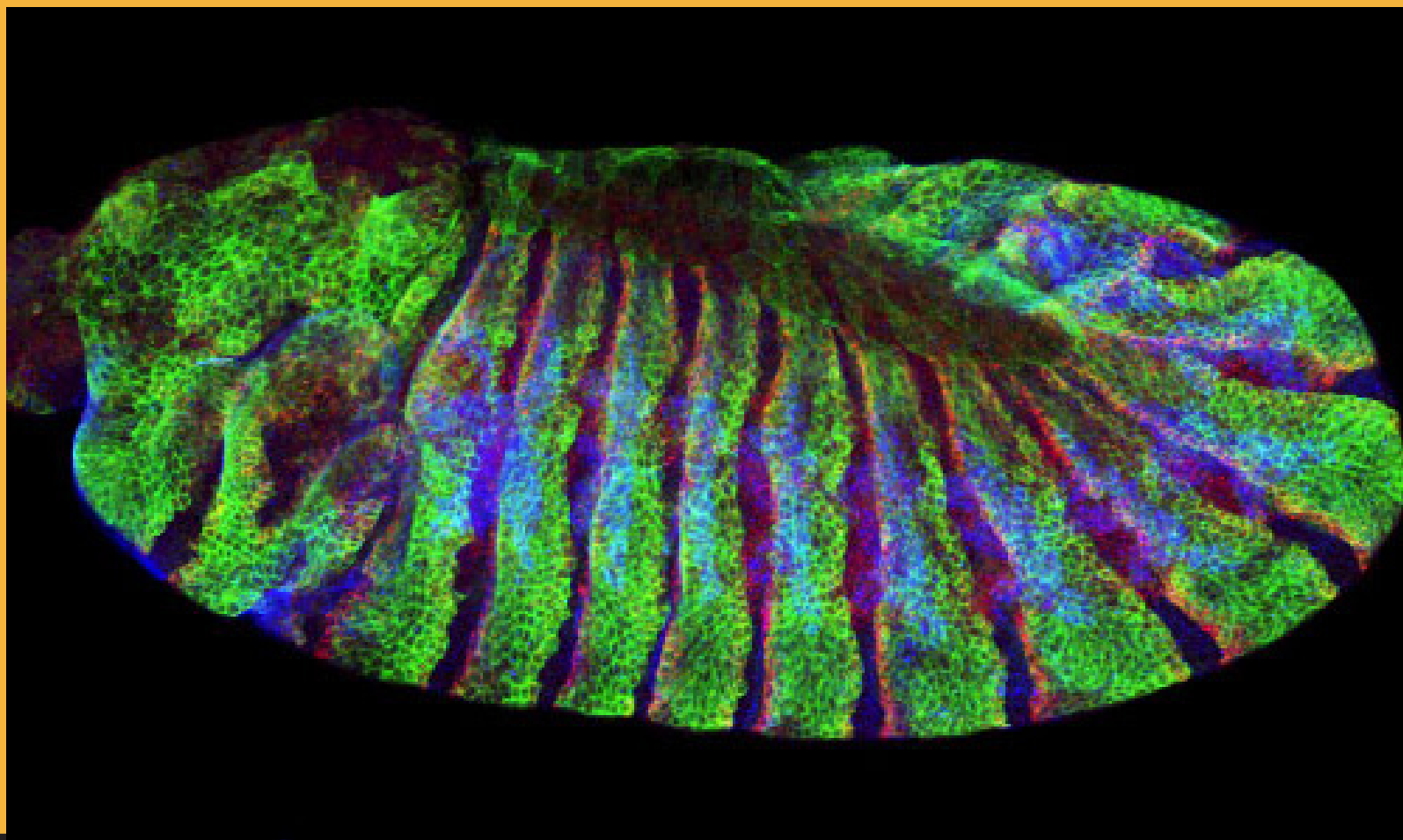


AL VOL:

Un curs pràctic per a professors sobre el desenvolupament de *Drosophila melanogaster*

Un Barcelona BioMed Workshop de IRB Barcelona
i del Programa Professors i Ciència de Fundació CatalunyaCaixa
30 novembre - 1 desembre 2012



AL VOL :

Un curs pràctic per a professors sobre el desenvolupament de *Drosophila melanogaster*

30 novembre - 1 desembre 2012, IRB Barcelona

Continguts

Antecedents i Objectius	5-8	
Participants i Programa	9-11	
Xerrada 1		
Com la mosca de la fruita ens ajuda a comprendre els secrets de la vida	12	
Jordi Casanova, IRB Barcelona i IBMB-CSIC		
Xerrada 2		
Herramientas genéticas en <i>Drosophila</i>	13	
Marco Milán, IRB Barcelona i ICREA		
Xerrada 3		
Modelización del cáncer en <i>Drosophila</i>	14	
Cayetano González, IRB Barcelona i ICREA		
Xerrada 4		
Apropant la recerca biomèdica a l'educació: Recerca en Societat	15	
Rosina Malagrida, Parc Científic de Barcelona		
Activitat 1		
Crea la teva mosca	16-18	
Pablo Barrecheguren, Elisenda Butí, Oscar Martorell, Delia Ricolo, Núria Samper IRB Barcelona i IBMB-CSIC		 
Activitat 2		
Tria la teva mosca	19-23	
Pablo Barrecheguren, Elisenda Butí, Oscar Martorell, Delia Ricolo, Núria Samper IRB Barcelona i IBMB-CSIC		 

Llegenda

 laboratori

 e-learning

 aula

 instruccions pas a pas

Activitat 3

Recursos en línia de <i>Drosophila</i>	24-34
Pablo Barrecheguren, Elisenda Butí, Oscar Martorell, Delia Ricolo, Núria Samper IRB Barcelona i IBMB-CSIC	  

Microxerradas

La ciència és jove.....	35
Pablo Barrecheguren, Elisenda Butí, Oscar Martorell, Delia Ricolo, Núria Samper IRB Barcelona i IBMB-CSIC	

Annexos	37
---------------	----

WIFI

Usuari: irb-guest
Contrasenya: r3JMKGUH

Llegenda

 laboratori

 e-learning

 aula

 instruccions pas a pas

Antecedents i Objectius

Una qüestió central en la biologia del desenvolupament és com una sola cèl·lula pot donar lloc a una forma de vida complexa i funcional. Com sap una cèl·lula quan ha de dividir-se? I quan ha de diferenciar-se en un tipus cel·lular específic? Què la guia a ocupar el lloc en un teixit o òrgan? Com sabem quan deixarà de créixer? Què determina la forma i la mida d'un teixit o òrgan? I què determina quant temps ha de viure una cèl·lula i quan ha de morir? El comportament de les cèl·lules dins d'un organisme està governat per la complexa interacció de factors genètics i bioquímics. De com funcionen aquests processos bàsics en cèl·lules normals i sanes, els científics poden comprendre el què passa en les cèl·lules quan les coses no van bé, això és el que succeeix durant l'aparició d'una malaltia.

Durant el desenvolupament d'organismes multicel·lulars, grups de cèl·lules s'uneixen per formar teixits que inicialment són homogenis. Els patrons espacials comencen a establir-se quan grups de cèl·lules "decideixen" subdividir-se en territoris més petits anomenats compartiments, fins a crear límits estables entre cèl·lules. Perquè les cèl·lules puguin unir-se per constituir teixits, òrgans i, fins i tot, organismes complets cal que processos com ara la comunicació entre cèl·lules, passin de manera altament regulada. Desvetllar els mecanismes i principis relacionats amb l'organització i funcionament dels compartiments, així com la distribució de molècules específiques de cada subsistema cel·lular, és un dels grans reptes als quals s'enfronta la investigació biològica d'avui en dia.

Els investigadors tenen moltes eines a la seva disposició per estudiar aquests processos del desenvolupament en tota la seva complexitat. Un dels models més utilitzats és la mosca de la fruita, *Drosophila melanogaster*. Les mosques de la fruita s'han utilitzat en investigació biològica des de fa ja més d'un segle i, avui en dia, milers de científics les fan servir en els seus laboratoris per respondre una gran quantitat de qüestions biològiques. És cert que part de la popularitat de *Drosophila* com a model es deu a raons merament històriques. És tant el que ja sabem sobre ella que la converteix en una eina molt ben caracteritzada i fàcil de treballar, però també hi ha una part pràctica: es tracta d'un animal petit, amb un cicle de vida de només dues setmanes, barat i fàcil de mantenir en gran nombre. Al principi, *Drosophila* es va usar fonamentalment en estudis genètics i va servir, per exemple, per descobrir que els gens estaven relacionats amb les proteïnes, i per estudiar els mecanismes de l'herència genètica. Més recentment, *Drosophila* s'ha convertit en protagonista de molts estudis en l'àmbit de la biologia del desenvolupament. Si bé és cert, que la major part de l'atenció s'ha concentrat en el desenvolupament embrionari, en com a partir d'un ou fertilitzat relativament simple s'origina un organisme multicel·lular complex, també ha sorgit un gran interès a veure com certes estructures de l'adult es desenvolupen a la pupa: el desenvolupament de l'ull compost i també les ales, cames i altres òrgans han captat la major part de l'atenció.

En aquest curs es tractaran temes com la divisió cel·lular, la determinació de la destinació cel·lular, la regulació del creixement dels teixits i com alguns errors en aquests processos poden conduir a l'aparició de malalties. El curs abordarà diversos temes propis del currículum dels nens més grans de 12 anys: la mitosi, la mort cel·lular, les malalties genètiques i l'ètica en l'experimentació amb animals. A més, representa una oportunitat única per reunir científics d'una de les organitzacions de recerca més

importants de Barcelona i professors dels instituts catalans en un entorn d'investigació científica per aprofundir en algunes de les preguntes plantejades pels investigadors biomèdics i aconseguir així una visió més pràctica sobre les metodologies que utilitzen en el seu dia a dia. Durant el curs, científics i professors treballaran junts per desenvolupar i perfeccionar els materials i recursos que es puguin utilitzar un cop a les aules. S'animarà a professors i científics a establir rutes de comunicació duradores i xarxes que serveixin com a recurs una vegada que el taller hagi finalitzat.

Temes

Aquest curs de 2 dies de durada es divideix en dos parts. A la primera, biòlegs del desenvolupament d'avantguarda presentaran una visió general dels coneixements actuals sobre *Drosophila* i discutiran per què és una eina tan important per entendre la salut humana. El segon dia se centrarà en els detalls de la genètica de la mosca de la fruita i en el desenvolupament embrionari, la qual cosa proporcionarà una visió eminentment pràctica sobre les tècniques de biologia molecular que els investigadors utilitzen per crear mosques amb característiques específiques. També els participants podran analitzar les mosques que han “creat” al laboratori usant alguns dels mètodes d'avantguarda de la ciència d'avui, com ara les tècniques de tinció.

Durant el curs els professors tindran l'oportunitat de:

- Revisar el que es coneix sobre el desenvolupament de *Drosophila* i enfrontar-se a algunes de les preguntes sense resposta sobre això.
- Apropar-se a algunes de les tècniques més actuals dels científics per estudiar la morfogènesi i la divisió cel·lular.
- Dur a terme experiments pràctics per comprendre el desenvolupament de *Drosophila*.
- Aprendre sobre la regulació del desenvolupament i les seves implicacions en la salut humana.
- Reflexionar sobre l'impacte de la recerca bàsica en la medicina moderna.

Programa Professors i Ciència Fundació CatalunyaCaixa

La Fundació CatalunyaCaixa presenta la tercera edició del Programa Professors i Ciència. El programa convida el professorat de secundària a participar en cursos d'especialització científica als principals centres de recerca de Catalunya. Es tracta d'una oportunitat única, que permet al professorat tenir contacte amb els laboratoris dels centres de recerca i d'acostar la recerca actual als centres educatius. Amb aquests cursos es vol també contribuir a millorar la continua formació i especialització del professorat de secundària, en les seves respectives àrees de coneixement, de manera que pugui revertir en el seu dia a dia a les aules. Els cursos són oberts a tots els professors interessats en participar-hi. No obstant això, per a l'assignació de places tindran prioritat tots els professors i professores que han recomanat a algun estudiant per al Programa Joves i Ciència, en les edicions 2011 i/o 2012.

<http://professorsiciencia.catalunyacaixa.com/>

Fundació
CatalunyaCaixa



**PROGRAMA
PROFESSORS I CIÈNCIA**



IRB Barcelona

L'Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona) és un centre públic dedicat a la recerca bàsica i aplicada on convergeixen en un triangle únic la biologia molecular i cel·lular, la biologia estructural i computacional, i la química, amb experts en proteòmica, genòmica, bioestadística i microscòpia digital avançada. A l'IRB Barcelona treballen 28 grups de recerca estructurats en cinc programes, amb l'objectiu comú de dur a terme projectes multidisciplinars capaços d'abordar problemes biomèdics de gran impacte socioeconòmic. La missió estratègica final és traslladar els resultats a la clínica i, des de la seva fundació, ja ha establert tres empreses biotecnològiques. Acull prop de 470 treballadors de 35 nacionalitats diferents. L'IRB Barcelona va ser creat per la Generalitat de Catalunya a l'octubre de 2005, i està ubicat al Parc Científic de Barcelona. Recentment, l'institut ha estat premiat amb el Distintiu de Centre d'Excel·lència Severo Ochoa, del Ministeri de Ciència i Innovació.

L'IRB Barcelona creu fermament que les institucions científiques tenen l'obligació d'informar al públic del treball que desenvolupen i han d'oferir un diàleg obert sobre una àrea científica que té un enorme potencial per incidir en la vida de les persones. L'IRB Barcelona promou una imatge sòlida i realista de la cultura científica cap a la societat. Per aconseguir-ho, aposta per la comunicació de la ciència a través d'intenses relacions amb els mitjans de comunicació i amb l'organització d'activitats educatives i de divulgació per a professors, escoles i públic general.

www.irbbarcelona.org



INSTITUT
DE RECERCA
BIOMÈDICA



Professors

1. Inma Abad Nebot
2. Montse Colilles Calvet
3. Gloria Diaz Climnet
4. Maite Escrivà Escrivà
5. Felip Fernandez Giribes
6. Eloi Figueras Trouwborst
7. Lourdes García Ribas
8. M^a Rosa Garicano Muñoz
9. Anna Giró Corts
10. María José Gracia Romano
11. Montserrat Marimon Rius
12. Ferran-Octavi Martínez i Verdú
13. Montserrat Masllovet Martinez
14. Lluís Pagès Pons
15. Ramon Pujol Bartrina
16. Eva Rochés Alibés
17. Marienza Saiz Ardanaz
18. Joan Sogas Solé

Cor de Maria - Valls
 Institut Can Puig - Sant Pere de Ribes
 Sagrada Família - Barcelona
 Institut Vacarisses - Vacarisses
 Gem - Mataró
 Institut Pla d'en Boet - Mataró
 Institut Montserrat Roig - Sant Andreu de la Barca
 Institut Cubelles - Cubelles
 Institut Ramon de la Torre - Torredembarra
 Institut Vall d'Hebron - Barcelona
 Institut Pla de les Moreres - Vilanova del Camí
 Institut Cal Gravat - Manresa
 Bertran - Sabadell
 Institut Maremar - El Masnou
 Escola Pia d'Olot - Olot
 Institut Cal Gravat - Manresa
 Sagrada Família-Horta - Barcelona
 Santa Teresa de Jesús - Vilanova i la Geltrú

Instructors i Organitzadors

Jordi Casanova

Cap de Grup, IRB Barcelona
i Professor, IBMB-CSIC

Marco Milán

Cap de Grup, IRB Barcelona i
Professor d'Investigació, ICREA

Cayetano González

Cap de Grup, IRB Barcelona i
Professor d'Investigació, ICREA

Sofia Araújo

Investigadora Associada, IRB Barcelona

Pablo Barrecheguren

Estudiant de doctorat, IRB Barcelona

Elisenda Butí

Estudiant de doctorat, IRB Barcelona

Oscar Martorell

Estudiant de doctorat, IRB Barcelona

Delia Ricolo

Estudiant de doctorat, IRB Barcelona

Núria Samper

Ajudant a la investigació, IBMB-CSIC

Sarah Sherwood

Cap de Comunicació i Relacions
Externes, IRB Barcelona

Rosina Malagrida

Directora Tècnica de Difusió de la Ciència,
Parc Científic de Barcelona

Amb la col.laboració del Parc Científic de Barcelona



Programa

Divendres,
30 de novembre

Sala

15:45 - 16:00	Arribada	Recepció PCB
16:00 - 16:15	Benvinguda IRB Barcelona: Joan J. Guinovart El paper de les institucions científiques en apropar la ciència d'avui a les escoles	Fèlix Serratosa
16:15-17:00	Xerrada: Jordi Casanova Com la mosca de la fruita ens ajuda a comprendre els secrets de la vida	Fèlix Serratosa
17:00-17:45	Xerrada: Marco Milán Herramientas genéticas en <i>Drosophila</i>	Fèlix Serratosa
17:45-18:15	Cafè i discussió	ex-recepció PCB
18:15-19:00	Xerrada: Cayetano González Modelización del cáncer en <i>Drosophila</i>	Fèlix Serratosa
19:00-20:30	Xerrada: Rosina Malagrida Recerca en Societat: Presentació de les activitats educatives del Parc Científic de Barcelona (PCB)	Fèlix Serratosa

Dissabte,
1 de desembre

9:30-11:00	(Grup 1) Taller 1: Crea la teva mosca (Grup 2) Taller 2: Tria la teva mosca	Sala de moscas OpenLab
11:00-11:30	Cafè i discussió	Torres
11:30-13:00	(Grup 2) Taller 1: Crea la teva mosca (Grup 1) Taller 2: Tria la teva mosca	Sala de moscas OpenLab
13:15-15:15	Pausa per dinar	Torres
15:15-17:15	Activitat: Recursos en línia de <i>Drosophila</i>	OpenLab
17:15-17:45	Cafè i discussió	Torres
17:45-18:45	Microxerrades: “La ciencia es jove”	OpenLab
18:45-19:30	Discussió i feedback	OpenLab

Com la mosca de la fruita ens ajuda a comprendre els secrets de la vida

Jordi Casanova



Jordi Casanova,
Cap de Grup, IRB Barcelona i
Professor, IBMB-CSIC

A vui, a l'any 2011, la mosca del vinagre, o *Drosophila melanogaster* en la nomenclatura científica, és una eina útil per adreçar pràcticament qualsevol recerca de tipus biomèdic. Aspectes tan variables com les malalties neurodegeneratives, el càncer, la drogadicció, les malalties metabòliques o, fins i tot, els estudis sobre el canvi climàtic són exemples en que *Drosophila* ha contribuït al seu coneixement causal. I no és només la varietat de temes d'estudi el que ha donat rellevància a *Drosophila*, és també i, sobretot, la seva potència com a eina amb repercussions cada vegada més afinades i significatives.

Aquestes característiques són les que han convertit *Drosophila* en un organisme model. Un organisme model ha de comptar amb dues propietats. Primer, ha de ser útil perquè les conclusions dels estudis que s'hi fan siguin de rellevància general i, en el cas de la recerca biomèdica en particular, han de tenir implicacions per als humans. I segona, ha de permetre realitzar estudis i experiments de manera que es combinin la senzillesa amb la potència i sofisticació de les tècniques emprades, en un grau que no seria possible per aquelles altres espècies pel qual aquest organisme es vol establir com a model.

L'elecció d'un organisme com a model pot haver estat en alguns casos, fins i tot, fortuïta en el seu origen. És el seu ús el que acaba decidint o no la seva utilitat, de vegades per la descoberta d'algunes propietats que no eren conegudes en el moment de la seva tria. No és sorprenent aleshores que, en un exemple de mecanisme d'autoalimentació, un bon organisme model és aquell del que se'n sap més i, per tant, com més s'empra més bon model esdevé.

Aquest és clarament el cas de *Drosophila melanogaster*. Repassarem a grans trets algunes de les seves característiques, alhora que intentarem explicitar alguns exemples que posin de manifest la seva utilitat com a model en la recerca biomèdica.

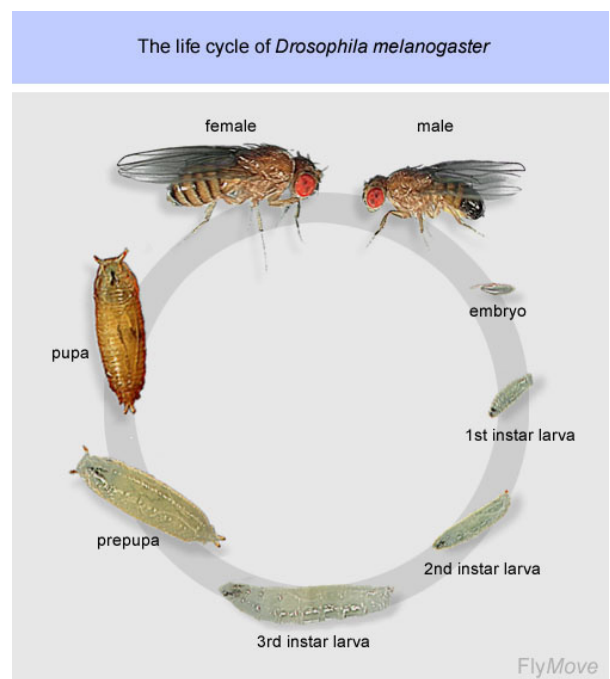


Figura 1. Cicle de vida de *Drosophila melanogaster* (FlyMove)

Herramientas genéticas en *Drosophila*

Marco Milán



Marco Milán,
Cap de Grup, IRB Barcelona i
Professor d'Investigació, ICREA

Drosophila melanogaster, la mosca de la fruita, es el organisme multicelular por excelencia para el análisis de procesos biológicos desde un punto de vista genético. Cien años de estudio con este sistema modelo han permitido la generación y mantenimiento de mutaciones en una alto porcentaje de sus genes, así como de herramientas genéticas altamente sofisticadas para la generación de nuevos tipos de mutaciones y para el análisis genético a nivel celular de procesos biológicos.

En este seminario se revisará la metodología utilizada hoy en día en el campo para la generación y

mantenimiento de mutaciones y para la construcción de herramientas genéticas sofisticadas para el análisis a nivel celular de procesos biológicos. Se discutirá la utilidad de cromosomas balanceadores para el mantenimiento de mutaciones letales en homocigosis y el uso de elementos transponibles para la generación de moscas transgénicas. La transgénesis ha permitido a su vez la generación de nuevas mutaciones de falta y ganancia de función, la expresión dirigida espacial y temporalmente de genes y la construcción de herramientas genéticas muy sofisticadas para el análisis a nivel celular de la función génica en diversos procesos biológicos.



Figura 1. Moscas "white". *calderón* encodes an organic cation transporter of the major facilitator superfamily required for cell growth and proliferation of *Drosophila* tissues. Herranz H, Morata G, Milán M. *Development*. 2006 Jul;133(14):2617-25

Modelització del càncer en *Drosophila*

Cayetano González



Cayetano González,
Cap de Grup, IRB Barcelona i
Professor d'Investigació, ICREA

En mi laboratorio utilizamos moscas para investigar ciertos aspectos del cáncer. A pesar de las obvias y numerosas diferencias entre moscas y humanos, muchos procesos biológicos se han conservado a lo largo de la evolución y son muy similares en especies tan diferentes. Nuestro trabajo se centra en identificar los cambios que ocurren en una célula para que se transforme en cancerosa y entre en un ciclo de crecimiento y división sin límite. De manera especial, nuestro trabajo se centra en las células madre del sistema nervioso. Al igual que muchos otros tipos celulares humanos, estas células tienen una marcada asimetría interna; es decir, acumulan una serie de marcadores (proteínas en su mayoría) en un lado de la célula y otros marcadores diferentes en el lado opuesto.

