Alejandro Sánchez Alvarado: "La magia es imaginarse el experimento y ejecutarlo"

29/05/2020

El investigador Alejandro Sánchez Alvarado es uno de los mayores expertos en estudio de los mecanismos implicados, celulares y biológicos, en la regeneración en el modelo de planaria

El reemplazo de células diferenciadas supone un desafío importante para todos los organismos. Los humanos, por ejemplo, deben reemplazar aproximadamente 10.000 millones de células cada día. A pesar de la importancia de los procesos regenerativos para la biología y la salud humana, los mecanismos moleculares y celulares que impulsan la restauración de las partes del cuerpo perdidas por el recambio fisiológico y / o lesiones permanecen, en gran parte, inexplorados. Esto resulta paradójico, especialmente si se considera que la regeneración de las partes del cuerpo plantea preguntas importantes sobre la regulación de la polaridad, la identidad posicional y la escala y la proporción, todo lo cual permanece esencialmente sin resolver. Por lo tanto, "**el objetivo de mi laboratorio es descubrir los mecanismos moleculares y celulares que sustentan la regeneración animal**", explicó el Dr. Alejandro Sánchez Alvarado durante su visita al **Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares** para impartir un Seminario. Para abordar este problema su grupo trabaja con el modelo de ***Schmidtea mediterranea***. Las planarias –explica el Director Científico del Instituto Stowers de Investigación Médica en Kansas City (EEUU)- son reconocidas por su capacidad regenerativa, que es impulsada por una población de células madre totipotentes".

- ***Su trabajo se centra en los mecanismos de regeneración en animales. ¿En qué fase se encuentra la investigación?***

El problema en regeneración es que es de un nivel de investigación muy básico debido a que se desconocen, en casi su totalidad, los mecanismos implicados, celulares y biológicos. Hace 20 años decidimos investigar unos animales que sí conservan este proceso de regeneración: las **planarias**. son gusanos planos que tienen sus mecanismos de regeneración muy activados: se puede amputar el animal en muchos fragmentos y cada uno de ellos es capaz de desarrollar un nuevo animal completo. En nuestro laboratorio utilizamos este organismo como un vehículo para tratar de dilucidar y diseccionar los procesos moleculares y celulares de la regeneración animal.

- ***¿Qué tienen en común estos organismos con animales más grandes, como los mamíferos?***

Sabemos que la regeneración está ampliamente distribuida en el reino animal, pero dicha distribución casi parece aleatoria. Es decir, diferentes organismos que están muy relacionados filogenéticamente no tienen la misma capacidad de regenerar: uno lo hace y el otro no. El gran misterio es por qué las capacidades de regeneración de los animales están distribuidas de forma tan irregular en el reino animal.

Hay dos posibilidades. La primera sugiere que cada animal '**inventó**' su formar de regenerarse, por lo que habría que estudiar cada especie de forma independiente. La otra es que puede ser que el proceso de regeneración es ancestral y, de alguna manera, los procesos de adaptación o de evolución, han potenciado o eliminado estos mecanismos en los organismos.

Es como un *cambalache*: ¿quieres regenerarte o quieres morirte?

Cuando empezamos a observar la regeneración en los animales se desconocía hasta qué punto esos procesos que existían, por ejemplo, en la planaria, podían ser o no compartidos en animales más complejos, como los vertebrados. Y resulta que hoy día todavía no sabemos con certeza si están relacionados o no, pero sí conocemos que las moléculas que están ejecutando la capacidad de regeneración de las planarias están altamente conservadas en todo el árbol filogenético. Es decir, nuestro genoma tiene los genes que utilizan las planarias para regenerase. No se trata de genes específicos a estos organismos, sino que están muy bien representados en el reino animal.

- ***Entonces, si tenemos estos genes, ¿por qué no disponemos de ese mecanismo de regeneración?***

Esto es lo que estamos estudiando en estos animales y aspiramos a encontrar las respuestas y poder manipular este proceso para tratar de activar dichos procesos en animales no regenerativos.

