

Un simposio en Madrid analiza estos días el futuro de la biología del desarrollo desde la biología celular y la biofísica. Miguel Manzanares, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, explica los desafíos de esta disciplina.

## Biología del desarrollo

### Los mecanismos que rigen los seres vivos, a debate en Madrid

La biología del desarrollo trata de comprender los procesos y mecanismos por los que una única célula, el oocito fertilizado, da lugar a un organismo completo, formado en el caso de los mamíferos por billones de células de cientos de tipos distintos. La biología del desarrollo ha vivido una época dorada en el último cuarto del siglo XX, en gran medida gracias a los avances en biología molecular y al uso de la genética en organismos modelo (principalmente la mosca *Drosophila melanogaster*).

Igualmente, la importancia del estudio de la evolución de los mecanismos de desarrollo embrionario ha sido redescubierta en estas últimas décadas, a pesar de que ya Darwin manifestara en el *Origen* la importancia de analizar los estadios embrionarios para comprender la evolución de las grandes clases de organismos y la morfología de los individuos adultos.

Sin embargo, en estos primeros años del siglo XXI y con la generación de una cantidad masiva de datos en la biología (como por ejemplo, los proyectos genoma, que han entrado en una nueva fase tras el logro histórico de secuenciar el genoma humano, y que a día de hoy nos ofrece el genoma de más de cincuenta especies), la biología del desarrollo se enfrenta a nuevos

retos. Igualmente, la esperanza terapéutica de la medicina regenerativa ha renovado el interés por las células madre, cuya descripción y estudio se halla en la base de la biología del desarrollo. En este artículo queremos explorar las fronteras de la disciplina, y destacar algunos de los campos hacia donde pensamos que se dirigirá en el futuro, cuando la biología cambiará desde una perspectiva más descriptiva y recopilatoria a una biología cuantitativa y a una visión global del organismo.

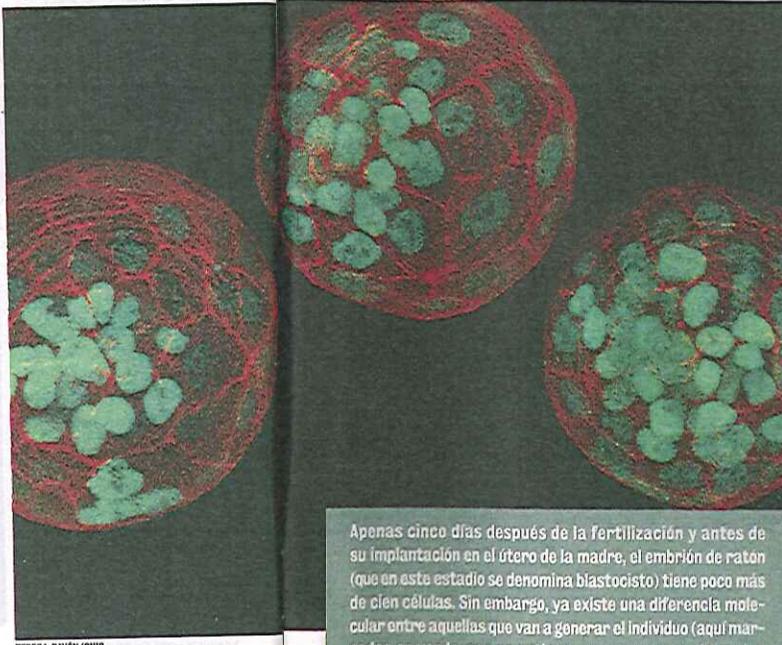
**Del gen a los genomas.** Tradicionalmente, el estudio genético del desarrollo se ha llevado a cabo gen a gen, con infinita paciencia y detalle. Sin embargo, y gracias a nuevos avances tecnológicos, ahora es posible estudiar cómo se comporta todo el genoma a lo largo del desarrollo. Esto lleva a un cambio de paradigma en el que podemos analizar un gran número de genes, como interaccionan entre sí, y hablar de redes de regulación génica en vez de genes individuales como los responsables de los procesos embrionarios.

Por otro lado, nuestro conocimiento del genoma deberá extenderse desde el mero 5% que codifica para proteínas para abarcar el restante 95%, que necesariamente contiene los elementos que regulan cuando,

donde y cuanto producto génico se produce.

