

¿Cómo se forma un animal? ¿Cómo a partir de una sola célula, el óvulo fecundado, se llega a formar un ser humano, con sus decenas de billones de células y su complejidad? Los investigadores Juan Carlos Izpisúa Belmonte, Diego Rasskin y Ángel Raya explican en este capítulo la sutil danza de señales moleculares, el juego de ritmos y sincronías que propician el desarrollo del embrión

5. EL DESARROLLO EMBRIONARIO

La danza que da forma a los seres vivos



JUAN CARLOS IZPISÚA BELMONTE / DIEGO RASSKIN / ÁNGEL RAYA

Saber cómo se construye un ser vivo es un enigma que ha captado la imaginación desde muy antiguo. Un organismo como el ser humano comienza su desarrollo con una única célula y termina con varias decenas de billones. Cualquier problema que afecte al momento en que estas células se dividen o al lugar que ocupan dentro del embrión producirá malformaciones de todo tipo. Eso si el embrión llega a prosperar, porque en la mayoría de los casos los huevos fecundados simplemente no prosperan.

De estos problemas se ocupa la biología del desarrollo, desentrañando los mecanismos que hacen que un embrión se convierta en un individuo adulto. Por ello, la versión más profunda de la ambigua pregunta "¿de dónde venimos?" se convierte, gracias a la biología del desarrollo, en una cuestión de dimensiones palpables. Saber cómo nos formamos nos permitirá conocernos mejor y acercarnos cada vez más a comprender las causas biológicas de las enfermedades que nos afectan.

Aquellos pequeños homúnculos
La historia de la biología del desarrollo es bastante peculiar. Hace 2.300 años, Aristóteles realizó numerosas observaciones acerca de la embriología de animales y plantas, sentando las bases de la ciencia empírica. Pero tuvieron que pasar 2.000 años más para que se comenzara a hacer algún progreso significativo, gracias a la aparición del microscopio, que permitió la exploración del mundo de lo pequeño.

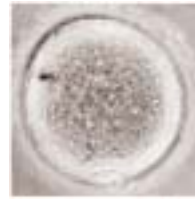
Dos teorías para explicar cómo podía un organismo desarro-

EL PROCESO DE FORMACIÓN DEL EMBRIÓN

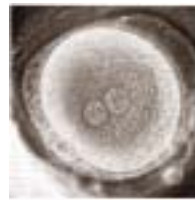


Hasta el siglo XIX algunos científicos sostuvieron la teoría de que dentro del espermatozoide había un cuerpo en miniatura, un 'homúnculo', que una vez fecundado el óvulo no tenía más que crecer a lo largo del periodo de gestación. No es así.

Las fotografías muestran cómo a lo largo del desarrollo de un embrión se generan formas que no están presentes en estadios anteriores



El óvulo en el momento de ser fecundado por el espermatozoide.



Tras la fecundación, el material genético masculino y femenino se preparan para unirse.



El embrión comienza a dividirse formando una especie de mora llamada **mórula**.



El embrión llega a la fase de **blastocisto**, formado por unas 200 células con una cavidad en su interior.



La **gastrulación** marca el comienzo de la formación de las primeras estructuras del embrión en desarrollo.



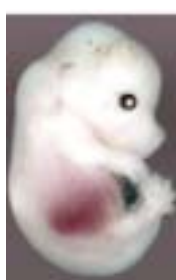
La formación del tubo neural es uno de los primeros episodios morfológicos del desarrollo.



En un embrión humano no es posible distinguir el 'homúnculo' hasta pasados un mes y medio de gestación

LA IMPORTANCIA DE LOS GENES EN EL DESARROLLO

EMBRIONES NORMALES



EMBRIONES MODIFICADOS



PEZ CEBRA
A la derecha, un embrión con dos cabezas, tras disminuir la actividad de un gen de la familia Wnt (importante para el desarrollo de las estructuras cefálicas).

POLLO
Al embrión de la derecha se le ha inducido el desarrollo de una tercera pata, aumentando la actividad de Wnt (esta familia también interviene en el desarrollo de las extremidades).

RATÓN
Al ratón sin cabeza (derecha), se le aumentó la actividad de Wnt.

Fuente: Elaboración propia

llarse a partir de una sola célula competían hasta el siglo XIX. Por un lado, la teoría de la preformación, que presumía la existencia de un cuerpo en miniatura, un homúnculo, dentro del huevo fecundado. Este homúnculo era un individuo completamente formado que no tenía más que crecer durante la gestación. La otra teoría, denominada epigénesis, afirmaba que existían factores que tenían la facultad de guiar a las células para que formaran los órganos correspondientes.

