



# C I E N C I A

Las preguntas más básicas sobre el comportamiento celular, control de la forma y desarrollo embrionario son la clave para entender enfermedades como el cáncer, las malformaciones genéticas o el Alzheimer. Dos de

sus principales especialistas, Jordi Casanova y Marco Mián, que han participado en la conferencia internacional BioMed organizada por el IRB Barcelona y la Fundación BBVA, analizan los últimos hallazgos en esta disciplina.

## Biología cuestión de forma

### La morfogénesis rastrea las claves de la enfermedad

Los seres vivos estamos constituidos por células, cientos de tipos de células distintas. Las tenemos musculares, de la piel, nerviosas, de la sangre, entre muchísimas otras. Nuestras células se organizan para dar lugar a estructuras tan diferentes física y funcionalmente como una pierna o un brazo. Ambos tipos de extremidades contienen células similares pero la distinta forma en que se organizan resulta en estructuras con funciones muy específicas: la locomoción en el caso de las piernas y la capacidad de agarrar en los brazos. Entender cómo se genera cada uno de los órganos de nuestro cuerpo

con un tamaño y forma definidos es una de las principales preguntas que intenta resolver hoy la biología del desarrollo y el constante goteo de nuevos resultados está siendo una fuente de gran utilidad para comprender muchas enfermedades.

**Secuenciación del genoma.** Una de las aportaciones más revolucionarias de la investigación en este campo de la biología en los últimos años es habernos revelado que los mecanismos básicos utilizados por las células para organizarse y dar estructuras como una mano, un brazo o un ojo se hallan conservados en los distintos seres vivos y, entre éstos, tam-

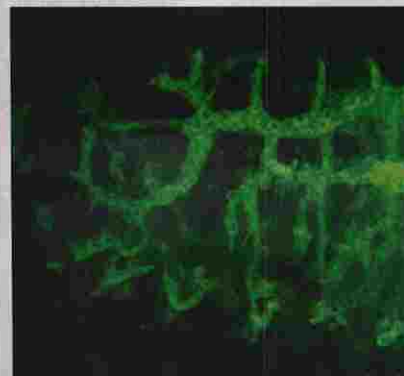
bién en nosotros, los seres humanos. La secuenciación de nuestro genoma y de otras especies de vertebrados e invertebrados nos ha demostrado el alto grado de similitud que existe entre los genes de todas las especies analizadas. Sin duda, la hermandad entre especies justifica la elección de distintos organismos modelo como la mosca del vinagre, el gusano, el pez cebra o el ratón como herramientas útiles para identificar mecanismos universales que también operan en el desarrollo de los humanos.

Además, los estudios de la biología del desarrollo también han desvelado que los genes implicados

en que una célula se convierta en un tipo celular determinado y los genes implicados en la comunicación entre las células también son muy parecidos y están conservados a lo largo de la evolución. Dicho de otra forma, células musculares o nerviosas ya sea en la mosca o en el ratón se especializan en los que son y se comunican entre ellas por la actividad del mismo tipo de genes. De he-

cho, un gen necesario para el desarrollo de un apéndice en los humanos puede ser el gen equivalente para el desarrollo de un ala en la mosca. Una prueba de esto es que si introducimos este gen humano en una mosca, el gen será capaz de dar la instrucción de dividirse a las células del ala de la mosca, exactamente del mismo modo que lo haría su propio gen. Otro de los descubrimientos aportados por los biólogos de este campo es que el número de genes utilizados por las células para comunicarse es en realidad muy limitado y se utilizan de forma reiterativa en el desarrollo de contextos tan dispares como un ojo

TUBOS DE LAS TRAQUEAS DE LA MOSCA DROSOPHILA MELANOGASTER





o una pierna. Esto nos demuestra que lo que realmente es fundamental es la señal que se envía y la capacidad de la célula para interpretarla. Como consecuencia de esta comunicación, distintas células empezarán a proliferar, migrar, cambiar de forma, especializarse en un tipo de célula determinado...

**Conducta social.** El resultado de todas estas acciones y comportamientos específicos darán lugar a estructuras y órganos con una determinada forma y tamaño. En este sentido podemos hablar de conducta social de las células, en la medida en que "cooperan" en la formación de órganos o estructuras de un nivel de organización superior. Aunque hay que precisar que en este caso la conducta social viene dictada por el programa de desarrollo autónomo que cada célula se verá forzada a seguir en función de su historia y de las señales que recibe. Por así decirlo, la conducta de cada célula depende, por un lado, de su propio *curriculum vitae*, y por otro, de las señales que les envían las células de su entorno. Por lo tanto, la misión conjunta que todas estas células van a llevar a cabo dependerá de la suma de sus respuestas individuales. ¿Cuáles han sido y están siendo las implicaciones de todos estos descubrimientos y estudios para la salud de las perso-

nas? La clave a esta pregunta se encuentra en que los genes y mecanismos utilizados por las células para dictar su comportamiento a la hora de dividirse, migrar o cambiar de forma en un órgano en desarrollo, son utilizados de una forma extremadamente semejante en procesos patológicos como la aparición de tumores o las metástasis—que es la colonización por parte de células tumorales de órganos distantes—. Como ejemplo, aquellos mismos genes utilizados para controlar de forma correcta la proliferación celular son los mismos que se dispararán y funcionarán de manera incorrecta dando lugar a tumores, o provocarán cambios de forma en las células que incrementarán su capacidad de movimiento para colonizar nuevos órganos o tejidos. Sin duda, las nuevas investigaciones que se están desarrollando en laboratorios de todo el mundo están arrojando luz sobre los mecanismos y los genes implicados en enfermedades tan variopintas como el cáncer o las patologías neurodegenerativas. Además, el hecho de que células de diferentes especies utilicen genes y mecanismos semejantes para dictar un mismo comportamiento, como