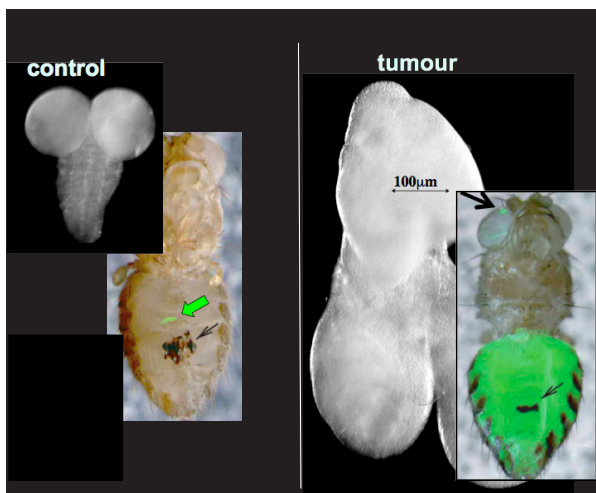


Figura 1. Mosca con un tumor (verde) en el abdomen y metástasis en los ojos. (González laborator)

Los resultados más relevantes obtenidos gracias a nuestras investigaciones son dos:

El primero lo obtuvimos al descubrir que la alteración de los mecanismos moleculares que regulan la polarización de marcadores a uno y otro lado de la célula resulta frecuentemente en la aparición de tumores. Estos resultados apuntan a una posible relación funcional entre errores en la asimetría de células madre y el desarrollo de tumores.

El segundo resultado consistió en observar que en un tipo de cáncer de mosca determinado, las células del tumor contienen proteínas que en una mosca sana se encuentran sólo en células de testículo o de ovario. La relevancia de esta observación se debe a que coincide con la realizada en ciertos tipos de tumores humanos de piel, intestino, cerebro y otros, en los que también se pueden detectar células que contienen proteínas que normalmente se encuentran sólo en testículos o en ovarios. Curiosamente, la observación en tumores humanos es muy anterior a la observación en moscas. Sin embargo, las limitaciones experimentales propias de material humano han hecho imposible hasta el momento determinar con certeza si la presencia de estas proteínas es una mera consecuencia “pasiva” de la transformación tumoral o si dicha presencia juega un papel causativo en el crecimiento del tumor. Lo verdaderamente relevante de nuestro descubrimiento es que, explotando las poderosísimas herramientas experimentales (microscopía, biología molecular, bioquímica, genética) de que disponemos para trabajar con moscas, hemos demostrado que algunas de estas proteínas realmente juegan un papel funcional esencial, de manera que si se eliminan del tumor este no crece.

<http://www.pcb.ub.edu/divisioncelular/>

Apropant la recerca biomèdica a l'educació: Recerca en societat

Rosina Malagrida



Rosina Malagrida,
Directora Tècnica de Difusió de la Ciència
Parc Científic de Barcelona

Apropar la recerca a les aules dels centres educatius és una prioritat del Parc Científic Barcelona, que té com a una de les seves línies estratègiques l'organització d'activitats de divulgació que contribueixen a millorar la cultura científica del públic en general i a fomentar vocacions científiques entre els joves. Per això, ha creat canals innovadors de divulgació que afavoreixen el diàleg entre el públic i els investigadors, i que comuniquen “ciència viva”, és a dir, la recerca que actualment s'està portant a terme a les empreses i als centres d'investigació del Parc, com ara l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona), així com a d'altres institucions.

Actualment, el Parc ofereix més de 120 activitats anuals presencials en les què participen 6.000 persones en el marc del seu Programa Recerca en Societat. Així mateix, també ofereix recursos on line a través de 2 portals europeus educatius: nanoyou.eu i xplorehealth.eu.

Xplore Health.eu és el primer portal europeu dirigit a la comunitat educativa de secundària per apropar la recerca biomèdica actual a l'activitat docent i als museus d'arreu d'Europa. Coordinat pel Parc Científic Barcelona, el portal està finançat per la Comissió Europea amb la col·laboració de l'Obra Social “la Caixa” i la Fundació Amgen.

http://www.xplorehealth.eu/sites/all/themes/xplore/files/xplorehealth_triptic.pdf



Figura 1. El portal Xplore Health, és una de les moltes activitats de difusió de la ciència del Parc Científic de Barcelona.

Crea la teva mosca

Sofia Araújo, Elisenda Butí, Pablo Barrecheguren,
Oscar Martorell, Delia Ricolo, Núria Samper



Sofia Araújo
Investigadora Asociada



Elisenda Butí
Estudiant de doctorat



Pablo Barrecheguren
Estudiant de doctorat



Oscar Martorell
Estudiant de doctorat



Delia Ricolo
Estudiant de doctorat



Núria Samper
Ajudant a la investigació

D*rosophila melanogaster*, también llamada mosca del vinagre o mosca de la fruta, es un díptero branquícero de la familia Drosophilidae. Debido a su rápido ciclo de desarrollo (10-12 días desde la fase embrionaria hasta un adulto sexualmente activo), su mantenimiento económico y la gran homología biológica entre este modelo y otros más avanzados como los mamíferos, *Drosophila melanogaster* se ha convertido desde hace décadas en uno de los modelos de trabajo más importantes en biología.

El trabajo con *Drosophila melanogaster* se puede dividir en una serie de procedimientos básicos:

- Mantenimiento y amplificación de un stock.
- Selección de adultos y generación de un cruce.

Mantenimiento y amplificación de un stock

En genética se denomina stock a una población genéticamente estable de individuos (en este caso *Drosophilas*) y lo primero que debe aprender alguien que desee trabajar con *Drosophila mela-*

nogaster es a mantener y amplificar sus propios stocks.

Para el mantenimiento de las moscas es necesario mantenerlas en recipientes (generalmente tubos cilíndricos) cerrados que contienen en su interior una papilla de frutas u otros alimentos. Las moscas no sólo se alimentan de esta papilla sólida sino que también depositan allí sus huevos y es en ese lugar en el cual se desarrollan las larvas. Una vez ya han aparecido larvas en el recipiente, es posible transferir las moscas adultas a otro recipiente para aumentar el número de tubos de cría. Es necesario esperar hasta la aparición de larvas para realizar la transferencia ya que la sola presencia de huevos en la comida no nos garantiza que los huevos hayan sido fertilizados.

Es importante asegurarse que al amplificar estamos transfiriendo moscas tanto machos como hembras en una proporción 1-1 o, mejor, de mas hembras que machos. Para distinguir entre machos y hembras el método más fácil es buscar la presencia en los machos de genitales externos al final del abdomen.

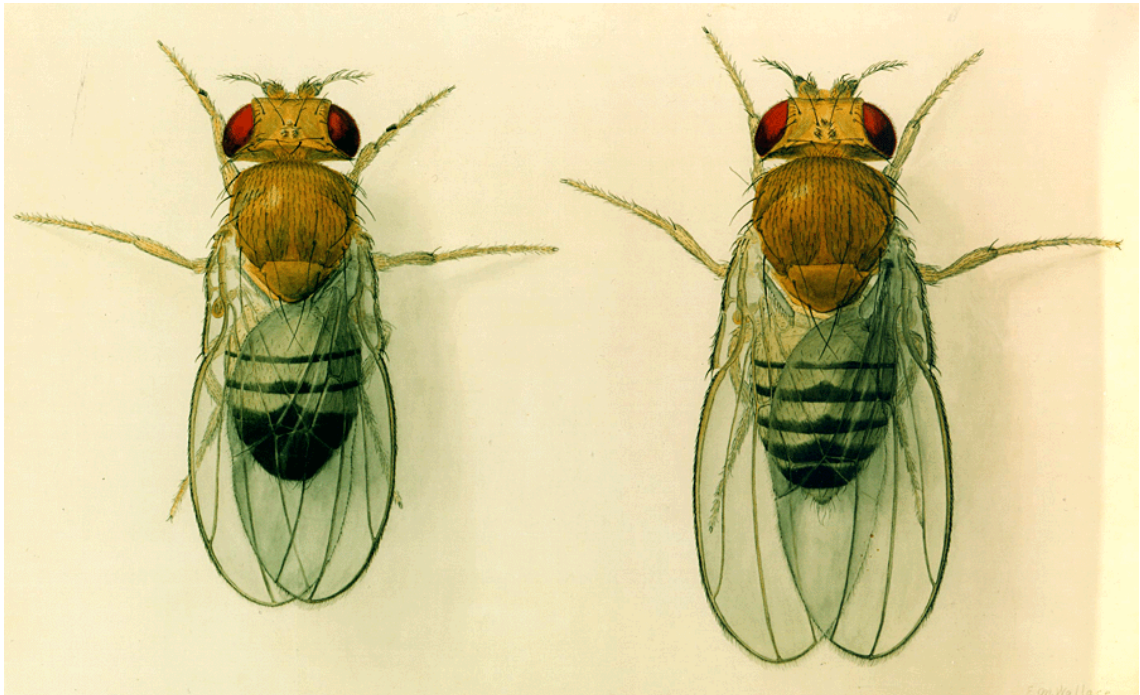


Figura 1: Esquema representatiu de dos especímenes de *Drosophila melanogaster* adults (macho dreta, femella esquerra). En la imatge se distingeixen clarament alguns rasgos propis de los machos como la coloración al final del abdomen y el menor tamaño del individuo.
<http://flybase.org/>



Figura 2: Detalle de la parte inferior de individuos adultos de *Drosophila*. Jennifer Childress, Richard Behringer i Georg Halder. 2005. *Genesis* 43(1). Imatge de coberta.

Una vez realizada la amplificación, se mantienen las moscas en el tubo hasta que se aprecian larvas y entonces se transfieren las moscas a un tubo nuevo. Esta operación se va repitiendo hasta tener la cantidad deseada de tubos con el stock.

Tan importante como los pasos anteriores, durante el mantenimiento de un stock son claves: la limpieza de la zona de trabajo con etanol para evitar posibles contaminaciones por ácaros y el correcto etiquetado y trabajo ordenado con los stocks para evitar mezclas entre individuos de diferentes líneas genéticas.

Selección de adultos y generación de un cruce

Aunque existe una gran diversidad de stocks listos para su uso, es muy frecuente que los investigadores se vean en la necesidad de generar sus propios stocks para adaptar las líneas genéticas con las que trabajan a sus necesidades experimentales.

Estas nuevas líneas se generan a partir de cruces de las preexistentes en los cuales se seleccionan los descendientes que tienen las mutaciones o

herramientas genéticas que nos interesan. Como estas mutaciones o herramientas introducidas en el genoma de la mosca están asociadas a un rasgo fenotípico (un color de ojos determinado, la forma del ala...), los investigadores pueden hacer todo este trabajo de selección de los descendientes basándose en las leyes de herencia mendeliana y los rasgos fenotípicos de las moscas.

Unas de las herramientas genéticas más usadas son los cromosomas que evitan la recombinación mitótica en la ovogénesis de las hembras, o balanceadores. Al evitar la recombinación, los balanceadores son claves a la hora de mantener la estabilidad genética de los stocks y al tener asociados rasgos fenotípicos, es posible rastrear su herencia a través de la generación de los stocks.

Una vez se ha decidido que stocks vamos a cruzar entre sí y de cual tomaremos las hembras y de cual los machos, el siguiente paso es la recolección de hembras vírgenes.

Este paso tiene como objetivo asegurarnos que en el momento de realizar el cruce las hembras no han sido fecundadas por otros machos que no sean los que deseamos. La recolección de vírgenes es posible gracias a unos determinados rasgos fenotípicos que distinguen a las moscas prácticamente recién nacidas (y por lo tanto vírgenes) y a las hembras, siendo el rasgo más característico una marca negra en el abdomen generada por la última comida de la larva durante su fase larvaria.

Así pues, dos veces al día, una vez al inicio de la mañana y otra al finalizar la tarde, se deben buscar en los stocks moscas vírgenes, separarlas a parte y mantenerlas a 18 grados (la temperatura de trabajo normal es a 25 grados. Si trabajamos a 18, las moscas se desarrollan el doble de lento por lo que tardan más en envejecer y podemos mantener las vírgenes en buenas condiciones durante más tiempo), hasta que tenemos la cantidad adecuada de vírgenes.

Las cantidades para iniciar un cruce son: 5-8 hembras vírgenes y otros tantos machos.

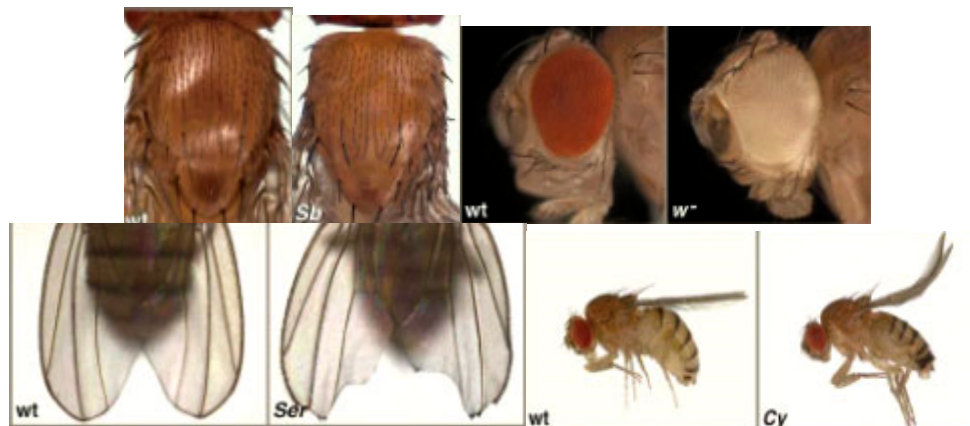


Figura 3: Esquema de varios rasgos fenotípicos usados con frecuencia para detectar la presencia de balanceadores u otras herramientas génicas. Jennifer Childress, Richard Behringer, and Georg Halder. 2005. *Genesis* 43(1). Imatge de coberta.

Tria la teva mosca

Sofia Araújo, María José Andreu, Elisenda Butí, Pablo Barrecheguren, Oscar Martorell, Delia Ricolo, Núria Samper



Sofia Araújo
Investigadora Associada



Elisenda Butí
Estudiant de doctorat



Pablo Barrecheguren
Estudiant de doctorat



Oscar Martorell
Estudiant de doctorat

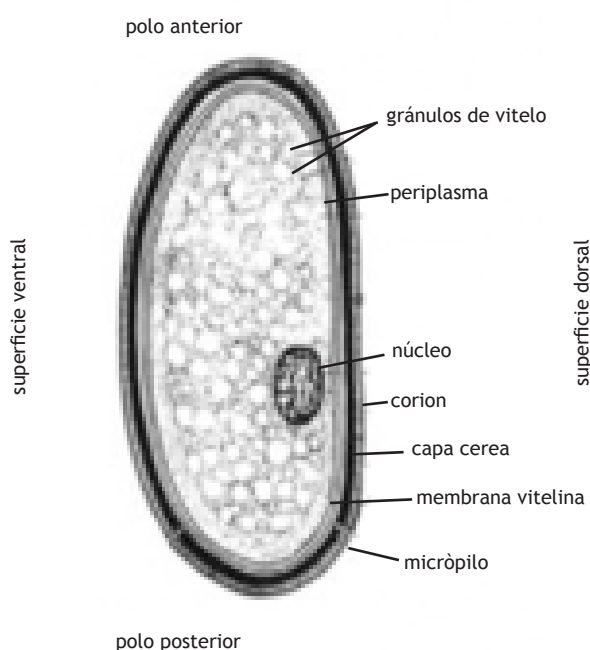


Delia Ricolo
Estudiant de doctorat



Núria Samper
Ajudant a la investigació

Decoronació i fixació d'embrions



L'embrió primerenc de *Drosophila*.

L'embrió primerenc de *Drosophila* està envoltat per una matriu extracel·lular especialitzada que el protegeix fins a la seva eclosió. Aquesta matriu extracel·lular està formada per dues membranes: el corion, la membrana externa i la membrana vitel·lina, la més interior.

La membrana vitel·lina és important per diversos aspectes com, per exemple, la correcta organització del microvilli o la unió entre diferents components de la membrana per assegurar la seva insolubilitat. Per comprovar la integritat d'aquesta membrana interna tant important, cal que primer treiem la més exterior, la qual cosa aconseguim fent un rentat amb lleixiu.

Material

- Falcons de 50 mL
- Plaques de petri
- Micropipetes de 200 μ L
- Puntetes grogues
- Lleixiu
- Pinzells grans per a decoronar
- Membrana de nylon
- Aigua destil·lada
- PBS 0,1%
- Glicerol 70%
- Recipient per abocar residus líquids
- Porta objectes
- Cubre objectes quadrats de 22 x 22 mm
- Cubre objectes quadrats de 24 x 40 mm
- Eppendorfs de 1,5 mL
- Bates
- Guants

Procediment

- 1 Reculli els embrions de la placa de posta amb l'ajuda del pinzell posant una mica d'aigua destil·lada.
- 2 Un cop tingueu els embrions desenganxats de la placa aboqueu-los al Falcon (amb la membrana prèviament col·locada).
- 3 Renteu els embrions amb aigua destil·lada per retirar la resta de llevat.
- 4 Poseu el falcon/membrana de nylon damunt de la placa de petri i cobriu els embrions amb lleixiu durant 1 min. (temps per a decoronar)
- 5 Retireu el Falcon del lleixiu i renteu els embrions amb abundant aigua destil·lada diverses vegades.
- 6 Eixugueu l'excès d'aigua i reculli els embrions amb el pinzell. Aneu-los afegint al vial 1 amb la solució fixadora (s'han de quedar a l'interfase). Ho fem amb pinzell o amb pipeta pasteur de vidre.

Vial 1	Vial 2
1600 μ l aigua destil·lada	2ml heptà
200 μ l Formaldehid 40%	2m metanol
200 μ l PBS 10x	
2ml heptà	

- 7 Posem el vial amb els embrions a l'agitador i ho deixem 10-12 minuts (temps per a la fixació).
- 8 Recollim els embrions que estan a l'interfase amb un a pipeta Pasteur de vidre i els passem al vial 2.
- 9 Agitem bé el vial 2 i recollim els que cauen al fons del vial (que són els que no tenen membrana vitel·lina).
- 10 Passem els embrions recollits a un eppendorf i fem rentats amb metanol. Aquests embrions els podem guardar amb metanol a 4°C indefinidament.

Estudio de la expresión de genes del desarrollo

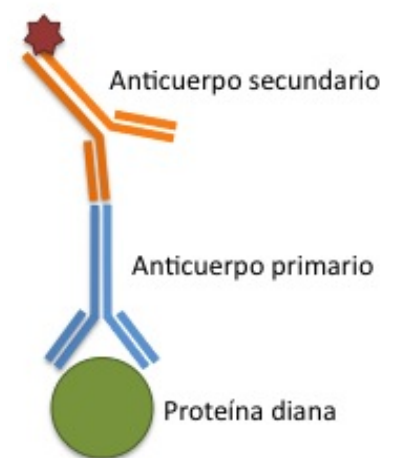
La morfogénesis de un organismo está regulada por genes cuya función es la de determinar el patrón corporal durante el desarrollo. Para la correcta formación de dicho patrón, la regulación espacio-temporal de la expresión de estos genes es esencial. Por ello, el uso de las técnicas de inmunotinción e hibridación *in situ* resultan de gran utilidad.

La técnica de hibridación *in situ* está basada en la capacidad que poseen los ácidos nucleicos de hibridar entre sí. Mediante la utilización de esta técnica se produce la hibridación de una determinada secuencia de RNA marcada (sonda diseñada) y su secuencia complementaria (RNA del gen a estudiar).

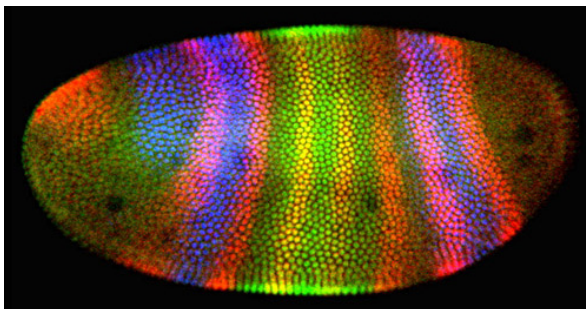
En la inmunotinción se aprovecha la capacidad que tienen los anticuerpos para unirse específicamente a sus correspondientes antígenos. En este caso, la detección no es de RNA sino de proteína. Para esta técnica son necesarios dos anticuerpos: el anticuerpo primario que reconoce a la proteína diana y el anticuerpo secundario que reconoce al primario y se encuentra conjugado a un fluorocromo (inmunofluorescencia) o una enzima para su detección.

En la inmunofluorescencia, la detección se produce por la emisión de luz del fluorocromo a una determinada longitud de onda cuando es excitado. Para su visualización es necesario un microscopio de fluorescencia.

En la detección mediante una reacción enzimática es necesario que el anticuerpo secundario esté conjugado a una enzima, como pueden ser la fosfatasa alcalina o la peroxidasa. Estas enzimas son capaces de catalizar reacciones que dan lugar a un precipitado coloreado.

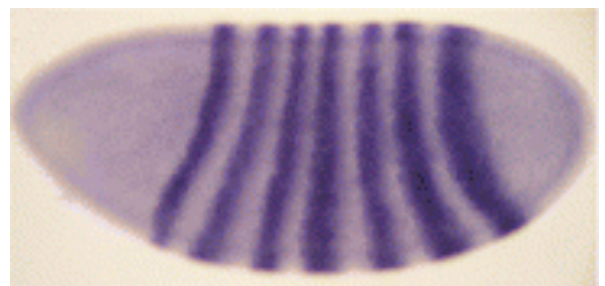


Crèdit: Maria José Andreu



Inmunofluorescencia

Crèdit: Dept. Biology, Davidson College



Hibridación in situ

Crèdit: Maria José Andreu

Protocolo de inmunofluorescencia en embriones de *Drosophila*

Material

- Eppendorfs 500µl
- PBS 10X
- BSA 1mg/ml
- Tritón 10%
- Agua destilada autoclavada
- Fluoromount (medio de montaje)
- Portaobjetos
- Cubreobjetos 24x24mm

Procedimiento

- 1 Fijar y almacenar los embriones en metanol.
- 2 Hacer un lavado con una solución de 500µl de metanol y 500µl de PBS 1X.
- 3 Bloquear 1h a 4°C con una solución PBS 1X/0.3% Triton/2% BSA.
- 4 Incubar durante toda la noche a 4°C con el anticuerpo primario en la solución de bloqueo.
- 5 Al día siguiente, hacer lavados de 10 minutos durante 1h a temperatura ambiente con la solución de bloqueo.
- 6 Incubar durante 2h a 4°C con el anticuerpo secundario en la solución de bloqueo. Proteger de la luz a partir de este momento.
- 7 Hacer lavados de 10 minutos durante 1h con PBS 1X/0.3% Tritón.
- 8 Montar en Fluoromount.

