Science Advances: Descubren un sistema esencial para la formación correcta de las extremidades en el embrión

04/06/2020

Un estudio publicado en Science Advances *desvela un sistema que proporciona información a las células del embrión sobre la posición que ocupan en órganos en formación*

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) han descubierto un sistema que proporciona información a las células del embrión sobre la posición que ocupan en órganos en formación. El sistema, estudiado en su función en la formación de las extremidades, permite a las células interpretar qué partes de la anatomía del órgano les corresponde formar. El artículo, que se publica en *Science Advances*, indica asimismo que un **mal funcionamiento de dicho sistema conduce a malformaciones congénitas** y podría explicar, en parte, el efecto de la talidomida, fármaco conocido por producir una alta incidencia de malformaciones de las extremidades.

El desarrollo embrionario es uno de los procesos más fascinantes de la naturaleza y ha despertado la curiosidad científica desde los tiempos de Aristóteles. La generación de millones de células a partir de una sola y su organización para producir la anatomía típica de cada especie es uno de los ejemplos de sistemas auto-organizativos más sorprendentes y precisos. “Entender cómo las células *saben* qué órganos y estructuras anatómicas deben producir en cada posición del embrión es uno de los retos más interesantes en este campo científico”, señala el Dr. Miguel Torres, coordinador del trabajo.

La teoría de la “información posicional”, enunciada hace más de 50 años por el científico británico Lewis Wolpert, proponía un posible mecanismo por el cual las células obtendrían información acerca de su posición en el embrión. “**El sistema sería comparable a los sistemas de geolocalización, como el GPS que utilizan los teléfonos móviles** -explica el Dr. Torres-. Consta de un sistema de

referencia externa, que son las señales de los satélites, y otro de interpretación de las señales, que está en cada uno de nuestros teléfonos móviles. En los Sistemas Biológicos, además, la información posicional en cada célula desencadenaría un plan de desarrollo distinto y específico de cada posición".

El equipo del CNIC, en colaboración con investigadores de los Institutos Nacionales de Salud de EEUU (NIH), ha analizado las bases moleculares de la formación de las extremidades. De esta forma, han conseguido descifrar cómo obtienen las células información acerca de su posición en el eje próximo-distal de los primordios (estado rudimentario en que se encuentra un órgano en formación) de las extremidades.

El estudio indica asimismo que un mal funcionamiento de este sistema conduce a malformaciones congénitas

Por un lado, señala Irene Delgado, primera autora del estudio, "hemos identificado **un factor de crecimiento, llamado FG**F, como la señal que reciben las células para interpretar su posición". Las moléculas señalizadora de este factor de FGF, añade, "son producidas y enviadas al medio extracelular por solo un pequeño grupo de células en la parte más distal o alejada del primordio".

La señal se modula en función de la cercanía o lejanía (proximal/ distal). Es decir, explica Delgado, "cuanto más distal es la posición de una célula, más señal FGF recibe, y menos recibirá si es más proximal".

Asimismo, los investigadores han logrado identificar una molécula que tiene la función de interpretar las señales de FGF en las células receptoras. Se trata del factor de transcripción denominado Meis, que interpreta las señales de FGF, y que se distribuye en un gradiente lineal de abundancia; es decir, que es muy abundante en las células situadas en la zona más proximal y tanto menos abundante cuanto más distales se encuentran las células. En otras palabras, aclara el Dr. Torres, "la cantidad de Meis en cada célula es una lectura de la cuantía de FGF recibida y, por tanto, de su posición a lo largo del eje próximo-distal de la extremidad en desarrollo".

Se sabe que los factores de transcripción son capaces de regular el funcionamiento del genoma, encendiendo o apagando genes responsables del comportamiento celular. Por este motivo, señalan los investigadores, la abundancia de Meis determina la activación de distintos grupos de genes específicos de cada una de las regiones del eje próximo-distal, como los genes Hox. "De esta manera, células que obtienen la información de que su posición es la más proximal, son programadas para producir el hombro, mientras que las más distales son programadas para hacer las manos y las intermedias para hacer el brazo, codo y antebrazo", asegura Delgado.

Este sistema descubierto, destaca Torres, "**es esencial para la formación correcta de las extremidades**". Los mecanismos descritos, además, son relevantes para avanzar en el entendimiento del origen genético de la focomelia, una anomalía congénita en la que se desarrollan solo las manos y los pies, mientras que el resto de la extremidad es rudimentario. En este estudio, al eliminar experimentalmente el sistema de información posicional descubierto, todas las células del primordio de la extremidad recibían la información errónea de que eran distales, lo cual produjo focomelia.

Asimismo, la información obtenida es relevante y puede explicar, en parte, los mecanismos de acción de la **talidomida**, medicamento conocido por producir una alta incidencia de malformaciones de las extremidades. Investigaciones anteriores sobre el efecto de la talidomida indicaron que Meis es uno de los factores afectados por este medicamento.

En conclusión, estos hallazgos establecen un nuevo modelo para la generación de identidades de proximal a distal en las extremidades de vertebrados y proporcionan una base molecular para la interpretación de los gradientes de señal del factor FGF durante la formación de patrones axiales en

el embrión de vertebrados.

- *Delgado, I., López-Delgado, A. C., Roselló-Díez, A., Giovinazzo, G., Cadenas, V., Fernández-de-Manuel, L., . . . Torres, M. (2020). Proximo-distal positional information encoded by an Fgf-regulated gradient of homeodomain transcription factors in the vertebrate limb. Sci Adv, 6(23), eaaz0742. doi:10.1126/sciadv.aaz0742*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/science-advances-descubren-un-sistema-esencial-para-formacion-correcta-extremidades-embrion