- ***Es decir, ¿tenemos las herramientas, pero no las instrucciones para que se active este mecanismo?***

Nuestro organismo sí tiene la capacidad de regeneración en el sentido de que disponemos de tejidos que están siendo constantemente reconstruidos: la piel, neuronas del hipocampo, el tejido epitelial del sistema digestivo... Conservamos una capacidad regenerativa a nivel fisiológico, pero no es suficiente para compensar el nivel de daño de una lesión extensa o de una enfermedad degenerativa. En otras palabras, nuestro organismo tiene una limitada capacidad de regeneración. En mi opinión, esto implica que sí tenemos estos procesos, pero, de alguna forma, se han perdido para mantener nuestra capacidad restauradora. El ser humano puede vivir cerca de 80 años, mientras que otros organismos viven periodos más cortos, por lo que no requieren este tipo de manutención tisular que es tan importante para nuestra salud. Lo que nosotros pensamos es que ha habido una especie de 'represión' en la evolución de nuestra especie que ha mitigado nuestra

capacidad regenerativa en comparación con otros animales.

- ***¿A cambio de tener la capacidad de vivir más años?***

Esa es una posibilidad. Pero hay otra, que es que la perdimos porque se potenciaba la formación de tumores. La regeneración requiere de la superproliferación celular y, cuando ésta es anómala, se generan tumores. Es como un ***cambalache*****: ¿quieres regenerarte o quieres morirte? Además, no ocurre en todos los mamíferos como en el hombre; por ejemplo, hay ratones, llamados '***spiny mouse***', originarios de África, que como proceso de adaptación, cuando son atacados por una rapaz, son capaces de desprenderse de su piel para evitar así ser capturados y, posteriormente, regeneran toda la piel en tan solo unas semanas. Eso es algo que el ser humano no puede hacer. Este es un ejemplo de un mamífero capaz de mantener su capacidad de regeneración y también una muestra de la irregularidad en la distribución de estos procesos. La pregunta es que, si los mamíferos comparten ese genoma ancestral, ¿por qué unos pueden hacerlo y otros no? La dificultad hoy día es entender por qué se producen dichas irregularidades en la capacidad de regeneración.

- ***¿Cómo sirve su modelo en este sentido?***

El modelo de las planarias nos permite esclarecer cómo se regula la potencialidad celular. Todas nuestras células tienen esencialmente la misma información genética. Cada célula ejecuta una labor específica. Pero todas tienen el mismo ADN, lo que quiere decir que poseen una capacidad de diferenciación bastante específica. Las células madres son células no diferenciadas que pueden ser uni, multi o pluripotenciales. La mayoría de las especies tienen células madre que son pluripotenciales y, posiblemente, totipotenciales, es decir, que una célula específica es capaz de producir todos los tipos celulares, que componen la anatomía del animal.

Las planarias tienen ese tipo de células en abundancia, están a flor de piel. No están escondidas, lo que nos permite beneficiarnos de esa abundancia de células madres para tratar de entender cómo son capaces de regular su potencialidad.

Piensa que si nosotros tenemos una célula que es capaz de producir todos los tejidos, nos permite saber cómo está siendo regulada la cromatina, los cromosomas, los genes dentro de esos cromosomas…, para activar una coreografía de expresión genética que le permite producir linajes específicos de células particulares, es decir, que una célula sea capaz de producir la línea muscular, la línea de nerviosa, la línea epitelial, o del sistema digestivo, etc. Esas son decisiones que se hacen a nivel molecular y que todavía no entendemos.

Conocemos qué factores transcripcionales son capaces de activar esos procesos, pero se desconoce por completo cómo se coordinan para que no se genere un tumor, sino que se produzca el número y el tipo apropiado de células para mantener la forma en función del animal, no solamente en planarias, sino prácticamente en todos los organismos que hemos estudiado hasta el presente.

- ***¿Tienen otros organismos esas células totipotenciales?***

Sí las tienen, pero a niveles más especializados. Podemos obtener células multipotenciales capaces de producir un gran número de tipos celulares, pero no todos. También tenemos células unipotenciales muy abundantes y muy importantes, como las células de la línea germinal que solamente producen gametos, las células que van a perpetuar la especie a través de la fertilización.

Las planarias nos permiten diseccionar de una forma relativamente eficiente esos procesos de regulación de potencialidad celular. Este sistema modelo nos facilita avanzar un poco más de lo que hubiésemos podido de no haber estudiado estos animalitos.