Protocolo de hibridación *in situ* en embriones de *Drosophila*

Material

- Eppendorfs de 500µl y 200µl
- PBS 10X
- Tween
- Agua destilada autoclavada
- Metanol
- Formaldehído 39%
- Solución de hibridación
- Tapón de detección
- NBT
- BCIP
- Glicerol 70%
- Portaobjetos
- Cubreobjetos 24x24mm

Procedimiento

- 1 Fijar embriones y almacenarlos en metanol.
- 2 Incubar 5 minutos en metanol/PTW (PBS 1X, 0.1%Tween) (1:1).
- 3 Hacer dos lavados con PTW.
- 4 Post-fijación de 20 minutos en PTW-4%formaldehído.
- 5 Hacer 5 lavados de 5 minutos con PTW.
- 6 Pretratamiento de 10 minutos en PTW/solución de hibridación (1:1).
- 7 Prehibridación de 2h a 55°C.
- 8 Preparar la solución con la sonda marcada con digoxigenina (normalmente 1:100) en PTW e incubarla durante 5 minutos a 80°C.
- 9 Añadir la sonda a los embriones e hibridar durante toda la noche a 55°C.
- 10 Al día siguiente, quitar la sonda e incubar en la solución de hibridación durante 20 minutos a 55°C.
- 11 Incubar en solución de hibridación/PTW durante 20 minutos más.
- 12 Hacer 4 lavados de 20 minutos en PTW.

- 13 Incubar durante 2h con anticuerpo anti-digoxigenina conjugado a fosfatasa alcalina (1:2000) a temperatura ambiente.
- 14 Hacer 4 lavados de 20 minutos con PTW.
- 15 Hacer 2 lavados con el tampón de detección.
- 16 Añadir 3 μ l de NBT y 3 μ l de BCIP por cada ml de tampón de detección (cromógeno y sustrato de la reacción enzimática respectivamente.)
- 17 Esperar hasta que la señal alcance la intensidad deseada y parar la reacción lavando 3 veces con PTW.
- 18 Montar en glicerol.

Cerca d'informació a internet i utilització de bases de dades



Sofia Araújo
Investigadora Associada



Elisenda Butí
Estudiant de doctorat



Pablo Barrecheguren
Estudiant de doctorat



Oscar Martorell
Estudiant de doctorat



Delia Ricolo
Estudiant de doctorat



Núria Samper
Ajudant a la investigació

Un bon dia, tot llegint el diari, us trobeu la següent notícia:

CIÈNCIA

La mosca del vinagre aporta noves dades per a la curació de l'Alzheimer

○ Científics anglesos utilitzen la mosca del vinagre per estudiar malalties neurodegeneratives.

○ Les semblances entre els dos organismes han ajudat a descobrir nous factors implicats en la malaltia

|| OSCAR MARTORELL, BARCELONA

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magna aliqua. Ut enim ad minim veniam, quis nostrud exercitation ullamco laboris nisi ut aliquid ex ea commodo consequat.

Quis aute iure reprehenderit in voluptate velit esse cillum dolore eu fugiat nulla pariatur. Excepteur sint obcaecat cupiditat non proident, sunt in culpa qui officia deserunt mollit anim id est laborum. Sed ut perspiciatis, unde omnis iste natus error sit voluptatem accusantium doloremque laudantium, totam rem aperiam eaque ipsa, quae ab illo inventore veritatis et quasi architecto beatae vitae dicta sunt, explicabo.

Nemo enim ipsam voluptatem, quia voluptas sit, aspernatur aut odit aut fugit, sed quia consequuntur magni dolores eos, qui ratione voluptatem sequi nesciunt, neque porro quisquam est, qui dolorem ipsum, quia dolor sit, amet, consectetur, adipisci velit, sed quia non numquam eius modi tempora incidunt, ut labore et dolore magnam aliquam quaerat voluptatem.

Ut enim ad minima veniam, quis nostrum exercitationem ullam corporis suscipit laboriosam, nisi ut aliquid ex ea commodi consequatur?

Quis autem vel eum iure reprehenderit, qui in ea voluptate velit esse, quam nihil molestiae consequatur, vel illum, qui dolorem eum fugiat, quo voluptas nulla pariatur?

At vero eos et accusamus et iusto odio dignissimos ducimus, qui blanditiis praesentium voluptatum deleniti atque corrupti, quos dolores et quas molestias excepturi sint, obcaecati cupiditate non provident, similique sunt in culpa, qui officia deserunt mollitia animi, id est laborum et dolorum fuga. Et harum quidem rerum facilis est et expedit distingo. Nam libero tempore, cum soluta nobis est eligendi optio, cumque nihil impedit, quo minus id, quod maxime placeat, facere possimus, omnis voluptas assumenda est, omnis dolor repellendus.

Temporibus autem quibusdam et aut officiis debitis aut rerum necessitatibus saepe eveniet, ut et voluptates repudiandae sint et molestiae non recusandae. Itaque earum rerum hic tenetur a sapiente delectus, ut aut reiciendis voluptatibus maiores alias consequatur aut

tibus saepe eveniet, ut et voluptates repudiandae sint et molestiae non recusandae. Itaque earum rerum hic tenetur a sapiente delectus, ut aut reiciendis voluptatibus maiores alias consequatur aut

El conseller de Sanitat anuncia retallades

Quis aute iure reprehenderit in voluptate velit esse cillum dolore eu fugiat nulla pariatur. Excepteur sint obcaecat cupiditat non proident, sunt in culpa qui officia deserunt mollit anim id est laborum. Sed ut perspiciatis, unde omnis iste natus error sit voluptatem accusantium doloremque laudantium, totam rem aperiam eaque ipsa, quae ab illo inventore veritatis et quasi architecto beatae vitae dicta sunt, explicabo.

Una de les científiques angleses observa una mostra

Figura 1. Article hipotètic en un diari

* Els valors de les captures d'imatges corresponen a l'any 2011, s'han deixat per ressaltar el creixement de les bases de dades en biomedicina al llarg d'un any.

Quedeu sorpresos pel fet que un estudi amb mosques pugui ajudar a curar una malaltia neurodegenerativa i que afecta processos tan complexos com la pèrdua de memòria i de la cognició, i decidíu utilitzar el matí per buscar informació.

Aneu al NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov), la web del National Center for Biotechnology per fer una cerca d'informació. L'NCBI és la base de dades biològica més gran de la xarxa i té enllaços cap a quasi tots els recursos que un investigador pot necessitar en la seva investigació. Si fem una cerca del terme Alzheimer podrem veure la gran quantitat d'informació que aquest portal ens ofereix (Figure 2).

Figura 2. La web del National Center for Biotechnology (www.ncbi.nlm.nih.gov)

Tot seguit, decidíu buscar informació de l'estudi que ha sortit publicat al diari. Primer anem al Pubmed, la base bibliogràfica del NCBI. Un cop allà fem una cerca amb els termes Alzheimer i *Drosophila*.

Figura 3. PubMed, la base bibliogràfica del NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

Els resultats ens indiquen que la cerca no és prou estricta i hem de ser més restrictius al cercar. Tornem a la notícia del diari i veiem que el científic en cap és el Dr. Amritpal Mudher. Tornem a fer una cerca a Pubmed amb els criteris de cerca: *Alzheimer Drosophila* i *Mudher*.

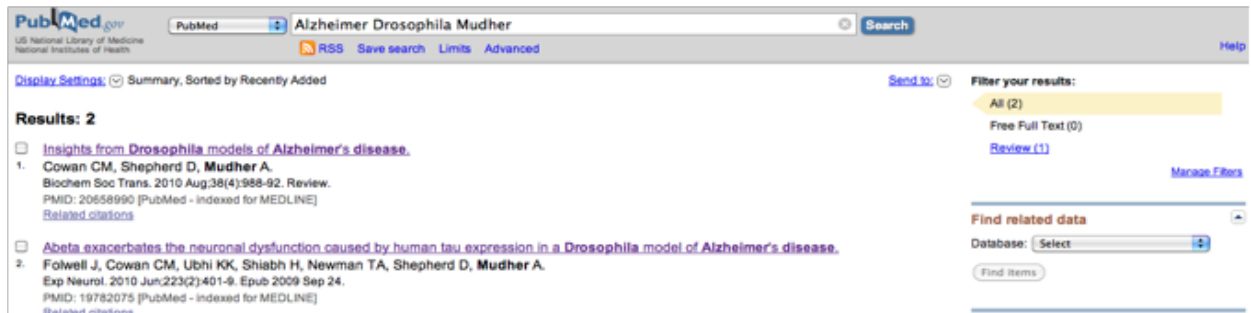


Figura 4. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

Com a qualsevol cerca és important fixar els criteris de cerca adequats per trobar el que necessitem!

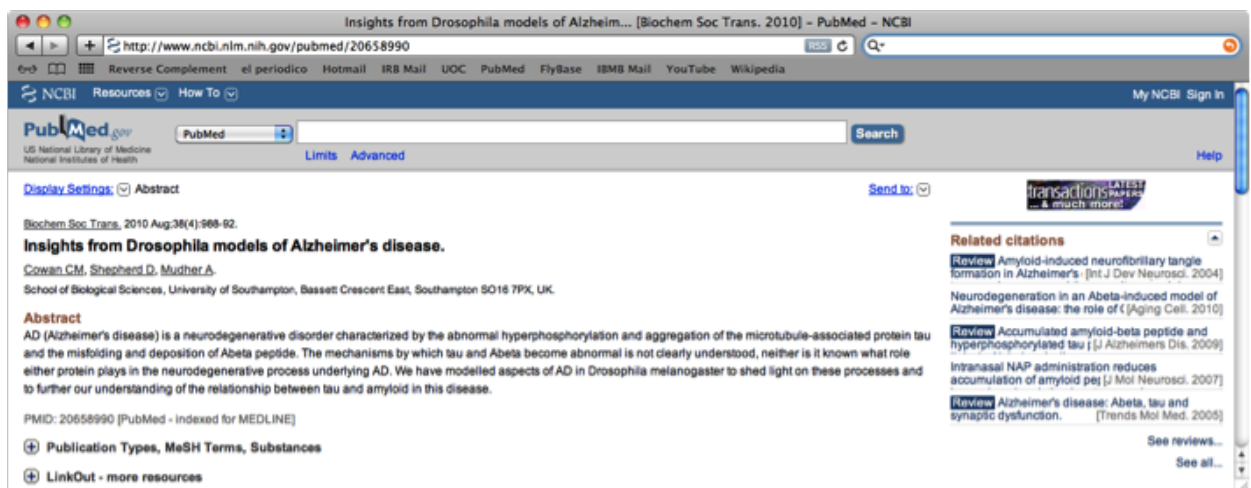


Figura 5. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

Finalment, hem trobat l'article al qual fa referència el diari: *Insights from Drosophila models of Alzheimer's disease*. És important recalcar que la majoria d'articles científics són de pagament i que necessiteu estar subscrits a la revista en qüestió per poder-lo llegir. Tot i això, podreu trobar un resum o *abstract* de tots els articles gratuïtament.

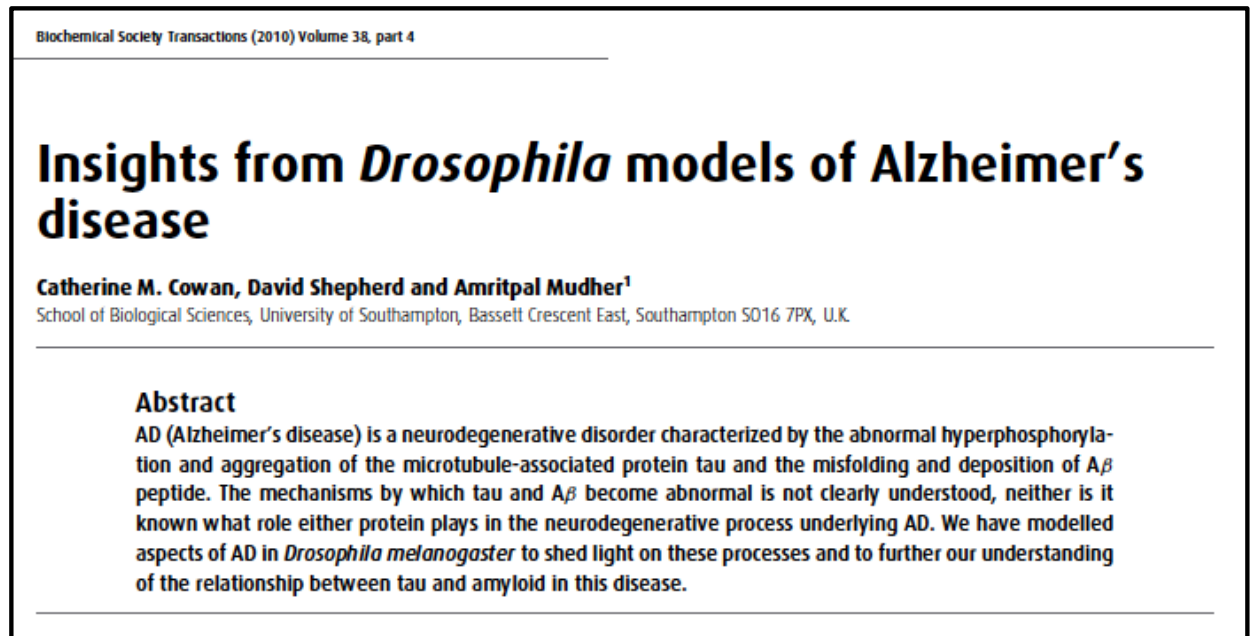


Figura 6. Article científic publicat a Biochemical Society Transactions.

Un cop trobem l'article, veiem que hi ha dues proteïnes relacionades amb l'Alzheimer: la proteïna *Beta-amieloide* (formalment coneguda com precursor de la proteïna beta amiloide, APP) i la proteïna *Tau*. Tot seguit, decidí fer una cerca d'una d'aquestes proteïnes al NCBI. Torneu a la pàgina d'inici de l'NCBI i introduïu *beta amyloid protein precursor*.

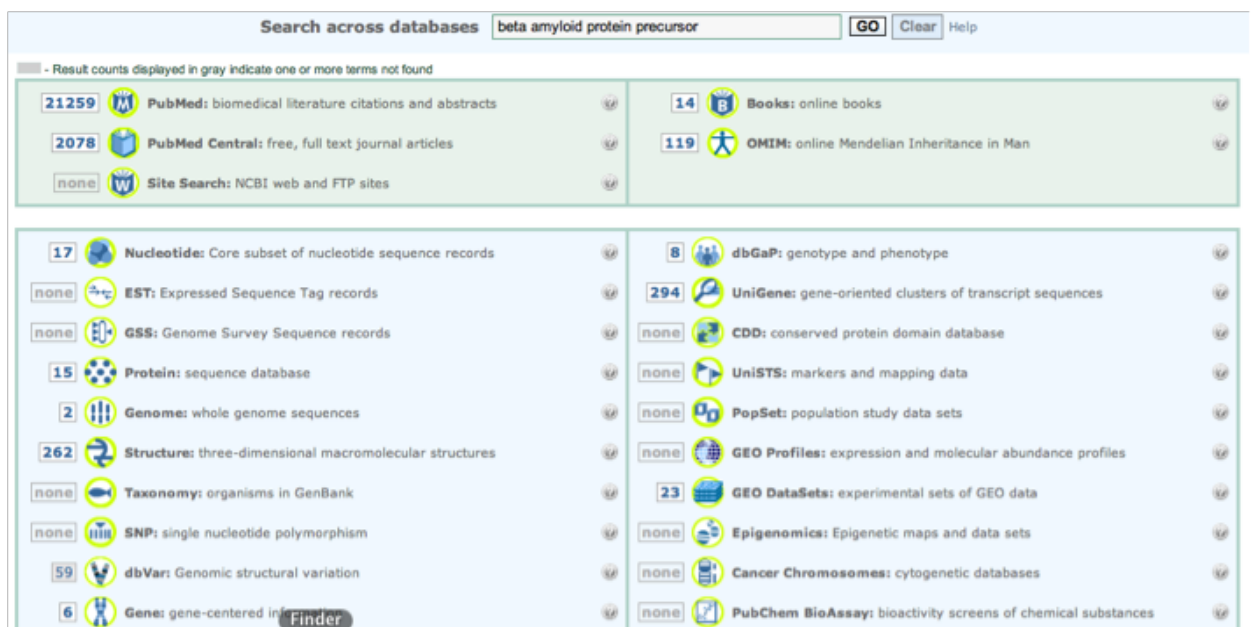


Figura 7. (www.ncbi.nlm.nih.gov)

Com ja hem vist abans, la quantitat d'informació que aporta l'NCBI és immensa, però ara ens centrem en el gen que codifica per a la proteïna APP. Cliquem a Gene i veurem els gens de les diferents espècies que codifiquen per a aquesta proteïna. Veiem que el gen és present tant a *Drosophila* com a *Homo sapiens*. Cliquem a sobre del gen de *Drosophila* per veure la informació que ens proporciona. Veureu que la informació és proporcionada per una altra web, Flybase. Flybase és la web que agrupa i gestiona tota la informació existent envers *Drosophila*. Així doncs, ens redireccionem a ella. La pantalla que se'ns mostra és la següent:

The screenshot shows the FlyBase website interface for the gene *Dmel\Appl*. The top navigation bar includes links for Home, Tools, Files, Species, Documents, Resources, News, Help, and Archives. Below this is a Profile Manager section with buttons for Help, Open All, and Close All. The main content area is divided into two columns. The left column contains a table with general information and genomic location details. The right column features a genomic map and a list of links to additional data.

General Information			
Symbol	Dmel\Appl	Species	<i>D. melanogaster</i>
Name	β amyloid protein precursor-like	Annotation symbol	CG7727
Feature type	protein_coding_gene	FlyBase ID	FBgn0000108
Gene Model Status	Current	Stock availability	11 publicly available
Also Known As	APP, EG:65F1.5		

Genomic Location			
Chromosome (arm)	X	Recombination map	1-0.0
Cytogenetic map	1B9-1B10	Sequence location	X:424,503..473,077 [+]

Genomic Maps

FlyBase [GBrowse](#)

modENCODE [GBrowse](#)

Decorated FastA

Get genome region

Gene region

Get FastA

- Summary Information
- Recent Updates
- Detailed Mapping Data
- Gene Model & Products
- Expression Data

Figura 8. FlyBase agrupa i gestiona tota la informació existent envers *Drosophila* (<http://flybase.org/>)

La informació que se'ns proporciona al principi és, entre d'altres: el nom del gen, diferents nomenclatures segons diferents classificacions i la seva situació citogenètica (posició al cromosoma). A sota trobem tot de desplegable amb informació addicional del gen com poden ser: funció del gen, llista de mutants pel gen concret, fenotip dels mutants, estocs que poden ser adquirits, resum de l'expressió espai-temporal del gen, entre d'altres.

Un dels punts més útils és que podem obtenir la seqüència del gen només clicant a la finestra gene region, la qual ens dona diferents opcions segons el que més ens convingui en un moment donat.

```
>FBgn0000108 type=gene; loc=X:424503..473077; ID=FBgn0000108;
GTGGACTCGCAGGATTGCAGGCAACGAGACCACTCGCAGTCGTTTGTGAG
CGTTCGCAGCGCCAGGTATAGCGTACAGCCAGGGCTCCAAAACTCAGCG
CTTTAGGGGCTTCTTCGGGCCACCCCATCTGACCACTCCCCGACAGCTTG
GGAAGGCCAGGGGCTGCTGGCCAGTGGCTCTTGTCGTTCTCCCGCTCGGG
CGGAGAGGTGGTGGCCGAGGAGCCACAAGCACAAAACCAGAGACACACAT
TGAGAGACCGTCAAATTTAACCACAAACAAGCTCAATACTTTTTTTTGCTG
TTCAAGTGCTAAATAGTGCTAAAAAAGAAACCAACAACAAAACCATAG
AGAAACATCCAAAACAAAGTGATACAAGTTTCGGAAGAAAAAGCGAAGCC
GATGCCAATAGTGGATTGTGATGCCAACTTAGCTGGGGGACAATAAGCA
GCGCACCTGCGCAGAATCAGTGAGAAAGGGGTTCGGAAGTGCAGCAGAA
CCCGACGGATACGTTCCAAGAGTGCGGGAAGGGGTTCGAGAGTGGGTGGA
TTTGCGTGGGAACGCCAAGACAGGAGACAGGAGACATGGACAAGTGACA
TGGGACGTGGAACCCGACGACTGCAGCTGACAACCTTTCCAGGCGCAGAA
CGGCGGCCATAGTGCCACTCATATTTCCGTTTCGGGGAAGTACAATCTC
AGGACCCCGAGAACCAGCGAGTGGGTATGACAGGACAGATAGCAGCGAGT
```

Figura 9. La seqüència del gen buscat (FlyBase)

Si fem una ullada a les diferents llengüetes que se'ns mostren podrem trobar informació interessant per treballar amb el gen. Per exemple, si anem a Gene Model & Products veurem els diferents transcritps que pot donar el gen (per exemple, per splicing alternatiu.)