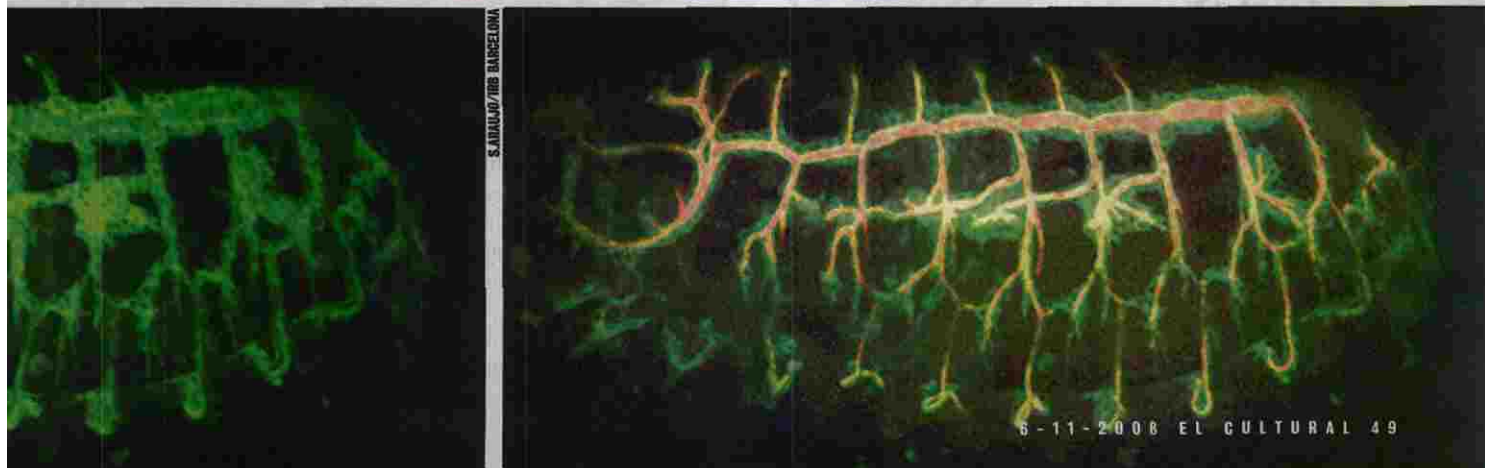
pueden ser la motilidad o la división celular, de nuevo justifica la elección de organismos como la mosca del vinagre, el gusano, el pez cebra o el ratón para entender la aparición y progresión de las enfermedades que nos afectan. Valga como ejemplo un estudio reciente sobre las similitudes entre el desarrollo de nuestros pulmones y el sistema respiratorio en invertebrados y sus implicaciones en enfermedades respiratorias como el asma. Gracias a este estudio, publicado pocos meses atrás en la revista *Nature*, se están abriendo las puertas a nuevos tratamientos contra una enfermedad que afecta a millones de personas. Los estudios sobre modelos animales invertebrados, como la mosca del vinagre, está permitiendo importar y modelar enfermedades como el cáncer, la Retinitis Pigmentosa (que conduce a la ceguera), el Parkinson o el Alzheimer. Únicamente con la introducción de un solo gen humano en la mosca somos capaces de reproducir la enfermedad humana objeto de estudio. Esto está permitiendo que podamos identificar todos los genes involucrados en los procesos patológicos y aumentar la lista de posibles dianas terapéuti-

cas para una posterior utilidad biomédica. Más aún, también estos modelos están siendo extremadamente útiles para validar las dianas terapéuticas y descubrir los posibles efectos secundarios que puedan provocar la inviabilidad del organismo.

**Mecanismos universales.** Recientemente, investigadores que trabajamos en distintos tipos animales nos hemos reunido en Barcelona para poner en común los mecanismos universales utilizados por las células en el desarrollo animal y vegetal. La variedad de modelos nos está siendo útil para entender mejor cómo los comportamientos celulares comunes en todos ellos determinan la forma final de los organismos. Hemos asistido a grandes avances en bioquímica, biología celular y genética. Hoy, el gran desafío de los investigadores biomédicos es integrar este conocimiento en la unidad superior que es la comunidad celular y entender la generación de forma a partir del comportamiento individual de cada una de las células. Las implicaciones de estas investigaciones para la salud son inmediatas, dado que muchas patologías se deben precisamente al funcionamiento anómalo de algunos de estos mecanismos.

JORDI CASANOVA/MARCO MILÁN

■ Las nuevas investigaciones están arrojando luz sobre los mecanismos y los genes implicados en enfermedades como el cáncer



S. ARDUJO/IRB BARCELONA