

EDITORIAL

LOS GENES DEL DESARROLLO EMBRIONARIO EN DISTINTAS PATOLOGÍAS: LA NECESIDAD DE UN ABORDAJE PLURIDISCIPLINAR

DEVELOPMENTAL GENES IN HUMAN PATHOLOGIES: THE NEED OF A MULTIDISCIPLINARY APPROACH

Durante el desarrollo embrionario ocurren numerosas transiciones en el fenotipo de las células para asegurar la correcta formación de tejidos y órganos. Muchos de estos procesos se han mantenido intactos a lo largo de la evolución, y esto es fundamentalmente debido a que las vías metabólicas responsables de los mismos están conservadas. Entender las complejas relaciones existentes entre las distintas vías de señalización, hace que cada día estemos más cerca de poder adoptar las medidas clínicas adecuadas cuando aparezcan alteraciones que den lugar a enfermedades congénitas o, en los casos más graves, a letalidad prenatal.

Si bien el interés del ECEMC está focalizado en las malformaciones congénitas, no hay que olvidar que otro motivo importante por el que necesitamos entender los mecanismos del desarrollo embrionario es que las mismas moléculas participan en distintos procesos, según el contexto en que se encuentren, pudiendo tener unas funciones determinadas en procesos fisiológicos del individuo (durante el desarrollo embrionario) y participar también en procesos patológicos (en etapas fetales o en el adulto).

La familia Snail de factores de transcripción del tipo dedos de zinc es un claro ejemplo de proteínas fundamentales durante el desarrollo embrionario que también están implicadas en patologías en la edad adulta¹. Los miembros de la familia Snail se describieron como los inductores de la transición epitelio-mesénquima (TEM), mecanismo por el cual células epiteliales se convierten en células mesenquimáticas con propiedades migratorias². Mientras que en el desarrollo embrionario la TEM es responsable de la migración del mesodermo temprano y de la cresta neural, la expresión de Snail permite a las células malignas migrar para colonizar nuevos tejidos y formar metástasis durante la progresión tumoral³.

Para que el viaje sea eficaz, las células deben disminuir sus divisiones y moverse más rápido, y deben sobrevivir hasta llegar a su destino. Snail favorece ambas

cosas atenuando la división celular y confiriendo resistencia a la muerte por apoptosis⁴. Estas propiedades con las que Snail dota a las células son fundamentales en el embrión pero sus consecuencias son devastadoras en el adulto (ver Figura).

FIGURA: Funciones de Snail en fisiología y patología.
Adaptado de Barrallo-Gimeno y Nieto, (2005)⁵.

SNAIL EN LA SALUD Y EN LA ENFERMEDAD	Desarrollo embrionario	Progresión tumoral	Acondroplasias
Adquisición de propiedades migratorias	Generación de tejidos cuyas células se originan lejos de su destino final	Delaminación desde el tumor primario	
Parada de proliferación	Migración frente a división celular. Control del crecimiento longitudinal de los huesos largos	Invasión frente a crecimiento del tumor	Inhibición del crecimiento. Defectos en la diferenciación ósea
Resistencia a muerte celular	Permite a las células del embrión alcanzar su destino final	Ventaja selectiva a las células malignas para formar metástasis	

Frecuentemente, las funciones de las proteínas dependen del contexto celular y Snail no es una excepción. Por ejemplo, en condrocitos, Snail no induce movimientos celulares ni resistencia a la muerte, pero su control de la división celular toma un papel preponderante. De hecho, Snail controla el crecimiento longitudinal de los huesos largos⁶. Desde hace algo más de diez años se sabe que el crecimiento de los huesos depende del receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3) y que mutaciones activadoras en este receptor son las responsables en humanos de la acondroplasia (ACH), displasias tanatofóricas (TDI y II), hipocondroplasia (HCH) y SADDAN (acondroplasia grave con retraso en el desarrollo y acantosis nigricans)⁷⁻⁹. Snail es el encargado de transmitir la señal del receptor y por tanto, cuanto más actividad del receptor haya, se sintetizará más cantidad de Snail y el crecimiento será menor. Ha sido durante el desarrollo de este trabajo cuando entramos en contacto con M^g Luisa Martínez-Frías y la red ECEMC, magníficamente organizada y operativa en tantos aspectos. En nuestro caso ha sido fundamental para acceder a muestras de fetos y neonatos que nos han permitido confirmar los datos que habíamos obtenido en el laboratorio con líneas celulares y modelos animales⁶. En muestras de cartílago procedentes de niños con enanismo tanatofórico confirmamos las mutaciones en el FGFR3 y detectamos que Snail estaba hiperactivo, explicando así la inhibición del crecimiento óseo. Ahora sabemos que si pudiéramos controlar la actividad de Snail

podríamos regular el crecimiento de los huesos largos. Una vez más, este es un ejemplo de cómo el avance en el conocimiento de las vías de señalización básicas pueden abrir nuevos caminos para terapias en humanos.

Indudablemente, este tipo de estudios colaborativos entre profesionales de distintas ramas proporcionan nuevos enfoques y estrategias para el entendimiento de las patologías humanas. Es por ello fundamental que nos encaminemos cada día más hacia grupos pluridisciplinarios para el abordaje de los retos ante los que nos enfrenta nuestra vida profesional.

Cristina A. de Frutos y M. Angela Nieto

Instituto de Neurociencias, CSIC-UMH, 03550 San Juan de Alicante.

anieto@umh.es

Alicante, 25 de Agosto de 2008.