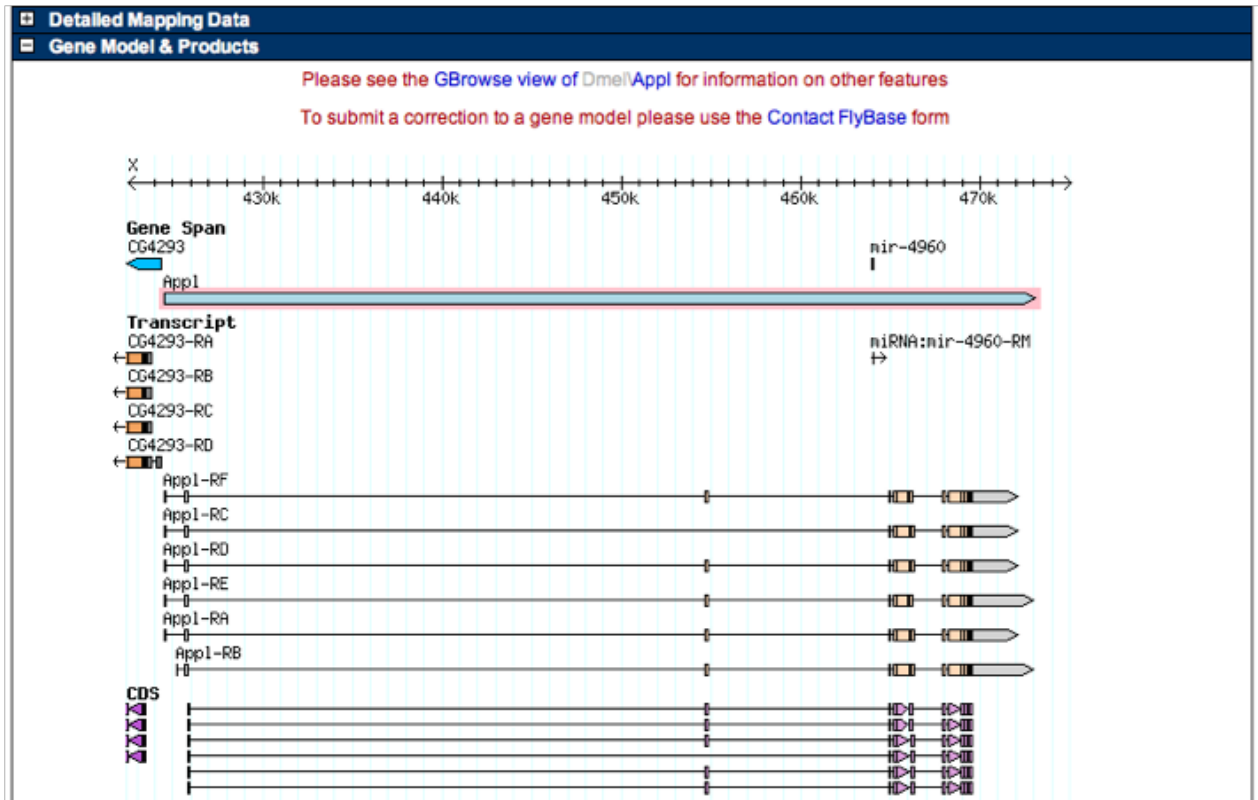


Figura 9. Gene Model & Product (FlyBase)

En concret el gen *appl*, pot donar 6 mRNA'S i 6 proteïnes diferents. També podem veure quan i on s'expressa el gen *appl* si cliquem a la llengüeta expression data. Per exemple, el patró espacial del gen *appl* és el següent:

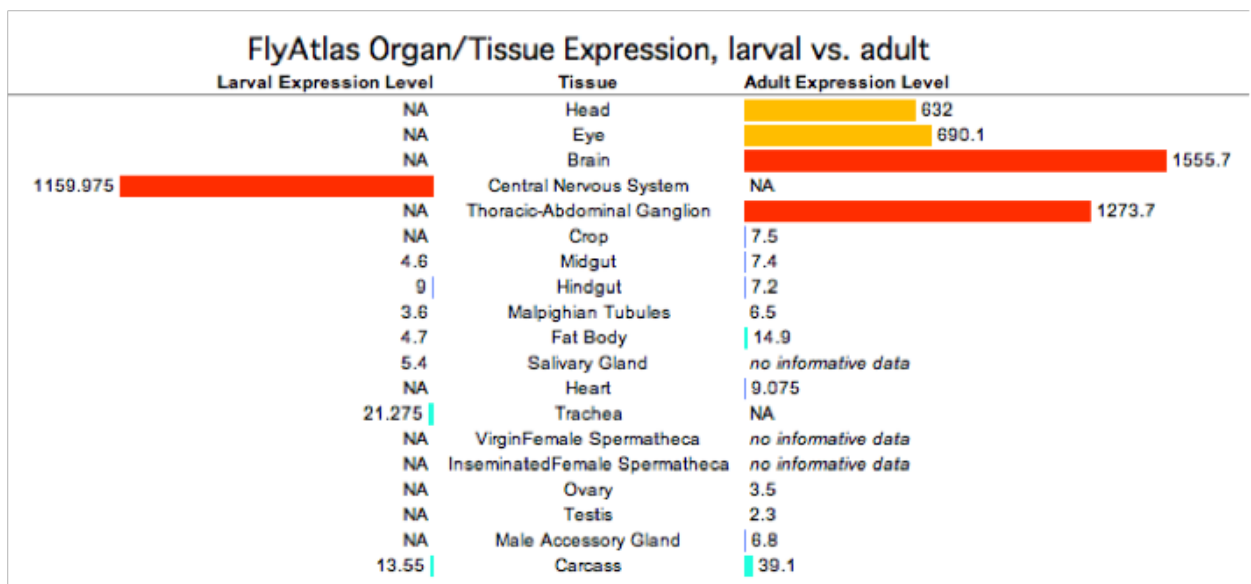


Figura 10. El patró espacial del gen *appl* (FlyBase)

Com podem veure el gen *appl* s'expressa bàsicament al teixit nerviós de *Drosophila* (com passa també en humans, en el cas de *app*). També podem veure en quins processos està implicat el gen clicant a Gene Ontology.

Gene Ontology: Function, Process & Cellular Component (10 unique terms)		
Terms Based on Experimental Evidence (8 terms)		
Molecular Function		
CV term	Evidence	References
protein binding	inferred from physical interaction with <i>Aplip1</i>	(<i>Taru et al., 2002</i>)
	inferred from physical interaction with <i>Fas2</i>	(<i>Ashley et al., 2005</i>)
Biological Process		
CV term	Evidence	References
long-term memory	inferred from direct assay	(<i>Goguel et al., 2011</i>)
neuron projection morphogenesis	inferred from mutant phenotype	(<i>Leyssen et al., 2005</i>)
peripheral nervous system development	inferred from mutant phenotype	(<i>Merdes et al., 2004</i>)
response to axon injury	inferred from mutant phenotype	(<i>Leyssen et al., 2005</i>)
synapse organization	inferred from mutant phenotype	(<i>Ashley et al., 2005</i>)
Cellular Component		
CV term	Evidence	References
extracellular region	inferred from direct assay	(<i>Luo et al., 1990</i>)
plasma membrane	inferred from direct assay	(<i>Luo et al., 1990</i>)

Figura 11. Processos en els quals està implicat el gen *appl* - Gene Ontology (FlyBase)

Així doncs Flybase ens dona tota la informació referida al gen de *Drosophila*. Però, de sobte us ve una idea al cap: com són de semblants les proteïnes de *Drosophila* i humana? Doncs anem a veure-ho.

Anem un altre cop a la pàgina principal de l'NCBI i tornem a cercar beta amyloid protein precursor cliquem a Gene i al gen de *Drosophila*. Veurem una llengüeta que es diu Homology.

Appl beta amyloid protein precursor-like [*Drosophila melanogaster*]
Gene ID: 31002, updated on 6-Nov-2011

Summary

Genomic context

Genomic regions, transcripts, and products

Bibliography

Interactions

General gene information

Homology

Homologs of the Appl gene: The Appl gene is conserved in human, chimpanzee, dog, cow, mouse, rat, chicken, zebrafish, mosquito, and C.elegans.

Figura 12. Precursor de la proteïna Beta amyloide (www.ncbi.nlm.nih.gov)

En aquesta opció veurem totes les espècies que tenen el gen APP conservat en el seu genoma. Si hi cliquem podem veure la llista dels gens i les proteïnes homòlogues. També ens presenta els dominis proteics funcionals conservats.

Genes	Proteins
<i>Genes identified as putative homologs of one another during the construction of HomoloGene.</i>	<i>Proteins used in sequence comparisons and their conserved domain architectures.</i>
APP, <i>H.sapiens</i> amyloid beta (A4) precursor protein	NP_958817.1 695 aa
APP, <i>P.troglodytes</i> amyloid beta (A4) precursor protein	NP_001013036.1 770 aa
APP, <i>C.lupus</i> amyloid beta (A4) precursor protein	NP_001006601.1 770 aa
APP, <i>B.taurus</i> amyloid beta (A4) precursor protein	NP_001070264.1 695 aa
App, <i>M.musculus</i> amyloid beta (A4) precursor protein	NP_031497.2 695 aa
App, <i>R.norvegicus</i> amyloid beta (A4) precursor protein	NP_062161.1 770 aa
APP, <i>G.gallus</i> amyloid beta (A4) precursor protein	NP_989639.1 751 aa
appa, <i>D.erio</i> amyloid beta (A4) precursor protein a	NP_571639.1 738 aa
Appl, <i>D.melanogaster</i> beta amyloid protein precursor-like	NP_476626.2 887 aa
AgaP_AGAP002790, <i>A.gambiae</i> AGAP002790-PA	XP_312126.4 877 aa
apl-1, <i>C.elegans</i> Amyloid Precursor-Like	NP_508871.1 684 aa

Figura 13. Els gens i les proteïnes homòlogues (www.ncbi.nlm.nih.gov)

Per últim, hi ha una funció que s'anomena Protein Alignment. L'alineament de proteïnes o de gens ens permet veure les similituds entre dos o més seqüències de nucleòtids o proteïnes mitjançant un algoritme anomenat BLAST.

Protein Alignments

Protein multiple alignment, pairwise similarity scores and evolutionary distances.

[Show Multiple Alignment](#)

[Show Pairwise Alignment Scores](#)

Pairwise alignments generated using BLAST

Regenerate Alignments

NP_958817.1 (H.sapiens)

NP_476626.2 (D.melanogaster)

Figura 14. Alineament de proteïnes (www.ncbi.nlm.nih.gov)

Si escollim l'opció d'alinear les seqüències proteiques d'Humà i *Drosophila*, ens donarà el següent resultat:

Descriptions

Sequences producing significant alignments:

Accession	Description	Max score	Total score	Query coverage	E-value
NP_476626.2	beta amyloid protein precursor-like [Drosophila melanogaster]	134	296	54%	2e-35

Alignments

>ref|NP_476626.2| beta amyloid protein precursor-like [Drosophila melanogaster]
 >sp|P1455.2|beta amyloid protein precursor-like [Drosophila melanogaster]
 >gi|AAD55414.1|AF181628.1 Appl [Drosophila melanogaster]
 >gi|AAF45520.2| beta amyloid protein precursor-like [Drosophila melanogaster]
 >gi|AC184373.1| Appl-PA [synthetic construct]
 Length=887

Sort alignments for this subject sequence by:
 E value Score Percent identity Query_start_position Subject_start_position

Score = 134 bits (337), Expect = 2e-35, Method: Compositional matrix adjust.
 Identities = 65/167 (39%), Positives = 90/167 (54%), Gaps = 10/167 (6%)

Query	31	EPQIAFCGRINMHN---	VQNGKMSDFSGTKT---	CIDTKEGILQTCQEVTFELQITN	84
Sbjct	33	EPQIAVLCAGQIYQNPQLSEGRNVTDLSKKTGFTCLNKMMLDYCKKATPHRDTN	92		
Query	85	VVEANQPVVTIQRCKNKR---	RQCKTHPHFVTPYRCLVGEFVSALLVPDCKFLQERM	141	
Sbjct	93	IVESHYQKIGONCRQALNAARCKGSHRWIKPRCL-GPFGDALLVPEGLFDHINA	151		
Query	142	DVCETHLWHTVAKETCEKSTNLDYGMLLPGIDKFRQVEFVCCP	188		
Sbjct	152	SRCHPFFVKKNGTGAANACQERGHQHSFAHLLPGISVTSQVEFVCCP	198		

Figura 15. Alineament de les seqüències proteiques d'Humà i *Drosophila* (www.ncbi.nlm.nih.gov)

A dalt tenim el resum de l'alineament, en el qual el Query Coverage que vindria a ser la semblança total és d'un 54% (és a dir, en un 54%, aquestes proteïnes són semblants). A sota podem veure l'alineament de les dues seqüències d'aminoàcids. Quan s'alineen dues seqüències proteiques pot haver-hi 3 possibilitats per una posició determinada: que els aminoàcids no siguin corresponents, que els aminoàcids no siguin iguals però s'assemblin en estructura (positives) o que els aminoàcids siguin idèntics (identities). Si el BLAST veu que hi ha trossos de seqüències que no pot alinear determinarà que aquell tros és un gap (o forat) que s'ha perdut en una de les dues seqüències. Els paràmetres que utilitza el BLAST per afegir gaps són modificables i afectaran al resultat final de l'alineament.

Finalment, només ensenyar un últim programa, l'String. String és un programa que ens permet observar les interaccions que la nostra proteïna d'interès estableix amb altres proteïnes.

STRING: functional protein association networks

Home · Download · Help/Info

STRING - Known and Predicted Protein-Protein Interactions

search by name search by protein sequence multiple names multiple sequences

protein name: (examples: #1 #2 #3)
 appl

(STRING understands a variety of protein names and accessions; you can also try a [protein entry](#))

organism:
 auto-detect

interactors wanted:
 COGs Proteins

Reset GO!

please enter your protein of interest...

What it does ...

STRING is a database of known and predicted protein interactions. The interactions include direct (physical) and indirect (functional) associations; they are derived from four sources:

- Genomic Context
- High-throughput Experiments
- (Conserved) Coexpression
- Previous Knowledge

STRING quantitatively integrates interaction data from these sources for a large number of organisms, and transfers information between these organisms where applicable. The database currently covers 5214234 proteins from 1133 organisms.

Figura 16. String. Una base de dades d'interaccions proteiques. (http://string-db.org/)

Aquest programa és interessant degut a que visualment ens mostra que una sola proteïna interacciona amb molts altres components i que els sistemes biològics són més complexos del que nosaltres pensem. Per veure un exemple concret, introduïm la nostra proteïna Appl a protein name i GO! Ens sortirà un requadre confirmant que és una proteïna de *Drosophila*. Cliquem continue. Ens sortirà una finestra com la següent:

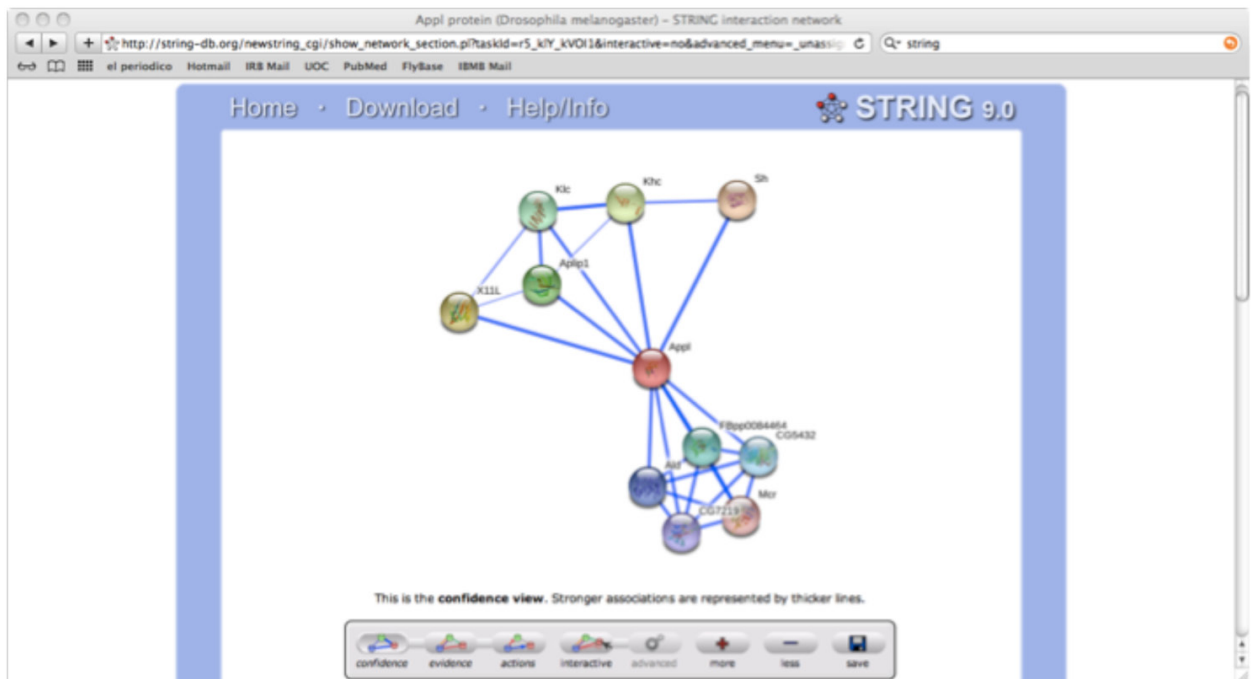


Figura 17. String ens mostra les diferents interaccions de la nostra proteïna d'interès. (<http://string-db.org/>)

El diagrama ens mostra d'una forma simplificada les diferents interaccions que estableix la nostra proteïna amb altres. I ens dona d'una forma visualment senzilla la idea que les xarxes biològiques són molt complexes i que els models antics on cada proteïna tenia una funció han quedat obsolets.

Com a última curiositat, senyalar que si cliquem en qualsevol de les proteïnes se'ns mostrarà la seva estructura tridimensional amb estructures recognoscibles com l'hèlix alfa o el full beta.

Amb el resultat de STRING acabem aquí aquest exercici havent après a cercar informació rigorosa d'un tema científic, trobar articles científics, trobar informació de gens humans i de *Drosophila*, fer alineaments i veure bases de dades d'interaccions proteiques.

Animeu-vos a buscar informació sobre altres malalties o processos que vosaltres conegueu i veureu com d'útil que resulta *Drosophila* en el camp de la biomedicina.

Recursos a la xarxa

NCBI

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Web del Nacional Center of Biotechnology Information. És el web que engloba tota la informació relacionada amb aspectes biològics o biomèdics. Té enllaços a molts altres recursos, com ara Pubmed.

Pubmed

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Base de dades bibliogràfica de tota la comunitat científica. Trobareu articles de qualsevol tema, no tan sols de biologia i biomedicina, sinó també física i química entre d'altres.

Flybase

<http://flybase.org/>

FlyBase és la pàgina web per excel·lència dels investigadors que treballen amb *Drosophila*, on podreu trobar moltíssima i variada informació relacionada amb la mosca del vinagre com ara stocks, gens, mutants, investigadors, publicacions i molt més.

Fruitfly

<http://www.fruitfly.org/>

A FruitFly hi podreu trobar informació del genoma de *Drosophila*, inclosos mapes, seqüències i un gran nombre de projectes de mutagènesi. Actualment conegut com "Berkeley Fly Database", integra informació del genoma amb l'Enciclopèdia de la *Drosophila*.

Interactively

<http://www.sdbonline.org/fly/aimain/2stages.htm>

Interactively es pot considerar l'enciclopèdia de la *Drosophila*, on es pot trobar informació sobre gens i processos que tenen lloc en el desenvolupament. Conté l'Atlas del Desenvolupament de la *Drosophila*: <http://www.sdbonline.org/fly/atlas/00atlas.htm>

Bloomington

<http://flystocks.bio.indiana.edu/>

Bloomington és un dels centres més importants des del qual es poden consultar i comprar stocks de *Drosophila*.

STRING

www.string-db.org

Base de dades d'interaccions proteiques.

IN VIVO

FlyMove

<http://flymove.uni-muenster.de/>

FlyMove és un excel·lent recurs de la xarxa on podreu trobar imatges i animacions del desenvolupament embrionari de la *Drosophila*.

FlyView

<http://flyview.uni-muenster.de/>

FlyView es tracta d'un atlas gràfic d'expressió de gens a totes les etapes del desenvolupament de la *Drosophila*.

MÉS ESPECÍFICS

Flybrain

<http://flybrain.neurobio.arizona.edu/>

En el projecte del FlyBrain s'hi pot trobar informació i imatges del sistema nerviós de la *Drosophila*.

Immunity

http://www.cnrs-gif.fr/cgm/immunity/drosophila-immunity_genes.html

Conté un llistat de gens de *Drosophila* involucrats en la resposta immunològica.

Homophila

<http://superfly.ucsd.edu/homophila/>

Homophila utilitza la base de dades de les seqüències de gens involucrats en malalties humanes del NCBI OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) per tal de determinar si es troben seqüències homòlogues d'aquests gens en la base de dades de seqüències de *Drosophila* (FlyBase).

Cell Staining Simulation Tool - Stain Your Own Cell

<http://www.invitrogen.com/site/us/en/home/support/Research-Tools/Cell-Staining-Tool.html>

Docència

<http://essersmodelics.csic.es/galeria/mosca.html>

En aquest enllaç del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) podem trobar informació didàctica sobre els diferents organismes models que s'utilitzen actualment en investigació, així com la seva història, natura, manipulació, conservació, entrevistes a investigadors i retalls de premsa entre d'altres.

http://www.embl.de/aboutus/communication_outreach/explore/201107_modelorgs/index.html

Una galeria de recursos que inclou imatges i podcasts sobre organismes model en recerca a l'EMBL.

CURIOSITATS

FlyNome

<http://www.flynome.com/>

En aquesta pàgina es pot trobar la història existent darrere d'alguns noms de gens de la *Drosophila*

La ciència és jove

Elisenda Butí, Pablo Barrecheguren, Oscar Martorell,

Delia Ricolo, Núria Samper

Són moltes les procedències, les tasques, les inquietuds i els destins dels joves que es dediquen a la ciència avui en dia. Ens ha semblat interessant introduir un apartat al curs on els monitors puguin explicar la seva trajectòria, què han hagut de fer per arribar fins aquí, quines dificultats han hagut de superar, i alguns consells que poden ser útils per tal de transmetre i orientar als alumnes de les possibilitats que hi ha per dedicar-se a la ciència, posant com a exemple els camins que han seguit cadascun dels monitors.



Elisenda Butí
Estudiant de doctorat

Em dic Elisenda Butí, tinc 28 anys i sóc de Vilanova i la Geltrú. Des del principi vaig tenir clar que volia estudiar Biologia i, un cop cursant la carrera a la UB, vaig decidir no seguir un dels itineraris marcats, que aleshores eren Biologia Sanitària, Biologia de Sistemes o Biotecnologia, sinó que vaig optar per seguir un itinerari lliure que em permetés dirigir millor el meu currículum. La Biologia del Desenvolupament em va encuriosir des del principi, així que vaig estudiar la possibilitat de fer una estada en un laboratori que treballés en aquest camp, i ho vaig aconseguir gràcies a una beca Erasmus, a París. Va ser allà on vaig tenir el primer contacte amb les mosques, més enllà de les pràctiques de Genètica a la facultat. Després de llicenciar-me vaig buscar beques i en vaig aconseguir una del ministeri vinculada a un projecte d'un laboratori del IBMB. Des d'aleshores estic fent el doctorat estudiant alguns dels mecanismes de senyalització cel·lular i morfogènesi de *Drosophila melanogaster*. Paral·lelament, he anat compaginant la feina al laboratori amb col·laboracions en programes de divulgació científica, passant pel CosmoCaixa i al mateix Parc Científic, coordinant i participant en diverses activitats amb nens de primària, secundària i professorat.



Pablo Barrecheguren
Estudiant de doctorat

Nací en Zaragoza donde también empecé a estudiar la carrera de Química pese a sacar un tres en el examen de Química de la Selectividad. Tres años después me especialicé en la rama de Bioquímica y sin grandes notas me licencié como Bioquímico tras los cinco años de la licenciatura. Como nunca destacué con mis notas, durante la carrera lo compensé haciendo prácticas en laboratorios y mientras acaba la carrera escribí a varios profesores en el extranjero ofreciéndome para hacer prácticas durante el verano. Uno de esos profesores me aceptó para hacer unas prácticas de verano en su laboratorio de Cambridge (UK), donde acabé trabajando todo un año. Gracias a esa experiencia de trabajo me aceptaron en el programa de becas de La Caixa para hacer el doctorado en el IRB Barcelona.



Oscar Martorell
Estudiant de doctorat

Em dic Òscar Martorell i sóc un estudiant de doctorat. Amb la ment distreta i sempre preguntant-me el perquè de tot plegat vaig decidir estudiar biologia pensant que em podria donar un resposta amplia a molts dels meus perquè. Així va ser i a l'acabar la carrera vaig pensar com seria això de poder contestar tu mateix els teus propis dubtes. La recerca és dura però alhora agraïda i en gran mesura m'ha fet madurar. Tot i això, amb el temps he descobert que la meva passió és transmetre el coneixement científic a la societat en general. Per mi, veure la cara d'una persona que està a punt de preguntar, no té preu. Possiblement un museu de divulgació científica podria ser el meu destí a mig termini. Només un últim comentari: La ciència té molts àmbits, no la descarteu abans de temps!



Delia Ricolo
Estudiant de doctorat

Me llamo Delia y actualmente investigo con *Drosophila*. Todo el mundo piensa que solo los estudiantes que desde el principio son muy buenos, llegan a hacer investigación. Pues yo durante la escuela y el bachillerado siempre fui una estudiante muy mala! Solo la biología me atraía pero tampoco en esta materia iba bien. No tenía ganas de estudiar! Cuando decidí apuntarme a la universidad mis padres no estaban muy de acuerdo en que estudiara ciencias pero me dejaron intentarlo. La curiosidad y la fascinación por la biología me ayudaron a aprender a estudiar y así me gradué con buenas notas! Ah, se me olvidaba! Soy italiana y no soy la única extranjera en mi laboratorio. De hecho mas de la mitad de los estudiantes también lo son. La movilidad entre países de los estudiantes es un aspecto muy típico de la ciencia. La ciencia es muy internacional!