Hoy sabemos que la segunda teoría estaba mucho más cerca de la realidad. El óvulo fecundado no tiene una versión en miniatura del cuerpo, sino una serie de proteínas y otras moléculas que van determinando el destino particular de cada célula.

Para desechar la teoría del homúnculo se ha andado un largo camino. Uno de los grandes logros es haber relacionado los primeros pasos de la embriogénesis con la activación o desactivación específica de genes *maestros*. Y debemos a un investigador español, Antonio García Bellido, los primeros trabajos que llevaron al descubrimiento de los tipos de genes necesarios para la formación de un embrión durante el desarrollo. De esta forma se creó la magnífica escuela española de biología del desarrollo, una de las mejores del mundo.

El desarrollo es un juego entre el tiempo y el espacio que crea formas, genera tejidos y, mediante tirones y empujones, va formando el embrión

Antes del conocimiento molecular, la embriología experimental había descubierto que ciertas partes y células del embrión poseen propiedades organizadoras, inductoras y generativas para formar todas las estructuras y órganos del cuerpo. La gran figura de esta primera fase fue Hans Spemann, que obtuvo el Premio Nobel en 1935 por des-

Regeneración y renovación

MUCHOS ANIMALES invertebrados son capaces de regenerar estructuras y órganos completos. Esta capacidad sigue presente en algunos vertebrados, como en las lagartijas, que pueden regenerar la cola. Otras especies, como algunas salamandras, son capaces de regenerar casi cualquier parte del cuerpo: las patas y partes del cerebro o del corazón.

No hay que confundir la regeneración con la renovación. Igual que renovamos el pelo o las uñas cada poco tiempo, casi todas las células de nuestro organismo son reemplazadas por otras de forma continua. Cuando se lesiona algún órgano o tejido,

esta renovación puede acelerarse para sustituir las células dañadas, pero los humanos hemos perdido en gran medida la capacidad de reorganizar de forma completa la estructura y función de nuestros órganos, es decir, de regenerarlos.

Algunos laboratorios tratan de encontrar la relación entre los fenómenos de renovación y regeneración. Si llegáramos a comprender qué hace que la salamandra sea capaz de regenerarse, podríamos llegar a aplicar ese conocimiento para regenerar órganos o estructuras dañados en enfermedades. En este sentido, la investigación con células madre ofrece resultados alentadores.

Nuevos modelos de estudio

EL PEZ CEBRA se ha convertido en la gran estrella de la experimentación en desarrollo, a pesar de su reciente llegada al mundo de la biología. A su condición de vertebrado se une el gran número de embriones que es capaz de producir (unos 200 huevos, frente a las escasas 10 crías de un ratón) y que se desarrollan fuera del seno materno, lo que permite el estudio de las distintas fases de su crecimiento. Esto último se ve facilitado por el hecho de que el embrión del pez cebra es transparente durante buena parte de su desarrollo, por lo que se puede analizar directamente el crecimiento de sus órganos internos.

Otro factor que ha desempeñado un papel importante en la elección de este modelo es su relativo bajo coste de mantenimiento. Además, ya se ha comprobado la facilidad con que este animal puede ser manipulado genéticamente, creándose bancos de mutantes para muchos de sus genes. Su genoma ha sido secuenciado completamente y en estos momentos ya hay más de un 80% ensamblado. Por último, el pez cebra presenta la capacidad de regenerar determinadas partes de su cuerpo, como las aletas, por lo que se está imponiendo también como el modelo experimental más prometedor para el estudio de la regeneración.

EL PAÍS

cubrir la zona que organiza el diseño del embrión.

Con la llegada de las técnicas moleculares se han localizado las proteínas que se encargan de dar estas propiedades generativas a las células y los genes que las codifican. Una importante familia de estos genes maestros es la de los denominados genes homeóticos o genes HOX, que determinan rasgos tan generales de un embrión como sus ejes espaciales o la identidad de cada región en desarrollo.

Las mutaciones en algunos de estos genes pueden provocar cambios espectaculares, como, por ejemplo, que en vez de una antena salga una pata en la mosca del vinagre. La importancia que éstos y otros descubrimientos tienen para el desarrollo de un embrión fue reconocida al otorgar, en 1995, el Premio Nobel a Christiane Nüsslein-Volhard, Eric F. Wieschaus y Edward B. Lewis.