¿Se puede crear un planaria a partir de una de estas células totipotenciales?

Sí. Se necesita tener un contexto en el cual introducir la célula, pero dicha célula es capaz de restaurar la viabilidad y la capacidad regenerativa del animal. Lo que hemos hecho en el laboratorio es identificar tecnologías que nos permiten purificar estas células y, al purificarlas, podemos introducirlas en un animal en el cual se han eliminado todas las células madres, y que están destinados a morirse en dos o 3 semanas porque no son capaces de mantener su tejido tisular.

Si nosotros inyectamos una de estas células en este animal, esa célula empieza a proliferar y a producir linajes que van a generar todos los tejidos del animal y, en aproximadamente 60 días, queda restaurada la viabilidad y la capacidad regenerativa del animal.

Ese es el tipo de exageración que nosotros, como biólogos, nos encanta investigar, porque nos permite atacar problema directamente; no hay que separar capas de complejidad para llegar al centro el núcleo del problema, sino que el núcleo está expuesto a flor de piel, y eso es una de las grandes ventajas de poder hacer investigación en organismos que exacerban estos procesos.

Y una de las cosas más profundas que la biología nos ha enseñado los últimos 20, 30 años es la inmensa conservación genética y evolutiva que compartimos los seres humanos con todos los organismos del planeta.

Ya se han secuenciado docenas de genomas y todos esos genomas están muy conservados. En el sentido de que tú puedes ir al genoma de una planaria, que vive desde hace millones de años, y cuando extraes el genoma y lo secuencias, te das cuenta que el orden de los genes en los cromosomas está conservado de la misma forma que el orden de genes en los cromosomas humanos.

Estamos hablando de una distancia evolutiva de 700 millones de años. Esa conservación tan profunda implica que el ámbito o espacio que el genoma puede ocupar para producir fenotipos es limitado. Cada animal pudo haber evolucionado con los genes totalmente diferentes o estructuras diferentes, pero resulta que toda esta secuenciación genómica indica que no, que hubo un organismo ancestral del cual supuestamente proceden todos los organismos que habitan el planeta hoy en día.

Esa conservación nos permite investigar un proceso que nos interesa, como es la regeneración, en animales que no se parecen en nada a nosotros.

No es difícil imaginarse una situación en la cual uno pueda hacer esta disección, organizar todas las partes, armar todo de nuevo y, con ese proceso, pensar qué está ocurriendo también en otros animales. Es mucho más fácil indagar en un número limitado de genes, que en los 20.000 genes que existen en el genoma humano y ver de qué forma se están relacionando unos con otros.

Esa es la belleza de poder estudiar este organismo más sencillo; nos permite esclarecer problemas muy complejos.

- ***¿Por qué es tan importante la investigación básica?***

Producir conocimiento tiene su propio mérito. Este tipo de investigación nos acerca, un poco más, a tecnologías que no hemos inventado todavía, a opciones terapéuticas que no hemos interpretado, porque es muy difícil inventar sin conocer; uno puede inventar en base a lo que uno conoce, pero como desconocemos hasta qué punto hemos entendido los procesos biológicos a nivel más fundamental, tenemos problemas a la hora de generar tecnologías que puedan no tener efectos secundarios o que sean lo suficientemente efectivas como para curar, o eliminar, cualquier tipo de patología.

Normalmente, una gran parte de nuestras metodologías para atacar enfermedades, como el cáncer, son aproximaciones que no han logrado erradicar este tipo de daño que experimentamos los seres

humanos. Y la razón es porque desconocemos, a un nivel muy fundamental, cuál es la función específica y ancestral de los genes y los procesos genéticos que mantienen esos tejidos viables por tanto tiempo.

Yo pienso que la investigación básica es absolutamente necesaria para poder acercarnos un poco más a las aplicaciones terapéuticas. Nos hace falta trabajar muchísimo para poder dilucidar eso.

- ***¿Siempre ha querido ser investigador?***

Desde bachillerato. Tuve un profesor biología excelente, excelente: **el profesor Maldonado**. Pensaba que iba a ser físico o estudiar música, pero me tocó este profesor de Biología que, aunque en aquel momento no lo supe, me causó un impacto muy profundo en la forma de ver el mundo.