Núria Samper
Ajudant a la
investigació

Sóc la Núria Samper Mariano, nascuda a Sant Carles de la Ràpita mesos després del cop d'Estat. De petita volia ser mestra, uns anys després deia que de gran volia ser com l'Isaac Isamov; bioquímica i escriptora (per aquest ordre). M'agradaven les matemàtiques i els tallers literaris, així que no va ser fàcil decidir per lletres o ciències. Crec que la vaig encertar, tant que a l'acabar Biologia (especialitat sanitària) vaig continuar estudiant fent la carrera de Bioquímica. Com gran part dels estudiants que acaben no tenia clar que és el que volia "ser de gran", així que em vaig decidir a començar a fer pràctiques a un laboratori on es treballava amb *Arabidopsis thaliana*. Vaig estar uns mesos treballant sense remuneració fins que em van fer el meu primer contracte com a tècnic. Dos anys després vaig canviar l'*Arabidopsis* per la *Drosophila*, igualment com a tècnic. En algun moment, potser si que m'he plantejat fer un Doctorat, però m'agrada el que faig. Sóc la mà dreta del meu cap, m'encarrego del bon funcionament del laboratori, de fer comandes, tenir-ho sempre tot a punt, tinc els meus propis projectes i fins i tot publicacions! Totes les peces són claus dins l'engranatge d'un laboratori, fins i tot la més petita, només es tracta que disfrutis amb el que fas.

Annexos

1. Vocabulari
2. El desarrollo embrionario de *Drosophila melanogaster*, Sofía Araujo, Investigadora Asociada, IRB Barcelona
3. “*Drosophila melanogaster* com a organisme model: Una font d’informació en recerca biomèdica” Florenci Serras i Jordi Casanova. Treballs de la SCB. Vol. 62 (2011)
4. Biología: cuestión de forma. La morfogenesis rastrea las claves de la enfermedad. Jordi Casanova i Marco Milán. El Mundo (Cultural), 6 Juny 2008, pp. 48-49
5. Descifrar los misterios de los seres vivos. Jordi Casanova i Marco Milán. El País (Salud), 8 Novembre 2008, pp. 6-7
6. Cayetano González: “*Drosophila* ha dado grandes hitos a la historia de la biología”. Javier López Rejas. El Mundo (Cultural), 2 Octubre 2009, pp. 48-49
7. Notícies IRB Barcelona
 - Generen una mosca per estudiar al detall com una cèl·lula normal es transforma en tumoral 29 novembre 2012
 - Més dades sobre la formació de xarxes biològiques. 5 Juliol 2011
 - Com es controlen les vies de transport a l’interior de les cèl·lules? 31 Maig 2010
 - Sobre ales, compartiments i relacions desconegudes. 28 Juliol 2011
 - La memòria genètica i la proliferació cel·lular contribueixen a la formació d’òrgans. 13 Juliol 2011
 - Alguns tumors cerebrals imiten els programes genètics de les cèl·lules germinals. 23 Decembre 2010

Vocabulari

Alineament de seqüències: Forma de representar i comparar dues o més seqüències (d'ADN, ARN o aminoàcids) per veure les zones de similitud, que podrien posar de rellevància relacions funcionals o evolutives entre els gens o proteïnes alineades.

BLAST (Basic Local Alignment Search Tool): Programa informàtic d'alineament de seqüències. És capaç de comparar una seqüència problema amb una gran quantitat de seqüències que es trobin a una base de dades o comparar seqüències entre si.

BSA (Bovine Serum Albumin): És una proteïna d'albúmina del sèrum boví que té moltes aplicacions com per exemple servir de nutrient a cèl·lules i cultius bacterians, estabilitzar alguns enzims durant la digestió de l'ADN, i en immunohistoquímica, la d'actuar com a agent bloquejant. És molt utilitzada gràcies a l'acció innòcua a la majoria de reaccions bioquímiques i a la seva fàcil i econòmica obtenció.

Còrion: Es tracta de la part més externa de la matriu extracel·lular que embolcalla i protegeix l'òcit i l'embrió de factors externs fins a la seva eclosió.

Digoxigenina (DIG): Esteroid que es troba a flors i fulles de les plantes del gènere Digitalis. És un marcador immunohistoquímic per hibridacions *in situ*.

Fluorocrom: Un fluorocrom o fluoròfor, per analogia amb els cromòfors, és un component d'una molècula que fa que aquesta sigui fluorescent. És un grup funcional de la molècula que absorbirà energia d'una longitud d'ona específica i la tornarà a emetre en una altra determinada de major longitud d'ona (és a dir, amb menor energia). La quantitat d'energia emesa i la seva longitud d'ona depenen tant del propi fluorocrom com del seu ambient químic.

Fluoromount: Medi de muntatge aquós que s'utilitza per cobrir teixits que han estat tenyits amb colorants fluorescents i que ajuda a mantenir la fluorescència dels mateixos.

Formaldehid: Component orgànic amb fórmula CH_2O . El formaldehid s'utilitza com a fixador de cèl·lules o teixits per microscopia i histologia.

Fosfatasa alcalina: És el tampó de la reacció de la hibridació *in situ* el qual conté: aigua, NaCl, MgCl_2 , Tris, Tween.

Gens homòlegs: dos o més gens d'espècies diferents que comparteixen part de la seqüència i tenen funcions similars. Normalment els gens homòlegs provenen d'un ancestre comú. S'utilitza l'alineament de seqüències per determinar-los.

Glicerol: Trialcohol component d'olis, greixos i altres lípids, on és present esterificat amb àcids grassos. En alguns casos s'utilitza com a medi de muntatge.

Membrana vitel·lina: Es tracta de la matriu extracel·lular especial que embolcalla i protegeix l'òcit i l'embrió de factors externs fins a la seva eclosió. És important per varis aspectes com ara la correcta organització del microvil·li o la unió entre diferents components de la membrana per assegurar la seva insolubilitat.

Microvil·li: Conjunt d'evaginacions, en forma de dit, de la membrana cel·lular d'algunes cèl·lules, que serveix, per exemple, per augmentar la superfície cel·lular.

NBT (Nitro blue tetrazolium chloride) i BCIP (5-bromo-4-cloro-3-indolyl phosphate): Són enzims comercials. La fosfatasa alcalina desfosforil·la el BCIP donant un producte d'oxidació de color blau fosc. El NBT serveix com a oxidant i quan es redueix apareix un precipitat blau fosc, cosa que fa que s'intensifiqui el color.

PBS buffer (Phosphate Buffered Saline): Solució tamponadora aquosa i salina que conté clorur de sodi, fosfat de sodi, i en alguns casos clorur potassi i fosfat potassi. Com a tota solució tamponadora ajuda a mantenir constant el pH del medi.

Stock: Població genèticament estable d'individus.

Tween: Detergent no-iònic.

El desarrollo embrionario de *Drosophila melanogaster*



Sofia Araújo,
Investigadora Asociada
IRB Barcelona

El desarrollo embrionario de *Drosophila* y el desarrollo humano son procesos homólogos. Ambos utilizan genes estrechamente relacionados que están implicados en redes de regulación muy conservadas. A diferencia de los seres humanos, *Drosophila* está sujeta a la manipulación genética fácil y su desarrollo es mucho más rápido. Como resultado, la mayor parte de lo que sabemos sobre las bases moleculares del desarrollo animal proviene de estudios de sistemas modelo como *Drosophila*.

El calendario de desarrollo de *Drosophila*, de huevo a adulto, se resume en la figura 1. El período de desarrollo embrionario comienza en la fertilización y dura aproximadamente un día, al final del cual el embrión sale de la cáscara del huevo para convertirse en larva. La larva pasa por tres etapas o estadios, separados por mudas en las que se despoja de su cutícula y establece una más grande. Al final del tercer estadio se convierte en capullo. Dentro del capullo, una remodelación radical del cuerpo se lleva a cabo durante la metamorfosis. A una temperatura de 25 C, unos 10 días después de la fecundación, una mosca adulta emerge del capullo.

La mosca adulta tiene una cabeza, con boca, ojos y antenas, seguido por tres segmentos torácicos (numerados de T1 a T3), y ocho o nueve segmentos abdominales (numerados de A1 a A9) (figura 2). Cada segmento, aunque diferente de los demás, está construido de acuerdo con un plan similar. El segmento T1, por ejemplo, tiene un par de piernas, T2 un par de piernas además de un par de alas, y T3 un par de piernas además de un par de halterios (pequeños balanceadores importante para el vuelo.) Este patrón casi repetitivo de segmentación se

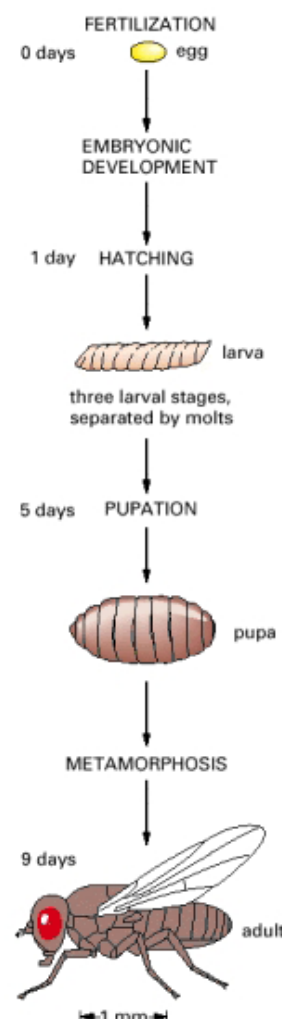


Figura 1. ciclo de vida de *Drosophila melanogaster*. (Copyright 2002 from *Molecular Biology of the Cell* by Bruce Alberts et al. Reproduced by permission of Garland Science/Taylor & Francis, Inc.)

desarrolla en el embrión durante las primeras horas después de la fertilización, pero es más evidente en las larvas, donde los segmentos parecen más similares que en el adulto. En el embrión se puede observar que los rudimentos de la cabeza, o por lo menos, las partes de la futura boca de un adulto,

también son segmentadas. En los dos extremos de los animales, sin embargo, hay estructuras terminales altamente especializadas que no son derivados de forma segmentaria.

Hay 17 etapas distintas en el desarrollo embrionario de *Drosophila* (figura 3). Desde de la fusión pronu-

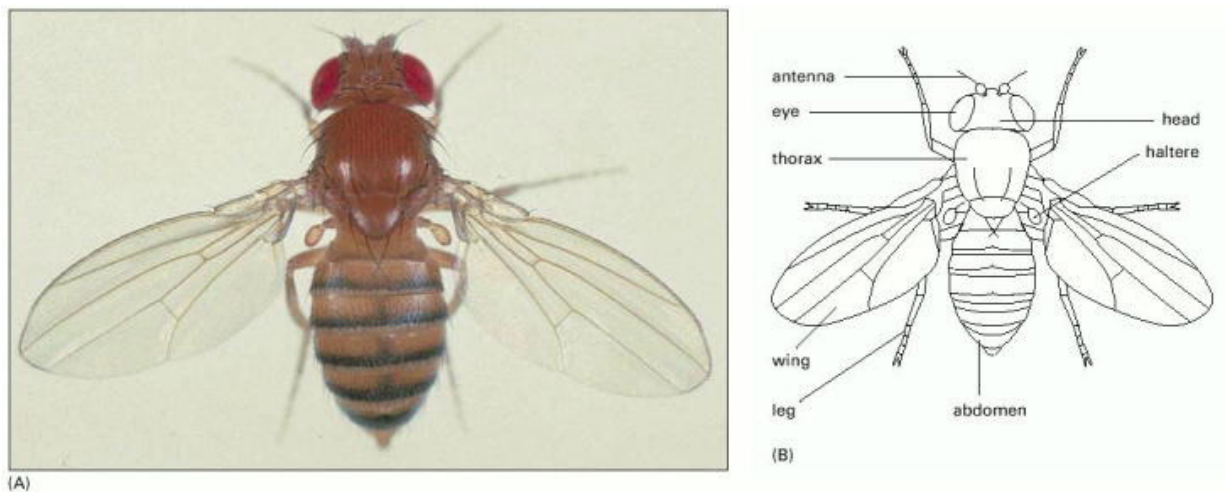


Figura 2. La mosca adulta (Copyright 2002 from *Molecular Biology of the Cell* by Bruce Alberts et al. Reproduced by permission of Garland Science/Taylor & Francis, Inc.)

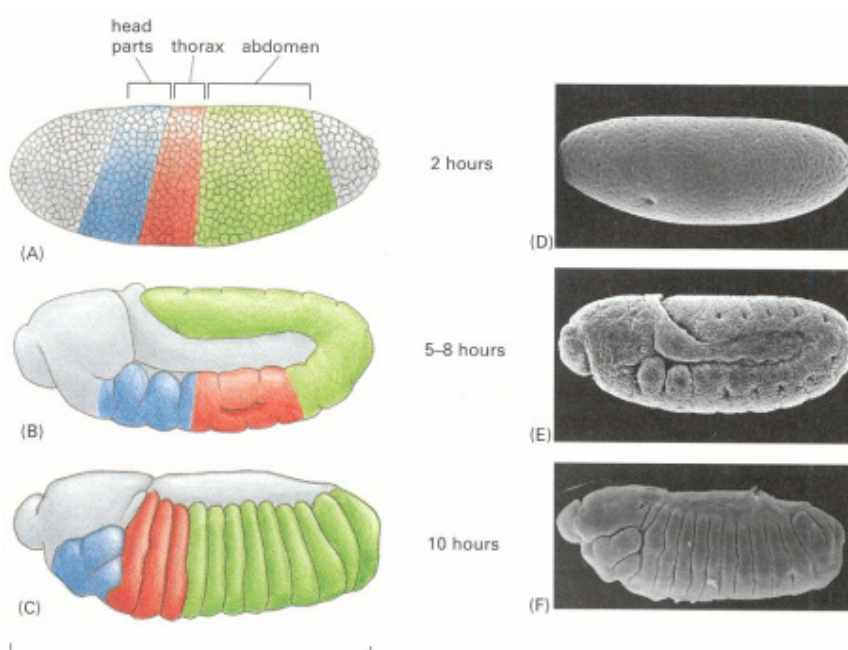


Figura 3. Etapas del desarrollo embrionario (Copyright 2002 from *Molecular Biology of the Cell* by Bruce Alberts et al. Reproduced by permission of Garland Science/Taylor & Francis, Inc.)

clear durante los primeros minutos después de la fecundación, cuando los dos núcleos del espermatozoide y el óvulo se combinan, hasta el llenado de la tráquea con aire en el último período de la embriogénesis. Durante estas etapas, el embrión se transformará de una masa indefinida de células que se dividen en una criatura formada a punto de nacer y sobrevivir por su cuenta.

Las 17 etapas de desarrollo del embrión de *Drosophila* se pueden agrupar en 3 períodos principales. El primero, de la primera etapa a la cuarta, es principalmente dedicado a la división y multiplicación celular y dura cerca de 3 horas (cerca de 2 semanas en el desarrollo embrionario humano). El segundo, de las etapas cinco a 10 (unas 4 horas, equivalentes a cerca de un mes en desarrollo humano), trata de la formación de las principales características del cuerpo, empezando por el intestino y terminando con la cabeza. El resto de las etapas trata del desarrollo de las estructuras específicas de la larva.

La piel se desarrolla, la cutícula se establece, y se forman los ojos, sistema nervioso y respiratorio.

Durante un período de aproximadamente 24 horas desde la fecundación, el embrión pasa primero por una división celular extensa, lo que genera una masa de células indiferenciadas a partir del núcleo original formado por la fusión del espermatozoide y el óvulo. Una vez que la masa del embrión se forma, las células iniciarán la diferenciación, la formación de los intestinos, las principales divisiones del cuerpo y segmentos, y el inicio del sistema nervioso. Cuando el “modelo” futuro de la larva está en su lugar, los órganos empiezan a funcionar y todos los detalles del cuerpo entran en foco. En las últimas cinco horas de desarrollo, la larva madurará, llenando la tráquea con aire, completando el desarrollo del sistema nervioso y sensorial y preparándose para la eclosión. Antes de terminar el día, una larva completamente desarrollada eclosiona del huevo.

***Drosophila melanogaster* COM A ORGANISME MODEL: UNA FONT D'INFORMACIÓ EN RECERCA BIOMÈDICA**

FLORENCI SERRAS¹ I JORDI CASANOVA²

¹ *Departament de Genètica, Facultat de Biologia, Institut de Biomedicina, Universitat de Barcelona*

² *Institut de Biologia Molecular de Barcelona (CSIC), Institut de Recerca Biomèdica, Barcelona*

Adreça per a la correspondència: Florenci Serras. Departament de Genètica, Facultat de Biologia, Institut de Biomedicina, Universitat de Barcelona. Av. Diagonal, 645. 08028 Barcelona. Adreça electrònica: fserras@ub.edu.

RESUM

Drosophila melanogaster és un exemple d'organisme model des de fa més de cent anys. S'ha utilitzat des d'aleshores com a sistema per investigar alguns dels principis fonamentals de la genètica, la biologia molecular, l'enginyeria genètica, la biologia del desenvolupament i l'evolució. Però en les darreres dècades, *Drosophila* ha esdevingut un element clau com a font d'informació per entendre les bases genètiques en la recerca biomèdica. En aquest article discutirem alguns exemples de l'ús d'aquest organisme model.

Paraules clau: *Drosophila*, desenvolupament, genètica, biomedicina.

***Drosophila melanogaster* AS A MODEL SYSTEM: A SOURCE OF INFORMATION FOR BIOMEDICAL RESEARCH**

SUMMARY

Drosophila melanogaster is an example of model organism since a hundred years ago. It has been used as a model system to investigate the basic principles of genetics, molecular biology, genetic engineering, developmental biology and evolution. But in the last decades, *Drosophila* has become key for the understanding of the genetic basis of diseases in biomedical research. In this article we will discuss some of the relevant features of *Drosophila* as model organism.

Key words: *Drosophila*, development, genetics, biomedicine.

INTRODUCCIÓ

Avui, l'any 2011, la mosca del vinagre, o *Drosophila melanogaster* en la nomenclatura científica, és una eina útil per adreçar pràcticament qualsevol recerca de tipus biomèdic. Aspectes tan variables com les malalties neurodegeneratives, el càncer, la drogoaddicció, les malalties metabòliques o fins i tot els estudis sobre el canvi climàtic són uns exemples en què *Drosophila* ha contribuït al coneixement causal. I no és només la varietat de temes d'estudi el que ha donat rellevància a *Drosophila*, sinó també la seva potència com a eina amb repercussions cada vegada més significatives.

Un organisme model ha de tenir dues propietats. Primer, ha de ser útil perquè les conclusions dels estudis que s'hi fan siguin de rellevància general i, en el cas de la recerca biomèdica en particular, han de tenir implicacions per als humans. I segona, ha de permetre fer estudis i experiments de manera que es combinin la senzillesa amb la potència i sofisticació de les tècniques emprades, en un grau que no seria possible per a aquelles altres espècies per a les quals aquest organismes es vol establir com a model. Aquestes propietats es troben presents en *Drosophila*.

L'elecció d'un organisme com a model pot haver estat en alguns casos fins i tot fortuïta en el seu origen. És l'ús el que acaba decidint o no la utilitat, de vegades per la descoberta d'algunes propietats que no eren conegudes en el moment de la tria. No és sorprenent aleshores que, en un exemple de mecanisme d'autoalimentació, un bon organisme model és aquell del qual se'n sap més i, per tant, com més s'empra més bon model esdevé.

Aquest és clarament el cas de *Drosophila melanogaster*. En aquesta revisió repassarem a grans trets com la història l'ha portat a desenvolupar el paper d'organisme mo-

del alhora que intentarem explicitar alguns exemples que en posin de manifest la utilitat com a model en la recerca biomèdica. També farem un repàs de l'ús de *Drosophila* com a eina en l'ensenyament.

ELS ORÍGENS DE *Drosophila* COM A MODEL

Des del descobriment de les lleis bàsiques de la genètica inferides a partir dels treballs de Gregor Mendel (1822- 1884) en plantes, es va creure convenient la necessitat d'utilitzar un organisme animal en què es pogués experimentar el comportament dels gens. Calia que aquest organisme tingués un cicle vital relativament curt, que es poguessin alterar els gens (mutacions) i analitzar els efectes en la descendència i que fos de fàcil manteniment al laboratori. El biòleg nord-americà Thomas Hunt Morgan (1866-1945) va presentar la *Drosophila* com a model animal per investigar i entendre les bases de l'herència en els animals (Morgan, 1910). De fet, la introducció de *Drosophila* als laboratoris havia estat més aviat per a estudis de morfologia o embriologia però Morgan, a la Universitat de Colúmbia a Nova York, va fer servir aquest organisme com a eina experimental per formular amb tres dels seus estudiants més destacats, A. H. Sturtevant, C. B. Bridges i H. J. Muller, una teoria que revolucionaria la biologia: la teoria cromosòmica de l'herència. El que és més remarcable dels seus estudis és que amb tan sols encreuaments de mosques mutants van arribar a descobrir que els caràcters es troben en els cromosomes i que aquests s'hereten de generació en generació. L'any 1933 T. H. Morgan va rebre el Premi Nobel de Fisiologia o Medicina per «els seus descobriments relacionats amb el paper que tenen els cromosomes en l'herència». Però no tan sols la

teoria cromosòmica de l'herència, sinó que molts dels principis bàsics de la genètica actual, com la naturalesa del gen, la recombinació i segregació meiótica dels cromosomes, el lligament genètic, la mutagenicitat de les radiacions ionitzants, es van descriure a partir d'investigacions fetes en *Drosophila* per l'equip de Morgan entre l'any 1910 i finals dels trenta.

Així doncs, l'ús de la *Drosophila melanogaster* té una història de més de cent anys i, per tant, és la més llarga de qualsevol organisme model. Aquest aspecte és important no solament pel temps que fa que s'usa al laboratori sinó perquè nombrosos centres arreu la utilitzen actualment. És més, en l'era de la tecnologia del DNA recombinant, el paper de la *Drosophila* ha estat crític. Fragments de DNA de *Drosophila* va ser dels primers a ser clonats i caracteritzats, i en estudis capdavanters es van fer correspondre fenotips de l'animal amb lesions moleculars en el genoma. Però un dels impactes més rellevants de l'ús de *Drosophila* en les darreres dècades és que la recerca sobre els mecanismes de control de la senyalització i la proliferació cel·lular han permès descobrir factors que estarien estretament relacionats amb el càncer, les malalties cardiovasculars, o els desordres neurològics o la neurodegeneració i l'envel·liment, entre altres.

EL CICLE VITAL DE *Drosophila*

El cicle vital d'una *Drosophila* inclou la fecundació, l'embrió, els estadis larvaris, la pupa i l'adult (vegeu la figura 1). El període de desenvolupament de *Drosophila melanogaster* varia amb la temperatura, igual que moltes espècies d'animals ectotèrmics. En condicions òptimes, el temps de desenvolupament (des de la fecundació fins a l'adult, o cicle vital complet) a 25 °C és de

nou dies i a 18 °C és de dinou dies. El temps menor de desenvolupament és de set dies i s'assoleix a 28 °C. El temps de desenvolupament augmenta a temperatures més altes (onze dies a 30 °C) per l'estrès tèrmic. A la natura, les femelles ponen uns 400-500 ous, que són de prop de 0,5 mm de llarg, sobre fruites o fongs en descomposició.

