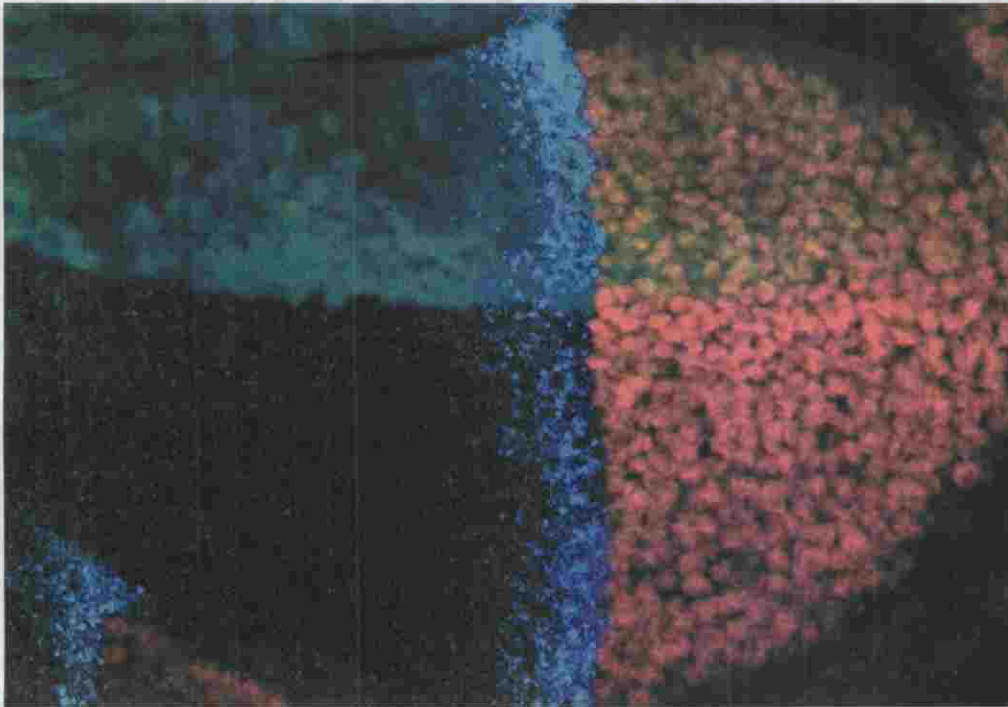




Biomedicina

Biología del desarrollo



Arriba, imagen del disco imaginal de una larva de mosca *Drosophila* que dará lugar a las alas. A la derecha, un disco de ala con un tumor.

¿Cómo es posible que de la unión de dos simples células, el óvulo y el espermatozoide, salga un organismo tan complejo como el cuerpo humano? Un organismo vivo es el resultado de un complicadísimo juego de construcción, cuyas instrucciones comparten las diferentes especies. Descifrar el lenguaje que utilizan las células para generar la forma de los organismos es uno de los mayores retos de la biomedicina.

Por **Jordi Casanova** y **Marco Milán**.

Descifrar los misterios de los seres vivos

Nuestros cuerpos están formados por un conjunto de órganos y estructuras muy especializados para ejecutar una serie de funciones específicas, como la respiración por parte de los pulmones, el transporte de oxígeno por parte de los vasos sanguíneos, la locomoción de las piernas o la capacidad de agarrar de las manos. En todos estos casos, una función específica es posible gracias a una forma particular, mientras que una forma defectuosa puede impedir una función correcta. A pesar del uso cotidiano de nuestras manos y piernas, de la necesidad continua de intercambio de gases a través de los pulmones y de riego sanguíneo incesante para poder vivir, no somos del todo conscientes de lo complicados y elaborados que son estos órganos y estructuras para poder llevar a cabo su función con máxima eficiencia.

