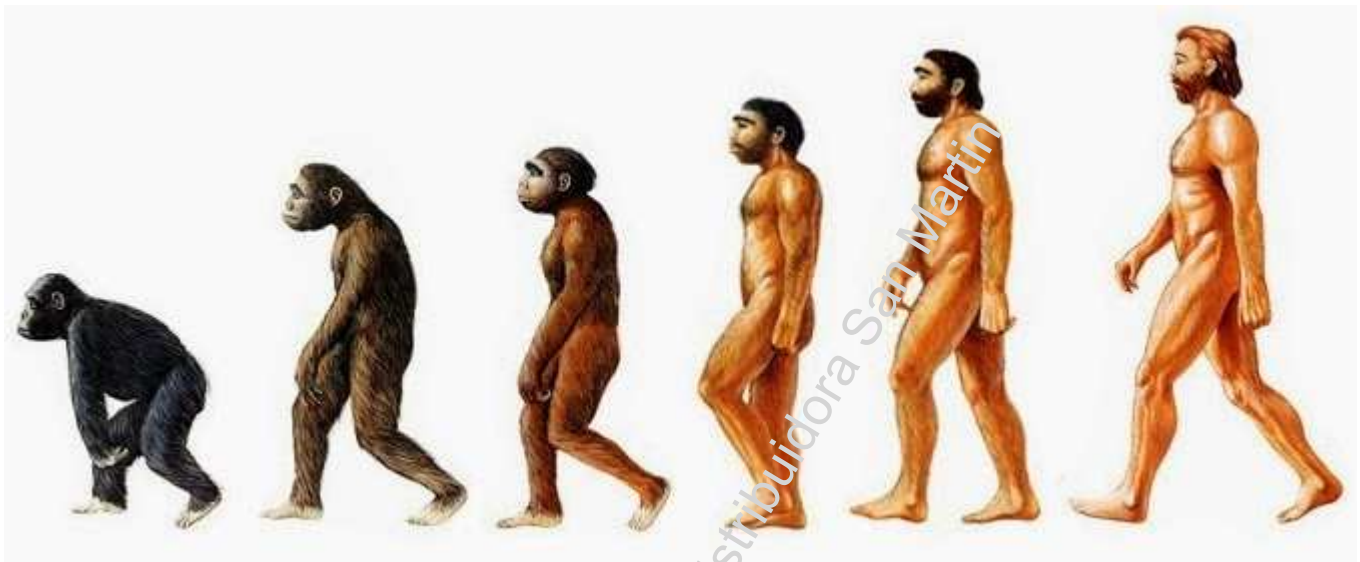
Las mutaciones inducidas por estrés se han observado ahora en diversos organismos, "pero la cuestión es si ellas ayudan al organismo a adaptarse", apuntó Jan Drake, biólogo, recientemente retirado como jefe de Spontaneous Mutation & DNA Repair Group, en el Instituto Nacional de de Ciencias de Salud Medioambiental. Según Drake, las evidencias en los organismos unicelulares es fuerte. Un ejemplo de ello son las bacterias estresadas de Matic que desarrollan resistencia a los antibióticos. Pero la cuestión sigue abierta en las plantas y los animales, resaltó.

## ¿Maquinaria accidental o evolutiva?

Para los científicos que desarrollan nuevos fármacos, la comprensión exacta de por qué las células cancerosas mutan más frecuentemente bajo el estrés en realidad no les importa.

Simplemente desean entender cómo funciona y cómo detenerlo, y así probablemente mejoren los tratamientos.

Pero para los demás, incluyendo a Rosenberg y a Matic, la fuerza impulsora que hay detrás de este fenómeno representa uno de los aspectos más interesantes de la mutación inducida por el estrés. "La mayoría de los biólogos moleculares se preguntan cómo funciona, pero estoy en esa minoría que se pregunta por qué", declaraba Rosenberg. "Creo que estas preguntas son las más importantes y fascinantes."



Existen dos posibilidades básicas: Las células podrían haber evolucionado este mecanismo como una especie de máquina de impulso evolutivo, provocando un exceso de mutaciones, precisamente cuando las condiciones exigen nuevas características. El argumento alternativo es que el fenómeno es el subproducto de unos mecanismos moleculares que evolucionaron por otras razones, tales como la necesidad de reparar el daño del ADN bajo condiciones estresantes. Si este es el caso, las enzimas propensas a errores, y la mayor tasa de mutación que producen, son simplemente el precio que la célula debe pagar por ello.

Es difícil demostrar experimentalmente lo que ha provocado el desarrollo de un rasgo específico, pero tanto Rosenberg como Matic creen firmemente que la naturaleza ha desarrollado este mecanismo a propósito.

"Estoy convencido que, bajo ciertas condiciones, las altas tasas de mutación pueden ser adaptativas para las bacterias, pero eso es todavía una cuestión abierta en la comunidad", señaló Matic. Se ha demostrado que el mecanismo para generar mutaciones bajo estrés está muy regulado, lo que sugiere que existe para un propósito, no como un subproducto de otras fuerzas.

Foster cree que ambas interpretaciones son verdaderas. Ella sugirió que las células podrían haber desarrollado inicialmente diferentes mecanismos de reparación del ADN bajo estrés, a fin de mejorar la supervivencia celular. Las más altas tasas de mutación que resultaron podrían haber sido "un accidente que se mantuvo en el sistema debido a su valor adaptativo."

En el intento de avanzar en el caso de Rosenberg, sobre que la mutación inducida por el estrés evolucionó para un propósito, su equipo exploró la red de genes que son necesarios para que se produzca el fenómeno. Los resultados, publicados en la revista Science en 2012, se identifican a más de 90 proteínas que se requieren para el proceso.

Más de la mitad están involucrados en cualquier sensación de estrés o de activación de respuestas frente al estrés, lo que según Rosenberg apoya la idea de que la célula ha estructurado adrede su mecanismo de mutación para responder a dicho estrés.

Después de dos décadas de trabajo en este campo, **"Ahora estoy viendo la evolución como más receptiva, plástica y entrenable, o tal vez más "inteligente" de lo que antes lo veía", dijo Rosenberg. "Creo que los demás también han cambiando su punto de vista en esta dirección."**

**CONOZCAMOS NUESTRA HISTORIA, SI NO ESTAMOS CONDENADOS  
A COMETER LOS MISMOS ERRORES.**

**DIFUNDAMOS LAS OBRAS DE AQUELLOS QUE NOS PRECEDIERON-  
UN PAIS SIN EDUCACION ES UN PAIS SIN FUTURO.-**



**"CALIDAD-SERIEDAD-PRECIO"  
49 AÑOS JUNTO A LA INDUSTRIA**



**NFPA- NATIONAL FIRE PROTECTION ASSOCIATION MEMBER**

**SIEMPRE MAS SERVICIO**

*DragoDSM - Drago Distribuidora San Martin*