El desenvolupament embrionari s'inicia a partir de l'activació de l'ou induïda per la fecundació. El nucli haploide del mascle es fusiona amb el de l'oòcit per donar la composició diploide que caracteritza l'espècie. Durant les primeres dues hores de desenvolupament postfecundació, els nuclis diploides es divideixen, i donen lloc a un embrió amb múltiples nuclis (estadi de blastoderma sincicial). Posteriorment aquests nuclis migren en direcció a la superfície de l'ou, on les membranes cel·lulars els envolten (blastoderma cel·lular). Seguidament s'inicia la gastrulació. Els moviments propis de la gastrulació portaran que els principals òrgans i teixits es disposin ordenadament al lloc que els correspon. En aquest procés es veuen implicats tots els derivats de les fulles blastodèrmiques, com els derivats de l'ectoderma (p. ex., epidermis, derivats de l'epidermis i sistema nerviós), endoderma (p. ex., sistema digestiu), mesoderma (p. ex., musculatura), a més de les cèl·lules mare de la línia germinal. A 25 °C els embrions desclouen a les 22-24 h després de la fecundació i en surten les larves, que creixen al voltant de 4 dies més. Hi ha tres estadis larvaris, L1, L2 i L3, que tenen una durada de 24, 24 i 48 h, respectivament. Les L1 s'alimenten de la superfície del medi i només començaran a excavar caus per ingerir els nutrients quan muden a L2. Després de 24 h en L2, la larva muda de nou per convertir-se en larva L3. Durant el període de L2 i L3 les larves s'alimenten

contínuament. Només al final de L3, les larves entren en un estadi errant, en el qual deixen la font d'aliment i cerquen un indret on inicien la pupació. L'estadi de pupa dura uns cinc dies. Durant aquest temps, la metamorfosi, o canvi de larva a adult, s'es-tà produint. Quan un adult surt de la pupa, tots els òrgans estan completament formats.

Per tancar el cicle, cal esmentar que les femelles es tornen receptives als mascles a les 8-12 h després de l'eclosió de la pupa. A partir d'aquest moment ja poden copular, les femelles pondran ous, i el cicle comença de nou. Els mascles reproduïxen una seqüència de patrons de comportament abans de la còpula. En primer lloc, els mascles s'orienten durant la reproducció d'un ritual de festeig pel qual estenen horitzontalment les seves ales i les fan vibrar amb intensitat. Poc després, el mascle se situa a la part posterior de l'abdomen de la femella per contactar els genitals femenins i iniciar la còpula. La durada mitjana de la còpula és de 30 min, durant els quals els

mascles transfereixen uns quants centenars d'espermatozoides a la femella. Les femelles emmagatzemen l'esperma en un recipient tubular i en dues espermateques. Els ous són fecundats al seu pas per l'oviducte, i són conduïts fins a dipositar-se sobre alguna font d'aliment. Per a més informació vegeu Ashburner *et al.*, 2005.

***Drosophila* I LA RECERCA BIOMÈDICA**

Avui sabem que la gran majoria de les malalties humanes tenen un component genètic. No obstant això, malgrat que les mutacions en gens específics s'associen a certes malalties, en molts casos l'etiologia és poc coneguda. Un organisme relativament simple com *Drosophila*, en què es poden aplicar tècniques genètiques, cel·lulars o moleculars, ha esdevingut una eina per analitzar el funcionament dels productes genètics en condicions normals i en condicions patològiques en un entorn cel·lular força semblant al dels humans.

Però com es pot utilitzar un organisme que és tan diferent dels humans per entendre malalties que ens afecten? Un aspecte clau, que va marcar un abans i un després, va ser la seqüenciació del genoma de *Drosophila* (Adams *et al.*, 2000) i la del genoma humà (Venter *et al.*, 2001). Aquestes dades han permès establir que la gran majoria dels gens de *Drosophila* són homòlegs a gens humans. I per tant, podem tenir informació útil de l'acció d'aquests gens humans mitjançant l'estudi dels seus homòlegs en *Drosophila*. I fer-ho en un entorn cel·lular i tissular que, malgrat les diferències, té prou semblances per permetre treure conclusions aplicables als mamífers i en concret als humans. Les seqüències dels genomes són de domini públic i els investigadors hi poden accedir fàcilment i establir

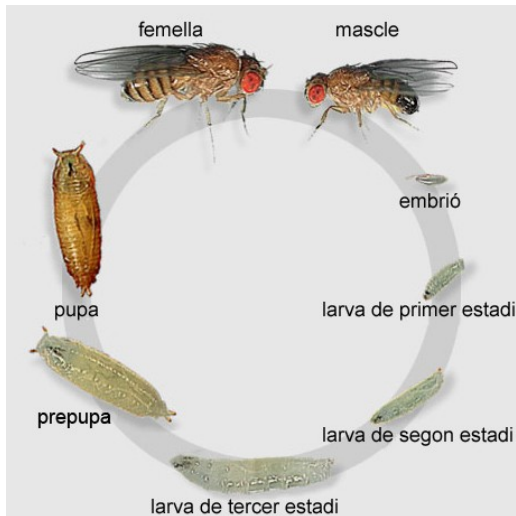


FIGURA 1 Cicle vital de *Drosophila melanogaster* (Imatge de FlyMove).

les correspondències entre els gens dels organismes model i els gens involucrats en els mecanismes de les malalties humanes (Reiter *et al.*, 2001). A partir d'aquí es pot manipular en *Drosophila* el funcionament d'un gen homòleg al d'un gen humà relacionat amb una determinada malaltia i analitzar com el funcionament d'aquest gen afecta la fisiologia cel·lular en condicions normals i patològiques. En concret un disseny experimental canònic i força utilitzat actualment arreu seria: a) cercar un gen d'interès que es vegi alterat en una malaltia humana, b) cercar-ne l'homòleg en *Drosophila*, c) generar mosques mutants per a aquest gen utilitzant tècniques d'enginyeria genètica, d) estudiar-ne els defectes a escala cel·lular i molecular i e) veure en mamífers (p. ex., ratolins) si l'alteració descrita en *Drosophila* també s'hi dona. Aquest tipus de disseny permet esbrinar les causes de la malaltia i, per tant, dissenyar fàrmacs específics o teràpies concretes que puguin pal·liar la funció alterada d'un gen.

A continuació presentem alguns exemples de l'ús de *Drosophila* en estudis biomèdics, començant per alguns en l'àmbit del que es considera recerca de tipus més bàsic fins a d'altres ja més clarament orientats a possibles aplicacions pràctiques.

Desenvolupament embrionari i malformacions congènites

Quin va ser el detonant per pensar que es podien utilitzar mosques per entendre l'acció gènica en les malalties humanes? Ed Lewis (1918-2004), Premi Nobel el 1995, va descobrir i analitzar alguns dels gens més rellevants que estan implicats en el desenvolupament del patró corporal de *Drosophila*. En concret, gens que s'encarreguen de l'organització i disseny de les diferents parts de l'individu. Els primers que va tro-

bar són el gens del complex *Bithorax*, un conjunt de gens que donen a diverses parts o segments del cos les instruccions del programa de desenvolupament que han de seguir (Garcia-Bellido i Lewis, 1976; Lewis, 1978). Si un d'aquests gens no funciona correctament en el segment que li pertoca, aquest segment produirà components que corresponen a un altre segment. Per exemple, mutacions en el gen *Ultrabithorax* originaven mosques amb un parell d'ales extra perquè el tercer segment toràctic, un segment que no té ales, es transforma en un nou segon segment toràctic, que és el que té ales. D'aquesta manera obtenim una mosca que en lloc de tenir un segon i un tercer segment toràctics té dos segons segments toràctics, i per tant dos parells d'ales. Aquest tipus de transformacions són anomenades *transformacions homeòtiques*. És important recalcar que les transformacions homeòtiques no produeixen estructures anòmales o estranyes; són estructures perfectament normals però que apareixen en un lloc que no és el seu, en substitució d'aquelles estructures que normalment hi haurien de ser.

Les transformacions homeòtiques es deuen bàsicament a mutacions en gens dels complexos *Bithorax* i *Antennapedia*. Els gens d'aquests complexos s'expressen en un patró altament ordenat, des de la part més anterior del cos, on es formarà el cap, fins a la més posterior o abdominal. És a dir, l'organització anteroposterior d'aquests gens controla l'organització anteroposterior del cos de l'animal (cap, segments toràctics, segments abdominals). Aquests gens, anomenats gens *Hox*, contenen una seqüència que codifica un domini d'unió al DNA, l'*homeobox* (McGinnis *et al.*, 1984; Scott i Weiner, 1984). D'aquesta manera, els productes dels gens *Hox* poden regular la transcripció d'altres gens específics que són els que acaben executant les funcions

que donen a cada segment les seves característiques pròpies i diferencials. Doncs bé, s'ha vist que en mamífers, inclosos els humans, els homòlegs dels mateixos gens també s'expressen en una distribució anteroposterior com ho fan en les mosques (Krumlauf, 1992; Gellon i McGinnis, 1998; Alexander *et al.*, 2009). Així, gens que en la mosca són responsables del desenvolupament de les parts més posteriors del cos també s'expressen i són responsables de desenvolupar les parts més posteriors del cos en els humans, i aquells que s'expressen en la zona més anterior de la mosca ho fan així mateix en els humans. Més encara, s'ha vist que els *Hox* tenen la funció conservada entre totes dues espècies. Per exemple, una mosca deficient per a un gen *Hox*, i que per tant hauria de presentar una transformació homeòtica, es desenvoluparà normalment si s'hi activa de manera adequada el gen homòleg humà, tot demostrant que la funció del gen en humans i en mosques és la mateixa, o com a mínim molt similar. Aquest tipus d'estudis van permetre concloure que el circuit genètic encarregat d'organitzar l'embrió està, a grans trets, molt conservat evolutivament.

Aquesta conservació funcional té implicacions fonamentals. Malformacions congènites en els humans s'han correlacionat amb mutacions en els gens *Hox*. I avui entenem les causes a escala cel·lular i molecular d'aquestes malformacions gràcies als estudis de les mutacions en els gens homòlegs en *Drosophila*.

Càncer

El primer exemple d'un gen supressor de tumors el va obtenir E. Gateff en estudiar una mutació recessiva que causava tumors en diferents òrgans de la larva, entre els quals el cervell, i que va anomenar *let-*

hal giant larve (*lgl*). El que va ser més impactant era que en trasplantar els tumors cerebrals a un organisme normal, els tumors s'escampaven, envaïen l'hoste, un procés similar al de les metàstasis humanes (Gateff, 1978). Així doncs, el procés de tumorigènesi i metàstasi es podia estudiar en *Drosophila*. Anys més tard es va trobar que l'homòleg de *lgl* en ratolins provocava tumors neuronals embrionaris (Klezovitch *et al.*, 2004) i que *lgl*, així com altres gens supressors de tumors neuronals, estarien implicats en regular la divisió asimètrica de les cèl·lules mare neuronals i en cas de mutació, es generaria un excés d'aquestes cèl·lules mare que portarien a un sobrecreixement del teixit neuronal. Aquest és un camp que actualment està en plena efervescència. Després d'aquests treballs pioners, altres estudis han permès identificar altres gens fonamentals per entendre els processos tumorigènics. Més específicament, s'han pogut començar a establir models adequats per a tumors que es desenvolupen en diferents teixits humans. Només un darrer exemple en aquest apartat. Un punt on es concentra actualment una forta recerca és en la relació que té la transició epiteli-mesènquima (EMT, per les seves inicials en anglès) en el procés de tumorigènesi i metàstasi. L'EMT és un procés mitjançant el qual cèl·lules de naturalesa epitelial adquireixen propietats mesenquimàtiques, tot perdent l'adhesió entre si i adquirint la capacitat de migrar. L'EMT es dona normalment durant el desenvolupament embrionari i es pensa que l'activació fora de temps i de lloc podria ser una causa de malignitat. Doncs bé, el màxim gen responsable d'iniciar l'EMT és el gen *snail*, identificat en la formació del mesoderma en *Drosophila*, i l'alta expressió de gens homòlegs de *snail* es troba associada a molts processos tumorals. De la *Drosophila* als humans, de la ciència bàsica a la medicina.

***Drosophila* com a eina per entendre les bases de la drogoaddicció**

La drogoaddicció és un dels problemes socials i mèdics de més ressò. Encara que milions de persones moren anualment per les conseqüències de la drogoaddicció, les estratègies per combatre i entendre aquest problema són encara limitades i poc eficients. Això és per diverses raons. En primer lloc perquè no es considera plenament com una malaltia. Segon, encara que se sap que hi ha tant factors genètics com de l'entorn que contribueixen a la predisposició, els factors genètics semblen complexos i desconeguts. I tercer, es desconeixen els canvis cel·lulars i moleculars del cervell que porten a la drogoaddicció.

A partir dels anys noranta es va utilitzar *Drosophila* per estudiar els mecanismes que porten a canvis en el sistema nerviós per exposició repetida a drogues. L'aproximació experimental es va basar en dues assumpcions: la primera, que els gens que podrien ser responsables de les addiccions estarien conservats evolutivament. La segona, que estudiant comportaments o conductes simples que responen a drogues, es podrien entendre fenòmens més complexos com l'addicció.

Un exemple és l'addicció a l'alcohol. Fins fa poc es creia que l'etanol tenia uns efectes poc específics, que s'intercalava a la capa lipídica de les membranes cel·lulars i alterava la fluïdesa de la membrana i la funció de les proteïnes associades. Però actualment se sap que l'etanol actua de manera molt directa i específica sobre proteïnes, com és el cas d'alguns canals i receptors (Wolf i Heberlein, 2003). Per tant, el repte per als investigadors va ser esbrinar com l'efecte directe de l'etanol sobre proteïnes en el sistema nerviós pot portar a comportaments com l'addicció.

A l'hàbitat natural, *Drosophila* viu en un entorn on hi ha alcohol en fermentació, amb un percentatge de fins al 6 % d'etanol, que pot metabolitzar i utilitzar com a font d'energia. En primer lloc es coneixen comportaments induïts per la droga (en aquest cas, l'etanol), i que es poden quantificar amb assaigs al laboratori. En segon lloc, es poden utilitzar col·leccions de mutants per veure si aquells comportaments estimats i quantificats varien. Tercer, un cop s'aïllen mutants que alteren el comportament, es poden identificar els gens afectats per la mutació. En paral·lel es poden estudiar les anomalies cel·lulars i moleculars que provoca la droga en el sistema nerviós i també analitzar si determinades mutacions incrementen o disminueixen aquests efectes. Això porta a identificar quins són els mecanismes cel·lulars i moleculars responsables. Finalment els gens aïllats es poden estudiar en mamífers, com en els ratolins, per veure si els fenòmens descrits es reproduïen.

En certa manera, aquests estudis sobre drogoaddicció es poden considerar un cas especial dels estudis de comportament i, més encara, del control genètic de la conducta. Aquests estudis que fa temps que es prossegueixen en *Drosophila* últimament han permès començar a establir una correspondència entre una determinada conducta, l'acció d'un determinat gen, i un determinat circuit neuronal. Aquests resultats obren noves possibilitats en l'estudi del funcionament del sistema nerviós i la conducta.

***Drosophila* com a eina en l'ensenyament**

Un dels punts destacats de *Drosophila* com a organisme model és la seva utilitat en l'ensenyament, tant a les escoles com a la universitat. Permet als estudiants l'ob-

servació del dimorfisme sexual, aparellar mascles i femelles i uns deu dies després de la fecundació obtenir embrions i seguir el cicle fins a assolir l'adult. L'ús de mutants, d'al·lels recessius i dominants, de caràcters lligats als sexe, de dihibridisme, etc., permet als estudiants apropar-se a la genètica d'una manera relativament fàcil. Un aspecte fonamental és que tant per a la docència com per a la recerca hi ha una gran disponibilitat de mutants que es mantenen en centres especialitzats (Bloomington *Drosophila* Stock Center at Indiana University (<http://flystocks.bio.indiana.edu>), i dels quals es pot treure informació a Fly-Base (<http://flybase.bio.indiana.edu>). Hi ha gran varietat de recursos docents al Web, així com webs interactives i d'animacions, entre les quals cal destacar FlyMove (<http://flymove.uni-muenster.de>). Es tracta d'una eina interactiva per a l'estudi de genètica i el desenvolupament embrionari de *D. melanogaster*, dissenyada per a estudiants universitaris i professors. Conté imatges, vídeos i animacions interactives que faciliten la comprensió de processos biològics complexos. També cal esmentar webs interactives on es poden dissenyar encreuaments entre diversos genotips per a estudis bàsics de genètica (Simple Mendelian Genetics: <http://math.hws.edu/javamath/ryan/Genetics1.html>; *Drosophila* Science Course: <http://www.sciencecourseware.org/vcise/drosophilal/index.html>).

BIBLIOGRAFIA

- ADAMS, M. D. [et al.] (2000). «The genome sequence of *Drosophila melanogaster*». *Science*, 287: 2185-2195.
- ALEXANDER, T.; NOLTE, C.; KRUMLAUF, R. (2009). «Hox genes and segmentation of the hindbrain and axial skeleton». *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 25: 431-456.
- ASHBURNER, M.; GOLIC, K. G.; HAWLEY, R. S. (2005). *Drosophila. A laboratory manual*. Cold Spring Harbor, Nova York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- GARCIA-BELLIDO, A.; LEWIS, E. B. (1976). «Autonomous cellular differentiation of homoeotic bithorax mutants of *Drosophila melanogaster*». *Dev. Biol.*, 48: 400-410.
- GATEFF, E. (1978). «Malignant neoplasms of genetic origin in *Drosophila melanogaster*». *Science*, 200: 1448-1459.
- GELLON, G.; MCGINNIS, W. (1998). «Shaping animal body plans in development and evolution by modulation of *Hox* expression patterns». *Bioessays*, 20: 116-125.
- KLEZOVITCH, O.; FERNANDEZ, T. E.; TAPSCOTT, S. J.; VASIOUKHIN, V. (2004). «Loss of cell polarity causes severe brain dysplasia in Lgl1 knockout mice». *Genes Dev.*, 18: 559-571.
- KRUMLAUF, R. (1992). «Evolution of the vertebrate Hox homeobox genes». *Bioessays*, 14: 245-252.
- LEWIS, E. B. (1978). «A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*». *Nature*, 276: 565-570.
- MCGINNIS, W.; LEVINE, M. S.; HAFEN, E.; KUROIWA, A.; GEHRING, W. J. (1984). «A conserved DNA sequence in homoeotic genes of the *Drosophila Antennapedia* and *bithorax* complexes». *Nature*, 308: 428-433.
- MORGAN, T. H. (1910). «Sex limited inheritance in *Drosophila*». *Science*, 32: 120-122.
- REITER, L. T.; POTOCKI, L.; CHIEN, S.; GRIBSKOV, M.; BIER, E. (2001). «A systematic analysis of human disease-associated gene sequences in *Drosophila melanogaster*». *Genome Res.*, 11: 1114-1125.
- SCOTT, M. P.; WEINER, A. J. (1984). «Structural relationships among genes that control development: sequence homology between the *Antennapedia*, *Ultrabithorax*, and *fushi tarazu* loci of *Drosophila*». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81: 4115-4119.
- VENTER, J. C. [et al.] (2001). «The sequence of the human genome». *Science*, 291: 1304-1351.
- WOLF, F. W.; HEBERLEIN, U. (2003). «Invertebrate models of drug abuse». *J. Neurobiol.*, 54: 161-178.



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 Miñán, 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

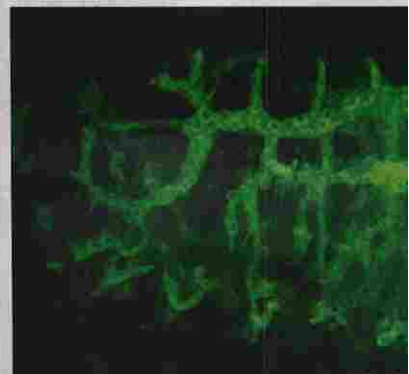
en que una célula se convierta en un tipo celular determinado y los genes implicados en la comunicación entre las células también son muy parecidos y están conservados a lo largo de la evolución. Dicho de otra forma, células musculares o nerviosas ya sea en la mosca o en el ratón se especializan en los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



48 EL CULTURAL 6-11-2008





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 le 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

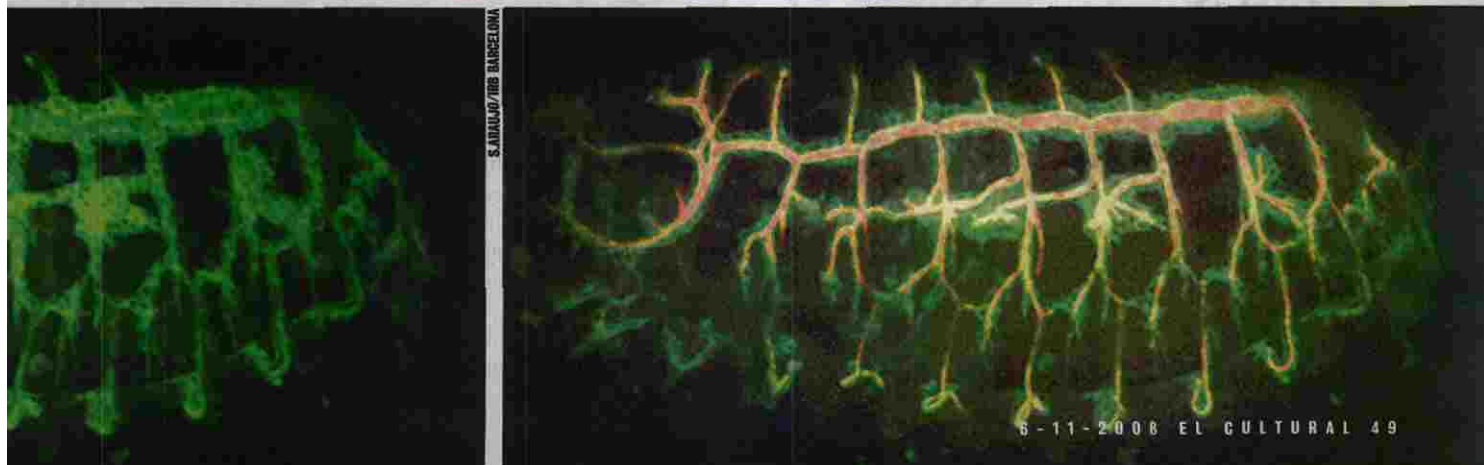
■ Las nuevas investigaciones están arrojando luz sobre los mecanismos y los genes implicados en enfermedades como el cáncer

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.

