

MODELOS DE REGENERACIÓN

Iván Durán

Contratado predoctoral de la Universidad de Málaga, (LABRET) Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología, Facultad de Ciencias. ijduran@uma.es

La capacidad que algunos animales tienen para recuperar determinadas partes de su organismo tras una pérdida más o menos traumática, ha atraído la atención de la Ciencia desde comienzos del siglo XX. A lo largo de todo este tiempo, se han propuesto teorías y desarrollado conceptos que tratan de explicar cómo se recupera una parte de un órgano o tejido e incluso una estructura compleja completa cuando se pierde por razones diversas. En este punto es importante resaltar la diferencia entre *reparación* y *regeneración*. La *reparación* es un proceso que sustituye el tejido dañado o perdido por otro que «cura», es decir, que permite, al menos de forma parcial, la viabilidad del tejido u órgano pero no mantiene su identidad estructural ni funcional. La *reparación*, así entendida, es típica en vertebrados adultos como aves y mamíferos. La *regeneración*, sin embargo, supone la sustitución del tejido perdido por otro igual que conserva la estructura y funcionalidad del original; es una característica propia de numerosos invertebrados y de algunas estructuras de ciertos vertebrados adultos, principalmente anamniotas (peces y anfibios).

Parece evidente que a lo largo de la evolución algunos metazoos perdieron la capacidad de regenerar partes dañadas del organismo, debiendo contentarse con repararlas. Este «obstáculo evolutivo» que impide la regeneración tiene unas bases moleculares y celulares que son, en gran parte, desconocidas. Es por ello por lo que muchos científicos las estudian en diversos modelos animales para determinar su naturaleza, para finalmente poder aplicar esos conocimientos, en un futuro, a la práctica clínica.

En los últimos años se ha realizado un gran avance en el conocimiento de los mecanismos de la regeneración, que en ocasiones no difieren tanto de los que controlan los mecanismos de reparación en los humanos. De hecho, existe una gran similitud entre los genes que participan en la regeneración y en la reparación, aunque la localización de su expresión y en sus interacciones difiera en los dos fenómenos. Precisamente debido a estos nuevos avances en el conocimiento de la regeneración, se hace necesario reconsiderar y discutir dos conceptos esenciales.

Clásicamente, se ha considerado que la regeneración puede deberse a dos mecanismos distintos, la morfalaxis y la epimorfosis. Denominamos *epimorfosis* a la restauración morfológica y funcional de una estructura anatómica perdida en un organismo adulto mediante la formación de un blastema (Figura 1, A). Por otro lado, el término *morfalaxis* implica un drástico remodelado de los tejidos preexistentes de forma que parte de los viejos tejidos se transforman en aquellos que se han perdido. Se forma así, un organismo completo sin que exista un proceso proliferativo, es decir, sin la formación de un blastema propiamente dicho en el fragmento no dañado (Figura 1, B). Por tanto, cuando nos referimos a la regeneración de la aleta de los peces teleosteos o de la extremidad de los urodelos, hablamos de epimorfosis y, por el contrario, cuando

nos referimos a la regeneración de la hidra estamos en presencia de un proceso de morfalaxis.

La clave para diferenciar ambos procesos es, por tanto, la existencia del *blastema*, concepto directamente relacionado con una proliferación celular activa. Podemos definir blastema como una masa de células indiferenciadas y proliferantes que darán lugar a todos los tejidos de la estructura a regenerar. Generalmente, resulta fácil de identificar por ser un tejido no pigmentado que se forma bajo el epitelio que cubre la herida e identificándose en cortes histológicos por la presencia mayoritaria de estas células de morfología indiferenciada y con alta tasa de división.