Ojo de mosca, ojo de hombre

La gran sorpresa para la genética del desarrollo fue descubrir que una gran parte de los genes que están relacionados con el desarrollo del embrión se conservan con muy pocas modificaciones en especies tan dispares como la mosca y el hombre. Pese a la gran diferencia estructural entre el ojo humano y el de la mosca, los genes que señalan la aparición de este órgano en uno y otro son tan parecidos que el gen humano es capaz de inducir en la mosca la formación de estructuras visuales propias del insecto.

Más aún, un mismo gen se utiliza una y otra vez durante el desarrollo del embrión para funciones completamente distintas. ¿Cómo es posible que se generen tantas funciones dentro de un mismo organismo y tanta diversidad de especies dentro del mundo animal con genes esencialmente iguales?

La respuesta es compleja. Lo que la biología del desarrollo está descubriendo es que la lógica de las interacciones entre moléculas y entre células responde a mecanismos sencillos: la regulación y el diálogo entre proteínas, su diferente acción temporal y su presencia en distintas cantidades. La complejidad emerge cuando se integran todos estos mecanismos sencillos, determinando procesos de desarrollo completamente distintos y dando como resultado la gran diversidad de estructuras y funciones presentes en la naturaleza.

El desarrollo es una danza de señales moleculares y fuerzas celulares. Los genes expresan proteínas con pautas temporales precisas, otorgando a cada célula un destino dentro del embrión. Esta dinámica temporal crea formas, genera tejidos y, a través de plegamientos, empujes, tirones y roces, va formando los órganos en un equilibrio exquisito entre la forma y la función. El desarrollo es, pues, un juego entre el tiempo y el espacio, una coreografía de moléculas y una danza de células, un juego de tiempos para crear espacios funcionales. Durante el desarrollo se generan ritmos y sincronías, a veces en consonancia con lo que sucede en el exterior, como los ritmos de la noche y el día o los ciclos lunares.

La sincronía y su *alter ego*, la asincronía, son los mecanismos más importantes del desarrollo, provocando que, cuando una región del embrión comienza a dividirse a un ritmo diferente, se establezcan los cimientos de una futura estructura del cuerpo. En

ANTONIO GARCÍA BELLIDO

PROFESOR DE INVESTIGACIÓN DEL CENTRO DE BIOLOGÍA MOLECULAR

“Los genes maestros son iguales en la mosca y en el hombre”

Antonio García-Bellido (Madrid, 1936) es la figura más importante de la biología del desarrollo en España. Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica en 1984, es profesor de investigación del CSIC en el Centro de Biología Molecular.

Pregunta. ¿Cuál es la próxima frontera en la biología del desarrollo?

Respuesta. Quedan muchos problemas. Entendemos en gran medida los procesos que llevan a la proliferación celular, pero no sabemos cómo los genes que actúan en las células determinan el comportamiento de éstas para que se ordenen en sistemas con dimensiones y formas específicas. Es el problema del tamaño y la forma.

No entendemos las bases genéticas de la regeneración o de la utilización de células madre para dar tejidos de forma y función normales. Nos falta mucho para entender cómo se hace el cerebro, algo necesario para saber cómo funciona. Y así un largo etcétera.

P. Sus investigaciones en los sesenta y setenta llevaron al descubrimiento de genes maestros que controlan el desarrollo embrionario. ¿Estamos cerca de comprender cómo se construye un embrión?

R. Estamos avanzando muchísimo en la comprensión de muchos procesos embrionarios en organismos modelo, como la mosca, los gusanos y los vertebrados. Entendemos el papel de genes diferentes en la especificación de territorios embrionarios, como los que aparecen a lo largo del eje cabeza-cola, con sus diferentes segmentos; en el eje dorso-ventral, con la aparición de diferentes tejidos, y en la formación de apéndices, patas y



Antonio García Bellido.

alas. Y estamos entendiéndolo porque los genes que especifican estas diversidades espaciales son los mismos, están conservados a lo largo de la evolución y son transferibles, reteniendo su función entre organismos muy diversos, como la mosca y el hombre, con ancestros comunes de hace 600 millones de años.

Esta conservación de genes ocurre porque sus funciones están basadas en interacciones moleculares, y éstas, en el reconocimiento molecular. La sintaxis de la lengua genética no puede cambiar porque las palabras —las moléculas, los genes— no se entenderían. Por ello la mayoría de las mutaciones son letales.

cada región hay genes maestros que se activan o reprimen en el momento preciso.