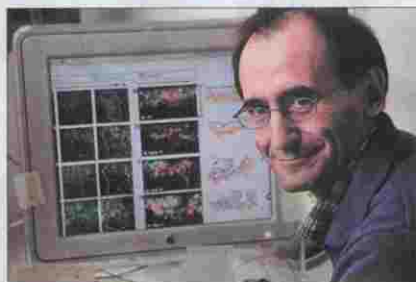
El mayor y más complejo juego de construcción, el del desarrollo de los seres vivos, está todavía repleto de incógnitas por responder. ¿Cómo se genera la forma de los órganos y de las distintas partes de nuestro cuerpo? ¿Cómo es posible que a partir de un solo óvulo fecundado se acabe generando un organismo tan complejo con sus partes tan especializadas y complicadas? El óvulo fecundado se divide para dar lugar a dos células; estas se dividen para dar lugar a cuatro células, y así consecutivamente hasta formar un orga-

nismo compuesto por millones de células. Estas células no sólo se dividirán, sino que también se organizarán en el espacio para dar lugar a los órganos y estructuras del organismo adulto.

Las células se dividen, se mueven, migran a otros territorios, cambian de forma o se fusionan con otras células, y esto lo hacen de una forma coordinada. Todos los seres vivos estamos constituidos por células, cientos de tipos de células distintas organizadas en tejidos. Existen células óseas, de la piel, nerviosas, de la sangre, entre muchísimas otras más. Estos distintos tipos de células se organizan para dar lugar a estructuras tan diferentes en su forma y función como una pierna o un brazo.

Ambas extremidades comparten tejidos similares: contienen tejido muscular, huesos, piel, pero no son idénticas: la distinta organización espacial da lugar a extremidades diferentes adaptadas a las funciones específicas que les corresponderá realizar, la locomoción en un caso o la capacidad de agarrar en otro. Pues bien, uno de los mayores retos de la biología es precisamente entender cómo se genera un órgano o estructura de nuestro cuerpo a partir de la distribución en el espacio de diferentes tipos celulares.

Tenemos ya algunas claves. La generación de un órgano con una determinada forma requiere de dos procesos que se dan de manera coor-



Jordi Casanova (arriba) y Marco Milán, los investigadores autores de este artículo.

dinada. Por un lado, las células se especializarán y darán lugar a determinados tipos celulares: células de la sangre, de la piel, del músculo... Por otro lado, es necesario que estos distintos tipos de células se organicen de manera y en proporción adecuadas. ¿Cómo lo logran? Mediante un mecanismo de comunicación celular o "lenguaje" por el cual las células reciben una serie de órdenes para dividirse más o menos, moverse de un sitio a otro, o incluso para ordenarles morir.

Programa de actividades

Lo que los estudios de la biología del desarrollo han puesto de manifiesto en los últimos años es que un elemento crucial en la regulación de estos mecanismos es la capacidad de las células para recibir señales y responder a estas señales con un determinado "programa de actividades". Dicho de otra forma, dependiendo del tipo celular, o más coloquialmente del "contexto" celular, "las mismas palabras" serán interpretadas de forma distinta y darán lugar a conductas tan contrapuestas como que se divida o que muera.

Pero más allá de la conducta de cada célula como respuesta a las "palabras", la construcción de un determinado órgano exige la coordinación de las conductas de un conjunto determinado de células. Esto es lo



Las células reciben señales que les ordenan dividirse, moverse de un sitio a otro e incluso morir

Los genes que hacen que una célula sea muscular o nerviosa son comunes en las diferentes especies

Podemos reproducir enfermedades humanas como la diabetes o el párkinson en la mosca del vinagre

que ha llevado a la definición de un nuevo concepto, el de la "conducta social de las células". Hay que precisar que no se trata de un acto voluntario por el que las células acuerdan su actuación conjunta. Más bien, al recibir determinadas señales, las células responden en función de sus características propias de una manera precisa, y es la suma de las acciones individuales lo que acaba generando un órgano. Estamos, por tanto, en un nivel superior de organización, no ya el de la célula, sino en el de la actuación conjunta de grupos de células. La fina regulación de estas señales y de los mecanismos de respuesta por parte de las células es lo que da lugar a su actuación coordinada.

¿Quién define los distintos tipos celulares, el lenguaje celular, su interpretación y la conducta social de estas células para elaborar un órgano con una forma definida? Obviamente, las instrucciones "para construir un organismo" están en los genes. Son los genes los que definen el "contexto" celular y las "palabras" utilizadas para enviarse señales y coordinarse en el tiempo y en el espacio.