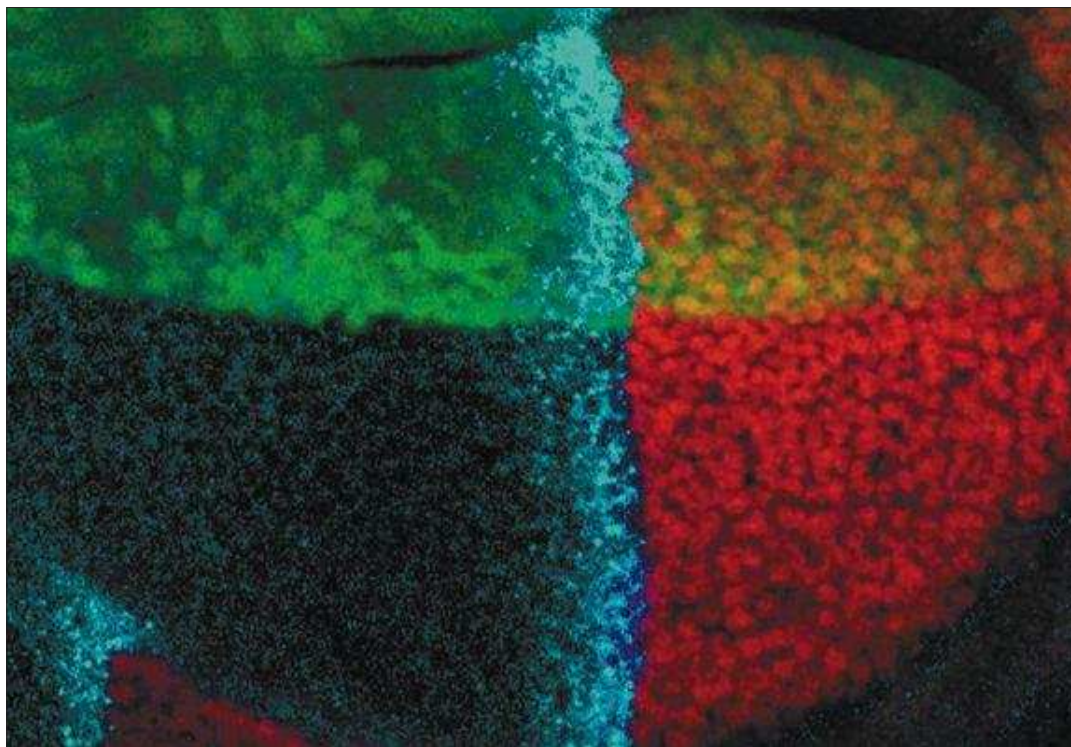
JORDI CASANOVA/MARCO MILÁN



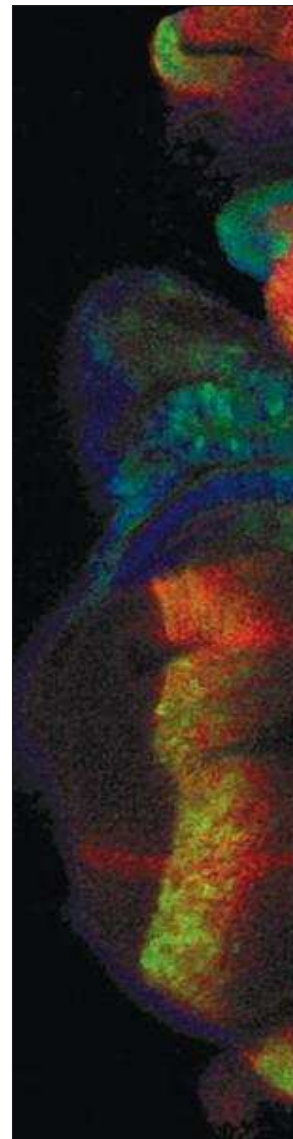
S. ARJOL/IRB BARCELONA

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.

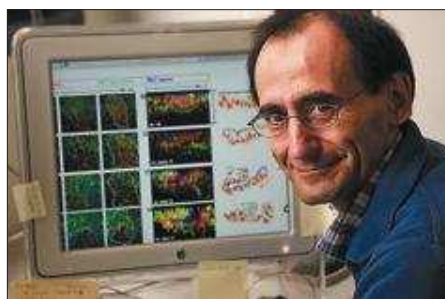
El mayor y más complejo juego de construcción, el del desarrollo de los seres vivos, está todavía repleto de incógnitas por responder. ¿Cómo se genera la forma de los órganos y de las distintas partes de nuestro cuerpo? ¿Cómo es posible que a partir de un solo óvulo fecundado se acabe generando un organismo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

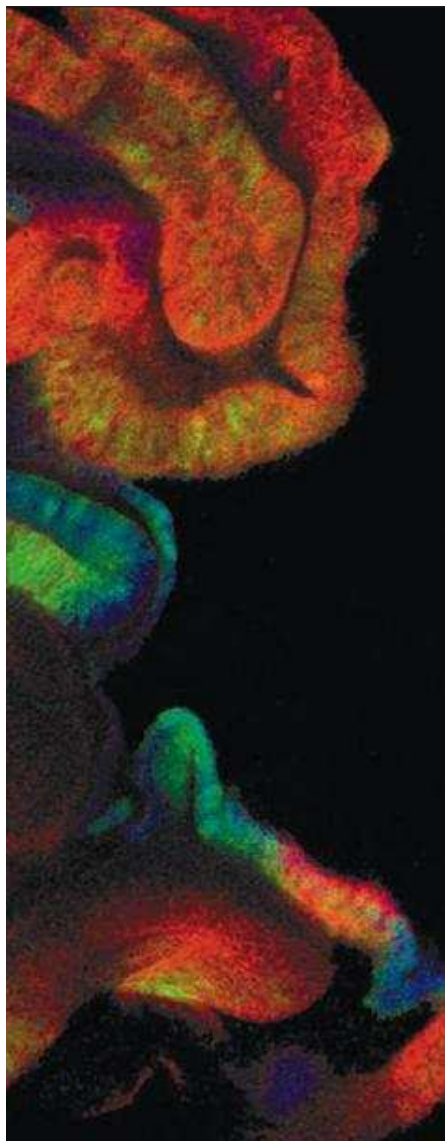
Programa de actividades

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

Biomedicina

Biología del desarrollo



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 celular 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.

12 científicas del siglo XX

Por JON PERMANYER UGARTEMENDIA

Helen Brooke Taussig

El hada madrina de los 'niños azules'

Helen Brooke Taussig (Cambridge, EE UU, 1898) fue la menor de los cuatro hijos de Edith Thomas Guild y Frank William Taussig. Su infancia estuvo marcada por la muerte de su madre y la dislexia, que le dificultó el aprendizaje y le descubrió la importancia de "perseverar en los proyectos que se realizaban". Su deseo de estudiar Medicina en la School of Public Health de Harvard se vio truncado por el decaimiento de ésta, ya que no permitía titular mujeres.

Tras un año, y gracias a unos estudios de histología que realizó en dicha universidad, obtuvo la recomendación para cursar la carrera en la Johns Hopkins Medical School de Baltimore. Empezó a trabajar en la clínica del corazón del hospital Johns Hopkins. Tras varios avatares, en el transcurso del año 1930 Helen Taussig asumió la dirección de la nueva clínica de cardiología pediátrica de dicho hospital.

Al poco, empezó a padecer sordera. Pese a los audífonos tuvo que aprender a leer los labios de sus interlocutores y desarrollar la habilidad de percibir las vibraciones de los soplos cardíacos con las puntas de los dedos para suplir el estetoscopio que no podía usar. En 1935 comenzó así a estudiar a los llamados *niños azules*, que morían irremediablemente, y vio que malformaciones similares causaban alteraciones similares en la circulación. Así, forjó la idea de que morían por una mala oxigenación de la sangre más que por un fallo del corazón, ideó su posible alivio terapéutico y en 1939 empezó un periplo para que algún cirujano llevara a la práctica su visionario tratamiento.

Finalmente, con la ayuda de Alfred Blalock y tras varios años de ensayos, se puso en práctica su nueva técnica. En mayo de 1945 publicaron sus resultados en el *JAMA*. Así nació la cirugía de las cardiopatías congénitas cianóticas, hasta entonces inabordable.

La amplitud de inquietudes de Helen Taussig queda también ilustrada recordando que en 1962 conoció la existencia de una epide-

mia de focomelia en Alemania; su causa era desconocida, pero podía ser debida a un fármaco llamado talidomida. Tras visitar centros médicos de Alemania e Inglaterra, desplegó todas sus influencias para que el Gobierno tomara medidas y evitó así la expansión del problema. Además consiguió que se exigiera que los nuevos fármacos fueran evaluados para evitar malformaciones fetales cuando los tomaban embarazadas.

Taussig desarrolló asimismo una importante carrera académica. La discriminación que sufrió a lo largo de su vida profesional la padeció también en su faceta académica, pues hasta los 61 años no consiguió la plaza de profesora de pedia-

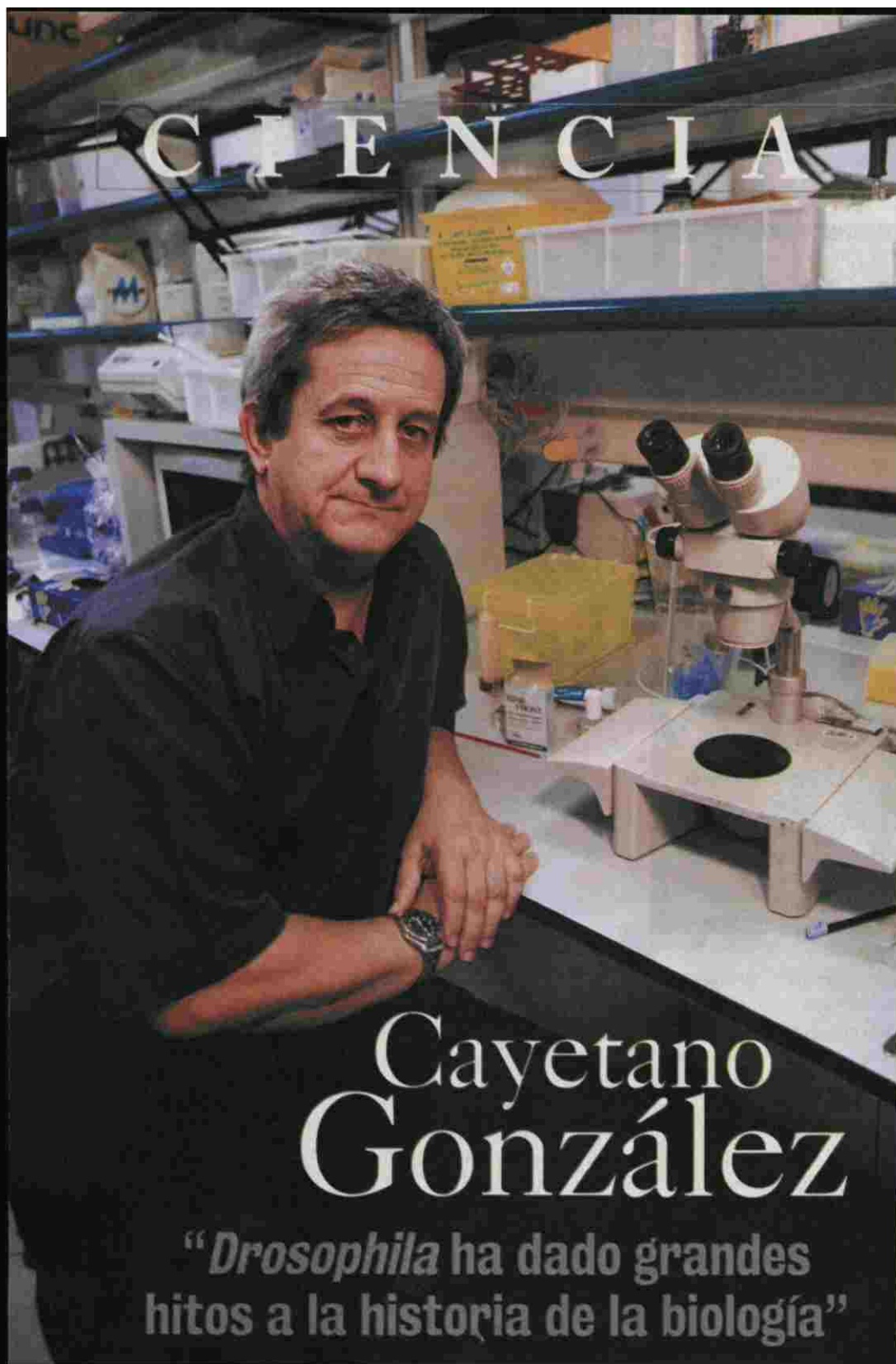


Helen Brooke Taussig.

tría (1959-1963). De hecho fue la primera mujer que la consiguió en la Johns Hopkins Medical School.

Recibió múltiples títulos honoríficos de centros de todo el mundo por los avances en cardiología pediátrica y la cirugía cardíaca que siguieron a la primera operación de los *niños azules*. Su idea fue la chispa que inició una nueva era en la medicina. La perseverancia fue una de las principales características de una mujer de gran valía humana que antepuso el interés de mejorar la calidad de vida de sus pacientes a otros objetivos más brillantes o lucrativos. Murió atropellada por un vehículo a los 87 años.

Perfil resumido del que se incluye en el libro *Doce mujeres en la biomedicina del siglo XX*, editado por la Fundación Doctor Antonio Esteve (2007) y de acceso libre a través de Internet (www.esteve.org). Se pueden solicitar ejemplares impresos gratuitos en el correo electrónico fundacion@esteve.org



SERGIO ENRÍQUEZ

La ciencia le debe mucho a la mosca *Drosophila melanogaster*, y en especial algunas investigaciones sobre el cáncer. Cayetano González lo sabe muy bien. Sus trabajos como jefe de laboratorio de División Celular del IRB Barcelona así lo demuestran. Entre sus tareas, dar más luz a la biomedicina en las BioMed Conferences, organizadas por esta institución y la Fundación BBVA.

El equipo que lidera Cayetano González (Madrid, 1956) en el IRB Barcelona no está solo. Su laboratorio es parte de una amplia red que abarca prácticamente todo el mundo. El proyecto más reciente, aún activo, agrupa varias instituciones europeas especializadas en *Drosophila* y oncología humana (Utrecht, Viena, Milán, Ginebra...) para estudiar el papel de las células madre en el crecimiento tumoral.

—La secuenciación del genoma de *Drosophila melanogaster* ¿ha abierto las puertas a la investigación de enfermedades humanas?

—De manera radical. La secuenciación del genoma de *Drosophila*, que por cierto sirvió de experimento piloto para la secuenciación del genoma humano, ha tenido un impacto enorme.

—¿Qué ha significado *Drosophila* en los avances científicos de los últimos años?

—Como explicaba muy bien en su introducción uno de la serie de artículos científicos que se publicaron describiendo los resultados del proyecto genoma de *Drosophila*, este pequeño organismo ha sido el caballo de batalla de la biología molecular desde que esta disciplina dio el paso desde los virus y bacterias a los animales. La “productividad” de *Drosophila* como modelo de investigación ha sido inmensa. Con ella se descubrieron algunas de las rutas de señalización más importantes, que operan también en células humanas. El primer mapa de una pequeña parte del genoma de un animal se elaboró en *Drosophila* décadas antes de que tales análisis fueran posibles en



“Algunas conclusiones obtenidas de nuestros estudios se limitan a *Drosophila*, aún no sabemos si son aplicables a los tumores humanos”

el ser humano. Y su contribución no se limita a la biología molecular. Estudios realizados con *Drosophila* a principios del pasado siglo permitieron demostrar que los genes, las unidades de información que los individuos pasan a su descendencia, se encuentran en los cromosomas. Pocos años después *Drosophila* sirvió para demostrar que las radiaciones ionizantes, como los rayos X, causan cambios en los genes (mutaciones) que son heredados por los descendientes del organismo irradiados. Y como estos, *Drosophila* ha hecho posible llevar a cabo una larga lista de descubrimientos que son verdaderos hitos en la historia de la biología.

—¿Cuáles son los aspectos concretos de su estructura comunes con el ser humano?

—Depende del detalle con que se mire. En el ámbito anatómico las similitudes son, obviamente, pocas. Hay más, aunque las diferencias son aún muy notables, si consideramos los tejidos que componen cada uno de sus órganos. Pero si miramos dentro de la célula, los orgánulos que contienen y su funcionamiento, las similitudes son enormes. Sí, finalmente, lo que comparamos son moléculas y actividades moleculares, las equivalencias son sorprendentes: hay genes que son funcionalmente intercambiables entre las moscas

y los ratones, es decir, que una mosca a la que le falta determinado gen sin el cual no podría completar su desarrollo, se desarrolla perfectamente si se introduce en ella el correspondiente gen de ratón, que por lo general es extraordinariamente parecido al correspondiente gen humano.

El gen Notch

—¿Podría darnos las claves celulares del cáncer?

—Ya ha dado algunas. Hay un buen número de genes cuyas funciones están directamente relacionadas con la aparición o con el crecimiento de los tumores humanos que se descubrieron en *Drosophila*. El gen Notch es uno de los muchos ejemplos disponibles. También hay muchos genes humanos implicados en determinados tipos de cáncer de los que aún se desconoce su función particular, con qué otros genes interaccionan, o cómo están regulados. Se están estudiando en gran detalle en *Drosophila*, donde estos trabajos son, por lo general, más sencillos de realizar. Es un buen ejemplo de ello el modelo de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 desarrollado por el grupo de R. Cagan, de la Facultad de Medicina de Washington University (St. Louis, Missouri) con el que se están logrando avances muy significativos en terapia humana.

—¿Qué respuestas ha dado su trabajo a la creación de los tumores y cuál es el posible papel de los centrosomas?

—Hace ya algunos años, demostramos que el fallo del mecanismo mediante el cual las células madre producen células hijas diferentes (lo que llamamos división asimétrica), puede causar tumores. Más recientemente, hemos demostrado que, como se había sospechado durante años, también los fallos

de la célula madre. He de insistir en que, de momento, estas observaciones se limitan a *Drosophila*. Aún no sabemos si las conclusiones obtenidas de nuestros estudios son aplicables a los tumores humanos. En ello estamos.

—¿Qué avances de la tecnología reciente destacarían en la investigación celular?

—Ha habido muchos pero yo quisiera resaltar los que se refieren a las técnicas de microscopía. Aún seguimos usando el microscopio clásico, no muy diferente al que usaba Ramón y Cajal hace ya un siglo y que sigue teniendo muchas aplicaciones. Pero además, hoy contamos con microscopios cualitativamente distintos del clásico, que explotan diferentes propiedades de la luz, generalmente gracias a los potentes ordenadores que llevan asociados, y que nos ofrecen vistas del interior celular con una cantidad de información y resolución que eran impensables hace sólo unos años.

Disciplinas imprescindibles

—En la lucha contra el cáncer, ¿considera fundamental afrontarlo desde el ámbito multidisciplinar?

—Sin duda. El enfoque ha de ser multidisciplinar y así se está haciendo ya desde hace años. Una de las disciplinas imprescindibles es la biología molecular celular, que nos permite entender los cambios operados dentro de las células tumorales. Ella misma requiere un enfoque multidisciplinar que combine bioquímica, genética, microscopía y otras herramientas de investigación.

En las BioMed Conferencias se discuten temas relacionados con la biomedicina. Organizadas desde 2006 a iniciativa del IRB Barcelona y la Fundación BBVA, buscan proyectar la investigación de excelencia desarrollada en los centros españoles. Hasta la fecha se han celebrado nueve convocatorias, incluida la de "Modelling Cancer in *Drosophila*". La próxima, titulada "Peptide Engineering", será el 26 de este mes.

en el orgánulo que organiza el esqueleto celular (conocido como centrosoma) pueden generar tumores. Sin embargo, nuestros resultados demuestran que, en contra de lo que se suponía, estos tumores sólo aparecen cuando el centrosoma es defectivo en células madre, y no cuando lo es en otras células. También demostramos que dichos tumores no se deben a errores en la repartición de los cromosomas entre las células hijas, sino a errores en la asimetría de la división

“Anatómicamente, las similitudes entre *Drosophila* y el ser humano son, obviamente, pocas pero si miramos dentro de la célula son enormes”

JAVIER LÓPEZ REJAS



INSTITUT
DE RECERCA
BIOMÈDICA



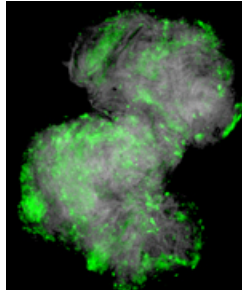
NOTÍCIES IRB BARCELONA - CIÈNCIA

GENEREN UNA MOSCA PER ESTUDIAR AL DETALL COM UNA CÈL·LULA NORMAL ES TRANSFORMA EN TUMORAL

L'estudi que publica la revista *PNAS* dels EUA obre la porta a fer cerques massives de gens per identificar i proposar noves dianes específiques contra el càncer.

Els investigadors de l'IRB Barcelona presenten un model per demostrar la correlació entre inestabilitat genòmica i càncer.

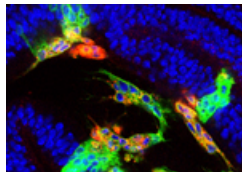
28 Novembre 2012



Tumor epitelial (en gris), expressant proteïnes metal·loproteases MMP1, que intervenen en la degradació de la membrana (en verd) © Lab M. Milán, IRB Barcelona. Autor: Mariana Muzzopappa



Tumor epitelial (en verd) implantat en una mosca hosta © Lab M. Milán lab, IRB Barcelona. Autor: Mariana Muzzopappa



Imatge de microscòpia de cèl·lules motils transformades (en verd), expressant metal·loproteases MMP1 (en vermell), envoltades per cèl·lules normals epitelials (en blau) © Lab M. Milán, IRB Barcelona. Autor: Andrés Dekanty

A l'ala d'una mosca podria estar la clau per dilucidar a nivell genètic i molecular cadascun dels fenòmens que transformen una cèl·lula normal en tumoral. Un treball amb *Drosophila melanogaster* realitzat per científics de l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona), liderats per l'investigador ICREA Marco Milán, aconsegueix reproduir una per una les passes conegudes per a que una cèl·lula sana acabi generant un tumor. Els investigadors posen al servei de la comunitat científica un model genètic barat i eficaç que permetria escrutar els gens i molècules involucrats en cadascun d'aquests episodis. Atès que la immensa majoria de gens de *Drosophila* estan conservats també en ratolins i humans, els resultats obtinguts en la mosca podrien convertir-se en motor perquè s'investiguin en models més propers a la clínica. La revista *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* dels Estats Units avança les dades de l'estudi aquesta setmana a la seva edició digital.

El científic argentí Andrés Dekanty, investigador Juan de la Cierva del laboratori de Milán i primer autor de l'article, explica que "per primera vegada, disposem d'un model genètic que ens permetrà entendre els episodis que van des de l'acumulació d'aberracions genòmiques d'una cèl·lula al comportament tumoral de la mateixa". L'equip de Milán va provocar inestabilitat genòmica en algunes cèl·lules de l'ala de la mosca. Seguidament, va permetre que aquestes cèl·lules amb un nombre de cromosomes aberrants (cèl·lules aneuploides) no sucumbissin davant dels mecanismes naturals d'autodefensa cel·lular, i sobrevissuessin. Llavors, van observar que les cèl·lules es despenen del teixit, adquirien capacitat de moviment, activaven el creixement anormal de cèl·lules properes, degradaven la membrana basal que les mantenia en el seu lloc per escapar del teixit, i fins i tot eren capaces d'envair teixits veïns. "Tots aquests fenòmens són paral·lels al que s'ha observat en un càncer, així que aquest model de mosca ens serviria per descriure cada gen i molècula involucrats en despenament del teixit epitelial (delaminació), motilitat, creixement anormal, degradació de la membrana basal i invasió", descriu Milán.

"Però a més hi ha una cosa més profunda en aquest estudi, un debat conceptual fonamental", apunten els investigadors. Segons expliquen els científics, aquesta és la primera vegada que es descriuen aquests fenòmens lligats a inestabilitat genòmica. "Això ens porta a proposar una cosa que abans no s'havia pogut estudiar a fons i que ara convindria prendre's molt seriosament: és la inestabilitat genòmica causa de la gènesi d'un tumor?", exposa Milán.

Inestabilitat genòmica, font de càncer?

En tots els càncers humans, les cèl·lules mostren una enorme inestabilitat genòmica, és a dir, les cèl·lules tumorals tenen el genoma replet d'aberracions. "Si es demostra aquesta correlació directa, tindrem una cosa molt específica amb la que treballar per trobar dianes precises, perquè les cèl·lules aneuploides no existeixen en un organisme sa. Si comencem a buscar què diferencia una cèl·lula amb inestabilitat genòmica d'una cèl·lula normal, podrien proposar-se tractaments específics", diu Dekanty.