Por ejemplo, sabemos que la presencia de las familias de genes Wnt y FGF indica dónde y cuándo se empieza a formar una extremidad. El diálogo iniciado por Wnt y FGF con otras proteínas proporciona la identidad a las células que formarán las extremidades, forjándoles su destino. Para que el desarrollo de un órgano proceda correctamente, el diálogo cruzado entre señales moleculares tiene que regularse de manera precisa y hacer que el flujo de información que permite a cada célula saber dónde está posea la dirección e intensidad requeridas en cada momento.

La cartografía de la vida

Cuando Colón viajó a América, no había mapas que la pusiesen en su sitio, ni detalles acerca de las corrientes y vientos que pudiesen ayudarlo en su recorrido. La aventura de las células dentro del embrión en desarrollo se asemeja a un viaje cuyo destino es el organismo, con la peculiaridad

añadida de que son ellas mismas quienes, a lo largo del camino —mediante divisiones, movimientos y hasta suicidios programados—, darán forma y función al ser vivo. Así es la morfogénesis o conjunto de procesos y mecanismos que propician la formación de un embrión. Las células hacen camino al andar.

Cada célula pasa por paisajes sinuosos en donde caminos que se bifurcan, y que ellas mismas crean, las obligan a tomar decisiones irremediables. Este juego de decisiones determina el episodio más importante de la existencia de una célula: su identidad o estado diferenciado, un proceso gradual que sigue caminos trazados por señales moleculares y fuerzas físicas.

La diferenciación inicial de las células embrionarias da lugar a tres tejidos: endodermo, mesodermo y ectodermo. Todos los embriones pasan por un estado inicial que se denomina gástrula, en el que se produce una remodelación masiva de la arquitectura del embrión.

A partir de la gastrulación se

La gran diversidad de estructuras y funciones presentes en la naturaleza resulta de la integración de unos pocos mecanismos sencillos

P. La evolución es un factor a tener en cuenta al intentar explicar los procesos de desarrollo que ocurren durante la formación de un embrión. ¿Cómo influye el pasado evolutivo en la comprensión del presente?

R. Entender el desarrollo de un organismo requiere dos enfoques: el sincrónico, que consiste en conocer los detalles genético-moleculares que sustentan los procesos de morfogénesis en una especie en particular, y el diacrónico, que resulta de la comparación entre especies. Es este segundo enfoque el que nos permitirá distinguir las operaciones genéticas invariantes de las accesorias o coyunturales de una especie en particular.

La utilidad del primero es práctica: sirve para predecir situaciones, fallos moleculares, el cáncer, por ejemplo. La del segundo es teórica. Es la que permite entender los principios biológicos. La conservación de las funciones genéticas sirve para crear en organismos modelos de laboratorio, como la mosca, condiciones genéticas anormales, homólogas a las que causan patologías en el hombre. En un futuro inmediato habrá grandes avances en este sentido.

P. En muchas ocasiones, los Gobiernos sacrifican la investigación en ciencia básica con la excusa de que no hay dinero. ¿Existe una frontera clara entre la investigación básica y aplicada en biología del desarrollo?

R. La sociedad, y con ello el apoyo público, reclama mejores técnicas y aplicaciones. Pero debe saber que éstas son imposibles si no se tiene más investigación básica. El mundo de las ideas, la motivación, está en adquirir nuevos conocimientos y en aplicaciones comprobables en los experimentos. Sin esta ambición no hay ciencia. Y esta actitud es la que deben apoyar los Gobiernos, porque está ahí su inversión de futuro, su responsabilidad social. Aunque esta actividad sea costosa, porque la ciencia depende cada vez más de tecnologías sofisticadas.

decide acerca de los grandes ejes espaciales del futuro organismo: se establece dónde estará la cabeza y dónde la cola, dónde se formarán la espalda y el vientre, qué será derecha y qué izquierda. Existe una relación directa entre los tres tejidos básicos y los tejidos nuevos que finalmente formarán parte de cada órgano. Esto hace que sea posible dibujar *mapas de destino* y seguir el devenir de cada célula a medida que cambia el paisaje embrionario.

La biología del desarrollo se halla en un momento muy fecundo, pero tiene una asignatura pendiente: lograr la integración de genes, proteínas, células, tejidos y órganos con el desarrollo del propio individuo. Para comprender cómo se construye un ser vivo, será necesario integrar lo que ocurre en todos esos niveles y observar esos procesos como una intrincada red de redes. El uso intensivo de herramientas informáticas acopladas a modelos matemáticos y físicos revolucionará en los próximos años la biología del desarrollo.