En este contexto, la revolución en el campo del desarrollo en la década de 1990 fue darse cuenta de que especies tan distantes en la evolución como la mosca del vinagre o

Drosophila, el gusano, el ratón o los seres humanos compartimos una gran cantidad de genes similares. Y, además, no sólo compartimos estos genes, sino que los utilizamos de forma semejante.

Así, la diferenciación de células musculares o nerviosas en una mosca o en un humano requiere de la actividad del mismo tipo de genes, y las "palabras" utilizadas para la comunicación y coordinación celulares son también las mismas. Más aún y sorprendentemente, estos genes son intercambiables entre diferentes especies. Por ejemplo, todos los animales con ojos compartimos un mismo gen llamado *Pax-6*. Moscas a las que se les ha quitado este gen (bautizado como *eyeless*, sin ojos, en *Drosophila*) nacen sin ojos y sabemos que la mutación de este gen en humanos da lugar a una enfermedad congénita infantil llamada aniridia, por la cual los niños nacen ciegos.

Hermandad entre especies

Si introducimos el gen humano *Pax-6* en moscas a las que se les ha quitado el gen *eyeless*, estas moscas nacen con ojos perfectamente diferenciados y funcionales, que pueden ver. Estos y otros experimentos han llevado a la conclusión de que no sólo compartimos los mismos genes (aunque tengan nombres distintos),

sino que éstos tienen una actividad funcional semejante. Sin duda, la hermandad entre especies justifica la elección de distintos organismos modelo como la mosca del vinagre, el gusano, el pez cebra y el ratón como herramientas útiles para identificar los genes y los mecanismos universales que también actúan en el desarrollo de los humanos.

Es interesante puntualizar en este contexto que los genes y mecanismos celulares necesarios para la construcción de un órgano sano son a su vez utilizados de una forma extremadamente semejante en procesos patológicos como malformaciones congénitas o procesos cancerígenos. Se utilizarán las mismas "palabras" pero en el momento o en el contexto inadecuado, y esta interpretación errónea o a destiempo produce anomalías, como, por ejemplo, que las células se dividan y den lugar a un tumor; y estas células utilizarán a su vez mecanismos universales para cambiar su forma e incrementar su capacidad de movimiento y colonizar nuevos órganos o tejidos.

De nuevo, el hecho de que células de diferentes especies utilicen genes y mecanismos semejantes para activar un mismo comportamiento, como pueden ser la motilidad o la división celular, justifica la elección de organismos vertebrados o invertebrados como objeto de estudio y experimentación para entender la aparición de las enfermedades humanas. Existen, por ejemplo, similitudes entre el desarrollo del sistema respiratorio de invertebrados y la angiogénesis, o formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes en procesos tumorales. El crecimiento de estos vasos es lo que le permite crecer al tumor.

Animales con 'alzheimer'

La biología del desarrollo busca analogías entre diferentes especies para entender enfermedades humanas, pero además somos capaces, hoy en día, de importar y modelar enfermedades humanas como la diabetes, *alzheimer*, párkinson y la retinitis pigmentosa en modelos animales invertebrados como la mosca del vinagre.

La introducción de un solo gen humano en la mosca es capaz de reproducir la enfermedad humana de forma asombrosa, y así generar moscas diabéticas, con *alzheimer* y pérdida de memoria, etcétera. Estos modelos de enfermedad humana nos están permitiendo identificar los genes involucrados en los procesos patológicos y aumentar así la lista de posibles dianas terapéuticas para una posterior utilidad biomédica; también permiten encontrar y validar nuevos fármacos y descubrir los posibles efectos secundarios.

La creación de forma y el comportamiento celular asociado es uno de los grandes focos de estudio hoy en biomedicina y ha sido el motivo de encuentro de un selecto grupo de investigadores durante la conferencia internacional organizada por el Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB en sus siglas en catalán) y la Fundación BBVA. En las últimas décadas, hemos asistido a grandes avances en las áreas de la bioquímica, la biología celular y la genética. El gran desafío de los investigadores biomédicos hoy es integrar el conocimiento en la unidad superior, la denominada comunidad celular, y entender las patologías humanas a partir del comportamiento individual pero coordinado de cada una de las células durante el desarrollo.

Jordi Casanova y Marco Milán son investigadores principales del Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona y organizadores de la Conferencia Barcelona BioMed, Fundación BBVA: Morfogénesis y Comportamiento Celular.