Daba clases de una forma muy poco ortodoxa, en vez de forzar a memorizar las cosas, empezaba las clases con una pregunta. En la primera clase que nos dio nos hizo la siguiente pregunta: “si ustedes tuviesen que inventar un idioma ¿cuál sería el número mínimo de letras que necesitarían?” Esto es Biología, cómo puede ser, pensé yo. Un compañero, que hoy en día es psiquiatra, levantó la mano y dijo: “profesor Maldonado, uno”. Bien, dijo el profesor, “explique eso”. Mi compañero lo explicó y el profesor dijo “ok, está bien, tienes razón, pero la naturaleza utiliza 4 letras”. Así fue cómo nos introdujo en el ADN. Me dejó muy impresionado que hubiese una capacidad de síntesis tan poderosa que permite hacer una metáfora como esa.

Cuando uno mira a su alrededor y observa lo que nos rodea, que es muy poco, pero a la vez realmente impresionante, -imagínese en Venezuela, en el trópico, donde hay pájaros y plantas de todo tipo-, y se piensa que esta diversidad que se puedo ver está toda basada en 4 letras… pues ¡me tumbó! Después uno se pone a pensar que el 95 por ciento de todos los seres vivos del planeta son microscópicos, y que lo que estamos viendo es sólo la punta del iceberg y que toda esa actividad biológica se basa en 4 nucleótidos… “me dejó realmente fascinado”.

Todas las clases eran así; una vez que nos explicó cómo era la estructura del ADN, la tarea fue inventar una forma en que el ADN se copiara a sí mismo. Esto era antes de la era de Internet, por lo que no se podía ir a Google y buscarlo.

Entonces nos explicó los experimentos Meselson y Stahl [Matthew Meselson y Franklin Stahl explicaron la replicación semiconservativa del ADN], pero lo hizo de una forma muy sistemática. Hicimos el experimento prácticamente en el *pizarrón* y no se me ha olvidado. ¡Con eso te digo todo!

Imagínate, estando en un laboratorio marino [Marine Biological Laboratory de Woodshole] en Estados Unidos en el que voy todos los veranos, uno de los científicos que estaba caminando por el centro es ¡Meselson! Para mí es el experimento más hermoso de la historia de la Biología. Yo no sabía quién era él y nos pusimos a hablar, y entonces me pregunté ¿es la misma persona que estudié en el bachillerato? A él y a Stahl se les ocurrió el experimento, en ese mismo centro, debajo de un árbol. Me mostró cómo se hizo todo y me di cuenta que uno de los poderes de la **Biología Evolutiva y moderna** es que se puede utilizar el raciocinio para diseñar experimentos que se aprovechan de las vulnerabilidades experimentales de problemas muy complejos para poder diseccionarlos. Ese el poder de la Biología Evolutiva, de la Biología Molecular, que nos permite interpretar cosas extremadamente complejas que, hasta cierto punto, pueden considerarse mágicas; pero la magia, es imaginarse el experimento y ejecutarlo para demostrar si sus nociones son o no son acertadas. Es una maravilla, a mí me fascinó.

- ***¿Usted también realiza esa labor docente?***

Trato de hacerlo, pero es muy difícil copiar al profesor Maldonado. Los veranos doy clases en un curso de Biología y me reúno con 24 estudiantes. También lo hago en mi instituto, doy clases a los estudiantes de doctorado. Trato de inculcarles la noción de razonar, de pensar que la ciencia, en realidad, no está dedicada a descubrir la verdad, si no a hacer las cosas un poquito menos falsas, porque nuestra interpretación siempre es incompleta.

- ***Es su primera visita al CNIC, ¿qué opina del centro?***

Me siento muy privilegiado de estar en el CNIC, un centro en el que investigan investigadores que están tratando de avanzar en el conocimiento del proceso de regeneración. Por supuesto, tiene una asociación muy directa con la capacidad de nuestra especie de generar terapias y desarrollar procesos mediante los cuales podamos mitigar el sufrimiento humano producido por enfermedades que aún no hemos podido domar.

El Dr. Alejandro Sánchez Alvarado impartió el Seminario "Understanding the source of regenerative ability in animals" celebrado en el CNIC invitado por el Dr. Miguel Torres.

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/alejandro-sanchez-alvarado-magia-imaginarse-experimento-ejecutarlo