**La célula.** En los últimos 25 años, el estudio del desarrollo embrionario se ha centrado en el estudio de los genes implicados en la formación de los diferentes campos o territorios del embrión. Sin embargo, es obvio que los genes no hacen ojos, patas o corazones, sino factores y proteínas que determinan que las células adopten las características propias de estas estructuras. Además, estos campos que son el esbozo de las estructuras adultas no son un conjunto uniforme, sino que están formadas por células de múltiples tipos y diferentes características. Aún sabemos muy poco sobre cómo se comportan las células, individualmente y en conjunto, dentro del embrión, cuáles son sus interacciones y cómo se establecen los nichos ambientales que determinan el destino final de cada célula. A pesar de su descripción como constituyentes fundamentales de la materia viva hace 170 años, aún comprendemos muy poco cómo se organizan coherentemente dentro de un órgano o tejido.

**Progenitores y linajes.** El paradigma del desarrollo es cómo una única célula origina un organismo entero. A través de su-



TERESA NAVON/CHIC

cesivas divisiones, el número de células aumenta y a la vez van adquiriendo un destino específico mediante una restricción progresiva en su potencialidad. Esto ocurre de manera ordenada y controlada, sucediéndose una serie de células progenitoras que darán lugar a un linaje determinado. Conocer cuales son estos linajes, y cuales son las características de los progeni-

Apenas cinco días después de la fertilización y antes de su implantación en el útero de la madre, el embrión de ratón (que en este estado se denomina blastocisto) tiene poco más de cien células. Sin embargo, ya existe una diferencia molecular entre aquellas que van a generar el individuo (aquí marcadas en verde, con un anticuerpo que reconoce la proteína Oct4) de las que darán lugar a la placenta (cuyo contorno se visualiza en rojo). Esta es la primera separación de diferentes linajes que ocurre en el embrión de los mamíferos.

tores es un reto fundamental, por ejemplo de cara a la medicina regenerativa. El ejemplo más conocido de progenitores son las células madre, ya sean embrionarias o adultas. Conocer los progenitores y los linajes nos

proporcionarán un mapa de cómo se forma un embrión (y por lo tanto un adulto) de una manera ordenada, y nos permitirá actuar más sutilmente en la reprogramación de un tipo celular a uno más temprano.

**Control del tamaño y la forma.** A pesar de todo lo que hemos aprendido sobre cómo se originan las diferentes partes del embrión y de los genes críticos implicados en su desarrollo, aún se sabe muy poco sobre cómo se controla el tamaño y la forma final de un órgano en el animal. ¿Qué determina que el hígado tenga siempre el mismo tamaño, aun cuando se resecciona una parte y vuelve a crecer? ¿Cómo se controla la longitud final de una extremidad, siendo tan diferente en especies muy cercanas? Este conocimiento es fundamental de nuevo en la medicina regenerativa, e implica la existencia de relojes o marcadores internos que cuentan el espacio total que ocupa un determinado tipo celular.

**El componente embrionario de la patología humana.** Tradicionalmente, se ha considerado que la implicación de los procesos embrionarios en las enfermedades humanas se limita a los defectos congénitos. Sin embargo, cada vez parece más claro que pequeños defectos o variaciones en las etapas más tempranas de formación de un órgano pueden acarrear sutiles cambios que no causarán patología inmediatamente sino a largo plazo, seguramente en conjunción con factores ambientales. Esto puede ser importante en enfermedades de aparición tardía en el adulto, tales como la diabetes de tipo 2, o la enfermedad cardiovascular, y actuar como factores de riesgo añadidos a los ambientales. Además, cada vez existen más ejemplos de cómo la activación en el adulto de los

programas genéticos de desarrollo puede ocurrir ante una situación patológica (como en el fallo cardíaco), o ser la causa del crecimiento celular incontrolado como ocurre en un tumor.

**Una nueva biología: la física y matemática del embrión.** La comprensión global del proceso del desarrollo embrionario no puede basarse en una acumulación infinita de detalles moleculares, a riesgo de caer en la paradoja del mapa perfecto de Borges. Es necesario ampliar las herramientas metodológicas que se emplean y aprender del campo de la física y las matemáticas para poder generar modelos descriptivos y predictivos de los procesos de desarrollo.

No basta ampliar el número de datos que poseemos, sino que es preciso analizar estos mediante técnicas cuantitativas y estadísticas, en lo que se ha llamado biología de sistemas. Al componente genético y bioquímico, hay que añadir el físico, teniendo en cuenta las fuerzas que ocurren sobre las células y como éstas determinan su comportamiento. La integración de todos estos abordajes nos permitirá contar en el futuro con un modelo virtual del embrión, donde podamos recrear el desarrollo en su conjunto. Cambiando variables concretas en el modelo y observando cómo afectan al proceso normal de desarrollo en nuestra pantalla, nos permitirá predecir el efecto que pudieran tener en procesos patológicos, y entender mejor los componentes del sistema y su interacción.

MIGUEL MANZANARES