Avui, els tractaments contra el càncer actuen contra la proliferació, la divisió de cèl·lules. El principal inconvenient és que totes les cèl·lules es divideixen, les sanes i les tumorals, per això l'enorme bateria d'efectes secundaris que produeixen aquests medicaments. "No hi ha cap tractament antitumoral que ataquï les cèl·lules amb inestabilitat genòmica", diuen els investigadors, "així que, si aconseguim diferenciar-les molt clarament de les normals, podríem trobar medicaments que ataquin les unes i no les altres", apunta Dekanty.

Article de referència:

Aneuploidy-induced delaminating cells drive tumorigenesis in *drosophila* epithelia. Andrés Dekanty, Lara Barrio, Mariana Muzzopappa, Herbert Auer and Marco Milán. *PNAS* 2012 ; doi:10.1073/pnas.1206675109

Top ▲



INSTITUT
DE RECERCA
BIOMÈDICA



NOTÍCIES IRB BARCELONA - CIÈNCIA

MÉS DADES SOBRE LA FORMACIÓ DE XARXES BIOLÒGIQUES

Investigadors de l'IRB Barcelona identifiquen una nova peça que regula la formació del sistema traqueal a la mosca *Drosophila melanogaster*.

5 Juliol 2011

L'evolució ha afavorit la formació d'estructures ramificades en els organismes. Aquesta estratègia augmenta la superfície operativa, permetent el transport d'oxigen i nutrients per tot l'organisme o l'intercanvi de gasos entre la sang i els teixits. En aquest treball, investigadors de l'IRB Barcelona liderats per Jordi Casanova han fet servir el sistema traqueal de la mosca *Drosophila melanogaster* - que actua de forma similar al sistema vascular de mamífers - per a estudiar aquests processos de formació de xarxes.

La formació de noves extensions en els sistemes ramificats està controlada per una única cèl·lula situada a l'extrem de cadascuna de les branques. Aquesta cèl·lula és la que dirigeix la migració de la branca. Durant el desenvolupament embrionari del sistema traqueal, aquestes cèl·lules "líder" migren seguint senyals tipus FGF (sigles del factor de creixement fibroblàstic en anglès) provinents de l'entorn, de manera que com més gran és el senyal més ramificacions es formen. Els resultats d'aquest treball mostren que aquestes senyals FGF estan exquisidament regulades per la proteïna Sequoia. "Hem descobert que Sequoia regula els nivells de FGF, provocant que les cèl·lules migrin d'una forma controlada i s'estenguin formant un nombre de bifurcacions adequat a les necessitats", explica Sofia Araújo, primera autora de l'estudi.

Els processos de ramificació també ocorren fora del desenvolupament, per exemple quan els teixits necessiten més oxigen o nutrients. En aquests casos, els teixits multipliquen les ramificacions del sistema vascular per assegurar la quantitat necessària de substrats. "Aquesta és l'estratègia que utilitzen les cèl·lules tumorals, que indueixen la formació de nous vasos per assegurar l'aportació d'oxigen i nutrients necessaris per créixer i desenvolupar-se", afirma Araújo. Entendre com funcionen aquests processos de ramificació és important per poder evitar la formació de nous vasos que nodreixen els tumors, actualment una de les estratègies més importants en teràpia antitumoral.

Article de referència:

Sequoia establishes tip-cell number in Drosophila trachea by regulating FGF levels.

Araújo SJ and Casanova J.

Journal of Cell Science (2011) [doi: doi:10.1242/jcs.085613]



Veure el vídeo

El vídeo mostra com els embrions que no tenen Sequoia formen més ramificacions en el sistema traqueal i presenten alteracions greus en el procés de migració de les cèl·lules del sistema traqueal.

[Top](#)



INSTITUT
DE RECERCA
BIOMÈDICA

EXCELENCIA
SEVERO
OCIOA

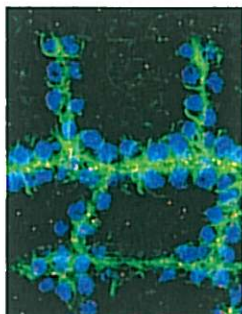
NOTÍCIES IRB BARCELONA - CIÈNCIA

COM ES CONTROLEN LES VIES DE TRANSPORT A L'INTERIOR DE LES CÈL·ULES?

Un grup d'investigadors descobreix un mecanisme basat en dos proteïnes que regula la formació de la xarxa de microtúbuls en les cèl·lules embrionàries

Els microtúbuls són com les xarxes de transport a l'interior de la cèl·lula, i són fonamentals per a aspectes com la secreció de substàncies, el moviment o la morfologia de la cèl·lula

31 Maig 2010



Cèl·lules embrionàries de *Drosophila*, on s'aprecia els nuclis cel·lulars (en blau) i els microtúbuls (en verd). Tots estan organitzats a partir de la zona apical de les cèl·lules, que són les que delimiten els microtúbuls. (©Jordi Casanova Lab)

Barcelona, xxx de 2010. Un grup d'investigadors de l'Institut de Biologia Molecular de Barcelona del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC), de l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona i de l'Institut Jacques Monod del CNRS (França) han revelat nous aspectes que explicarien com es regula la formació de la xarxa de microtúbuls a l'interior de les cèl·lules embrionàries. El treball s'acaba de publicar en l'últim número de la revista *Developmental Cell*, del grup Cell.

Els microtúbuls són estructures que actuen com a vies per al transport de productes a l'interior de la cèl·lula. De la seva funció depenen aspectes molt importants en diferents tipus de cèl·lules com són la secreció de substàncies, el moviment de la cèl·lula o la seva morfologia. Així, la secreció d'hormones de les cèl·lules dels sistemes endocrí i digestiu depèn d'aquests microtúbuls. En el cas d'una neurona, l'organització de la xarxa de microtúbuls a l'interior dels axons permet el transport de substàncies cap a les connexions en les quals es transmeten els senyals nerviosos. El rol final de les cèl·lules o la seva morfologia depenen de com s'organitza aquesta xarxa de microtúbuls. Però sobre el mecanisme que controla aquesta organització se sap, fins ara, ben poc.

El treball dels investigadors revela el mecanisme que opera durant el procés d'especialització de les cèl·lules. Jordi Casanova, professor d'Investigació del CSIC a l'Institut de Biologia Molecular de Barcelona, i de l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona, explica que en aquest cas la proteïna Spastina talla els microtúbuls del seu lloc d'ancoratge anterior i una altra proteïna, Plo, és la que els uneix en el seu nou punt d'ancoratge. Després d'aquesta operació, els microtúbuls s'organitzen a partir d'aquests nous punts i dirigeixen el transport a l'interior de les cèl·lules cap a aquest nou lloc.

La investigació s'ha realitzat en embrions en desenvolupament de la mosca de la fruita, *Drosophila melanogaster*, i els seus resultats, apunta Jordi Casanova, serveixen per entendre nous aspectes de com es diferencien les cèl·lules per convertir-se en cèl·lules especialitzades. Encara que el model sobre el qual s'ha estudiat és *Drosophila*, els investigadors creuen que aquest mecanisme podria estar generalitzat entre vertebrats.

Mercè Fernández

Top ▲



INSTITUT
DE RECERCA
BIOMÈDICA

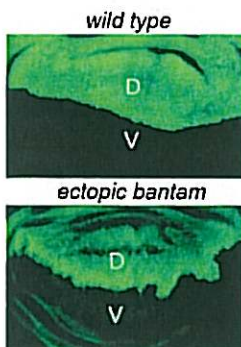
EXCELENCIA
SEVERO
OCHIOA

NOTÍCIES IRB BARCELONA - CIÈNCIA

SOBRE ALES, COMPARTIMENTS I RELACIONS DESCONEGUES

Dues creuades, una que vol trobar entre les molècules d'adhesió les claus de la compartimentalització en l'ala de la mosca i una altra que vol descobrir com el citoesquelet contribueix al desenvolupament dels límits entre compartiments, unides ara per un únic microRNA, *bentam*.

28 Juliol 2011



El límit entre les poblacions cel·lulars dorsal (D) i ventral (V) està ben definit en el primordi de l'ala normal (imatge superior). En els primordis amb una expressió ectòpica de *bentam* (imatge inferior) el límit és difús.

Les barreres físiques impedeixen els moviments de les cèl·lules entre poblacions adjacents, restringint-les als seus compartiments específics. En organismes multicel·lulars, des del sistema nerviós central en vertebrats fins l'ala de *Drosophila*, la compartimentalització cel·lular és essencial per al desenvolupament. Però, com poden mantenir-se estables aquests límits que separen poblacions de milers de cèl·lules?

La revista *Development* ha publicat l'últim treball del Laboratori de Desenvolupament i Control del Creixement, liderat pel Professor d'investigació ICREA de l'IRB Barcelona Marco Milán. En col·laboració amb Stephen Cohen de la National University of Singapore, els investigadors han revelat com la repressió d'un únic microRNA (miRNA), *bentam*, contribueix a la formació dels límits entre compartiments en els primordis d'ala de *Drosophila*.

Durant el desenvolupament larvari de *Drosophila*, les cèl·lules dels discs imaginals a partir de les quals es formarà l'ala proliferen fins arribar a les 50.000. En aquest epiteli, les cèl·lules es localitzen formant una única capa, unes al costat de les altres, i separades en dos compartiments per l'eix dors-ventral (DV). Encara que se sap que l'establiment d'aquesta frontera entre les cèl·lules dorsals i ventrals depèn de l'activació de la via de senyalització de Notch, els elements específics regulats per aquesta via eren una incògnita. Fins ara, hi havia dues hipòtesis de treball que intentaven explicar la formació i el manteniment dels límits entre compartiments: una basada en les diferències d'afinitat generades per les molècules d'adhesió expressades per cada població, i l'altra que reivindicava la importància del citoesquelet de les cèl·lules que separen els dos compartiments, necessari per a generar la tensió física que separa les diferents poblacions cel·lulars.

L'estudi realitzat pel Laboratori de Desenvolupament i Control del Creixement de l'IRB Barcelona ha aconseguit reconciliar aquestes dues hipòtesis. Mitjançant la repressió del microRNA *bentam* en les cèl·lules que separen els compartiments dorsal i ventral, Notch permet que el regulador d'actina Enabled s'expressi amb normalitat. En aquestes cèl·lules, Enabled induïx l'elongació del citoesquelet, generant una tensió que contribueix a la formació de la vora DV. *bentam* es converteix així en el nou actor molecular que regula la compartimentalització de l'ala de *Drosophila*.

Més sobre compartiments i cèl·lules tumorals

Segons el dogma central de la compartimentalització, les molècules d'adhesió confereixen identitat genètica a les cèl·lules de cada compartiment. El tipus específic de molècula d'adhesió expressada en compartiments mòbils adjacents genera diferents afinitats entre les cèl·lules, mantenint les poblacions estables i minimitzant la interacció entre elles.

Imaginar cèl·lules creuant els límits dels compartiments de forma incontrolada ens porta inevitablement a pensar en càncer. Perquè una cèl·lula tumoral es converteixi en immortal i pugui colonitzar altres parts de l'organisme, necessita "saltar" des del seu teixit original a un d'altre desconegut. Una de les estratègies que les cèl·lules canceroses podrien fer servir seria desprendre's del citoesquelet per després "saltar".

La conservació de la via de senyalització de Notch entre els organismes multicel·lulars suggereix que la relació entre *bentam*, les dinàmiques d'actina, i Notch, revelada pel grup de Milán, pogués tenir implicacions rellevants en el control del creixement i la tumorigènesi.

Article de referència:

Notch-mediated repression of bentam miRNA contributes to boundary formation in the Drosophila wing.
Isabelle Becam, Neus Rafel, Xin Hong, Stephen M. Cohen and Marco Milán.
Development (2011). [doi:10.1242/dev.064774]

Top ▲



INSTITUT
DE RECERCA
BIOMÈDICA



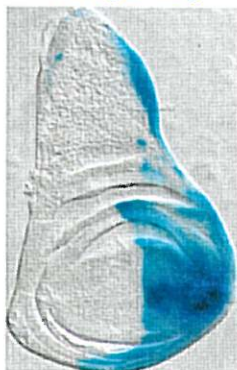
NOTÍCIES IRB BARCELONA - CIÈNCIA

LA MEMÒRIA GENÈTICA I LA PROLIFERACIÓ CEL·LULAR CONTRIBUEIXEN A LA FORMACIÓ D'ÒRGANS

Descobreixen un nou mecanisme de regulació gènica que afavoreix el creixement d'òrgans durant el desenvolupament embrionari.

13 Juliol 2011

hedgehog



Hedgehog és present a la part més posterior del primordi de l'ala de *Drosophila* (en blau)

Un equip de científics liderats per l'investigador ICREA de l'IRB Barcelona Marco Milán ha caracteritzat un mecanisme de regulació gènica que provoca l'activació de gens en amplis territoris cel·lulars en creixement. Segons els resultats del treball, primer hi ha un sistema d'iniciació que permet l'activació d'uns gens en una petita regió en creixement. Posteriorment, el manteniment d'aquesta activació gènica mitjançant processos de memòria permet estendre la utilització d'aquests gens cap a la resta del territori. El treball, que ha utilitzat com a model de creixement el primordi de l'ala de la mosca *Drosophila melanogaster* - el que generarà l'ala adulta -, es publica avui a la versió online de la revista *Development*.

Algunes proteïnes necessàries per a la regulació gènica, anomenades factors de transcripció, són finites i deixen d'actuar en unes regions dels organismes per poder fer-ho en altres. En el cas del gen *hedgehog* (*hh*), necessari per a la correcta formació de l'ala de *Drosophila*, alguns factors de transcripció provoquen la seva activació en la regió posterior del primordi de l'ala. El problema sorgeix quan aquests factors de transcripció deixen de funcionar i les noves cèl·lules resultants del creixement han d'activar *hh* en aquesta regió més posterior.

Mitjançant tècniques genètiques i de biologia molecular, els investigadors han descobert una regió del gen *hh* on s'uneixen els factors de transcripció durant les fases més primerenques del creixement de l'ala. Aquesta regió és la responsable d'iniciar l'activació gènica. Quan aquests factors de transcripció deixen d'actuar, una altra regió del gen *hh* s'activa mitjançant la unió de proteïnes que confereixen memòria. Segons els investigadors, aquesta última regió és la responsable de provocar l'activació del gen *hh* en tot l'eix posterior del primordi. "La coordinació d'aquestes dues regions permet que *hh* actuï a la part posterior del primordi de l'ala, un extens territori format per 20,000 cèl·lules", explica Milán.

Els genomes dels éssers vius contenen un gran nombre d'aquestes regions d'iniciació i manteniment. "Aquestes dades suggereixen que possiblement no es tracti d'un mecanisme únic, sinó que és possible que altres gens també l'utilitzin en diferents contexts", afirma Milán. "Fins i tot, aquest mecanisme de regulació gènica podria tenir una estreta relació amb malalties relacionades amb divisió cel·lular com el càncer".

Article de referència:

Enhancer-PRE communication contributes to the expansion of gene expression domains in proliferating primordia.

Pérez L, Barrio L, Cano D, Fiuza UM, Muzzopappa M, Milán M.
Development (2011). [doi: 10.1242/dev.065599]

Top ▲



INSTITUT
DE RECERCA
BIOMÈDICA

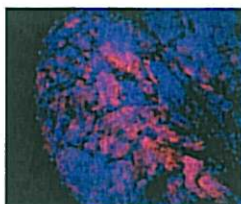


EXCELENCIA
SEVERO
OCHOA

NOTÍCIES IRB BARCELONA - CIÈNCIA

ALGUNS TUMORS CEREBRALS IMITEN ELS PROGRAMES GENÈTICS DE LES CÈL·LULES GERMINALS

23 Desembre 2010



Tumor cerebral procedent d'una larva de *Drosophila* que conté proteïnes específiques de les cèl·lules germinals (en vermell). (c) IRB Barcelona. C. González.

Científics de l'IRB Barcelona descobreixen que alguns tumors cerebrals de la larva de la mosca de la fruita *Drosophila melanogaster* utilitzen el programa genètic de les cèl·lules germinals per créixer. Quan els investigadors eliminen alguns d'aquests gens obtenen cervells normals, demostrant així la seva importància en el desenvolupament dels tumors. L'article ha estat liderat per l'investigador ICREA Cayetano González, i es publica avui a la prestigiosa revista *Science*.

Una de les característiques que defineixen les cèl·lules tumorals és la immortalitat, que els hi permet dividir-se sense obeir les senyals externes. Aquests processos fan que es formin masses de teixit que sovint interfereixen amb les funcions dels òrgans. Les dades recollides durant els últims anys revelen que un gran nombre de tumors humans activen gens específics de les cèl·lules de la línia germinal - les que s'especialitzen en espermatòzous o òvuls -, lo que podria proporcionar-les una major supervivència i longevitat. No obstant, el paper d'aquests gens en el desenvolupament de tumors encara no està ben establert. En aquest treball els científics mostren per primera cop que la inactivació d'alguns d'aquests gens provoca una reducció dels tumors cerebrals a la mosca de la fruita.

Anàlisi global de l'expressió gènica en tumors

No totes les cèl·lules utilitzen els mateixos gens, sinó que fan servir uns o altres depenent de les funcions a realitzar. Aquest patró d'activació gènica és el que determina com es dividiran i en què s'especialitzaran. En aquest treball els investigadors han utilitzat la tecnologia de xips d'ADN per estudiar aquesta activitat gènica en les cèl·lules tumorals. Amb aquesta finalitat han analitzat tumors cerebrals en les larves de la mosca de la fruita provocats per l'alteració del gen *l(3)mbt*.

L'anàlisi dels patrons d'expressió gènica indica que aquestes cèl·lules tumorals activen un total de 102 gens, no actius en cèl·lules normals. Quan els investigadors van analitzar les funcions d'aquests gens van observar que en molts casos no es coneixien, encara que un 25% d'ells desenvolupaven funcions relacionades amb les cèl·lules germinals. "Aquests resultats revelen que aquests tumors imiten patrons d'expressió gènica propis de cèl·lules germinals", afirma Ana Janic, primera autora del treball i estudiant de doctorat del laboratori de González.

Els gens de les cèl·lules germinals contribueixen al creixement tumoral. Quan els científics van analitzar el possible paper d'aquests gens específics de la línia germinal en la progressió dels tumors, van observar que la inactivació de quatre d'aquests gens generava cervells sans. "Aquests experiments mostren que aquests gens són molt importants per al desenvolupament d'aquests tipus de tumors", afirma Janic.

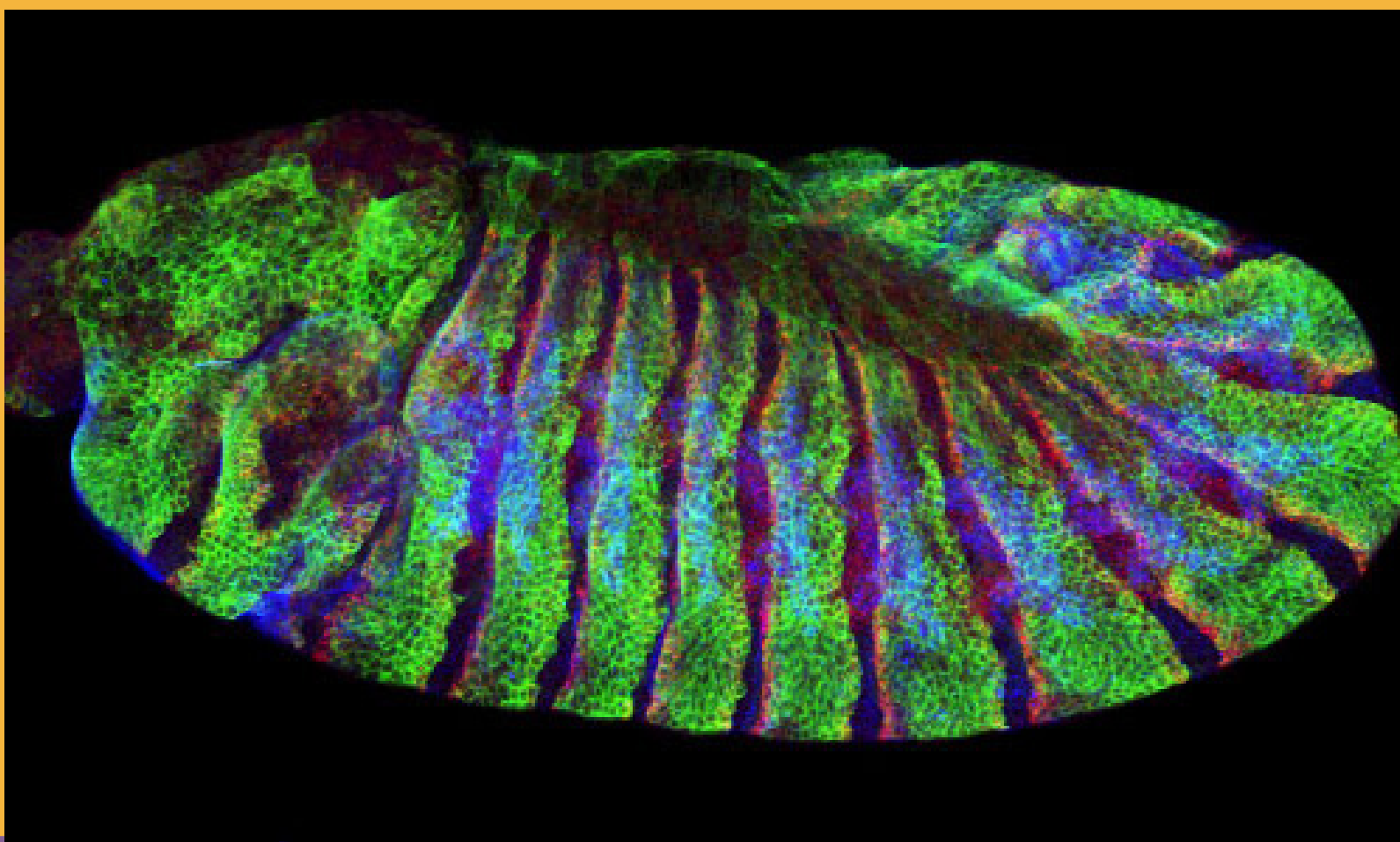
Les dades recollides en els darrers anys indiquen que les cèl·lules canceroses d'alguns tumors, com ara els melanomes o alguns tipus de carcinomes, activen gens propis de les cèl·lules de la línia germinal. Un possible sistema de diagnòstic derivat d'aquests treballs és la utilització de les proteïnes produïdes per aquests gens com a marcadors de cèl·lules tumorals. En aquest context cal destacar també la utilització d'aquestes proteïnes per a la fabricació de vacunes contra el càncer. Aquest estudi aporta noves dades sobre el paper d'aquestes proteïnes en la patogènesi del càncer i obre la porta a noves investigacions per al desenvolupament de teràpies contra aquesta malaltia en humans.

Article de referència:

Ectopic expression of germline genes drives malignant brain tumor growth in Drosophila.

Janic A, Mendizabal L, Llamazares S, Rossell D, Gonzalez C.
Science (2010) [doi: 10.1126/science.1195481]

Top ▲



Programa Professors i Ciència
Fundació CatalunyaCaixa
professorsciencia.catalunyacaixa.com

Barcelona BioMed Workshops
Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona)
www.irbbarcelona.org