Al acuñar los términos de epimorfosis y morfalaxis se crearon fronteras conceptuales sobre el modo en que tiene lugar la regeneración, basándose casi exclusivamente en la participación o no del denominado blastema. Este concepto de blastema, en principio tan intuitivo, se ha vuelto más complejo en los últimos 15 años debido a los aportes de la biología molecular. Los estudios de expresión de genes (principalmente factores de transcripción), han llevado a la reconsideración de la terminología clásica. Fue Morgan quien mediante estudios de regeneración en planaria a principios del siglo XX, acuñó el término de morfalaxis (inicialmente *morfalaxis*), tras la observación de la regeneración de la faringe a partir de células del «tejido viejo». Curiosamente, la regeneración de la planaria acabó considerándose epimorfosis debido a los estudios realizados por Kido en 1959. Este autor observó la formación de un blastema y siguiendo la definición que el mismo Morgan estableció con claridad: «epimorfosis requiere proliferación celular para obtener el organismo completo, con todos sus tejidos, independientemente de su tamaño, mientras que morfalaxis, no» concluyendo que la regeneración en planaria era epimórfica. Estas descripciones contradictorias de la regeneración de planaria muestran una visión sobre los problemas a los que se han enfrentado los investigadores para definir el término correcto, hasta el caso de referirse como epimorfosis a la regeneración de la hidra en el que se han observado procesos proliferativos sin la formación de un blastema, pese a ser un organismo cuya regeneración ha sido descrita tradicionalmente como morfoláctica (Fig.1 B) ¿Es, por tanto, la regeneración epimórfica dependiente de la participación de un blastema o de la existencia de procesos proliferativos? Para intentar aclarar esta cuestión, Newmark y Sánchez Alvarado, propusieron la utilización estricta de los términos clásicos referidos por Morgan, teniendo en cuenta que no se trata de conceptos opuestos y que en la práctica pueden suceder simultáneamente. De este modo, se aclara que no existe la morfalaxis perfecta que ocurra con una tasa de proliferación nula, sino que se trata de una cuestión de secuencia temporal de sucesos donde primero se reconstruye el individuo completo a partir de tejido preexistente y posteriormente tiene lugar el proceso proliferativo por el que se alcanza el tamaño

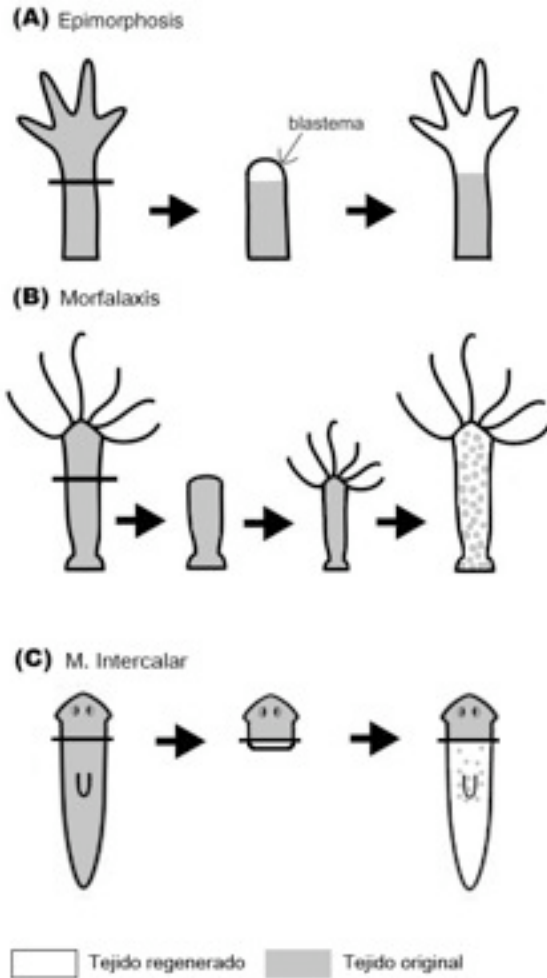


Figura 1: Modelos de regeneración:
A. – Epimórfica. B. – Morfalaxis.
C. – Modelo Intercalar

original. De igual manera, la epimorfosis no es solo un proceso proliferativo ya que la formación del blastema no excluye una cierta remodelación de los tejidos preexistentes.

En los últimos años se han realizado nuevos estudios con el objetivo de clarificar los procesos de regeneración a través de marcaje celular y de expresión de genes exclusivos de ciertos tejidos. Así, en la actualidad, se considera que los procesos de regeneración epimórfica y de morfalaxis no son excluyentes, aunque sí distinguibles por la presencia o ausencia de un blastema proliferativo. Además se estima que ambos procesos pueden estar presentes en diferentes casos de regeneración de un mismo organismo o incluso combinarse, como en el caso del modelo de «regeneración intercalar». Dicho modelo describe la regeneración de la faringe de la planaria a partir de células aportadas tanto por el blastema como por células de «tejido viejo» (que no derivan del blastema) y que redefinen su identidad para transformarse en células específicas de algunos de los tejidos perdidos mediante un proceso de desdiferenciación. El modelo se basa en estudios realizados por este grupo de investigación, interesado en definir si la regeneración de la planaria es un proceso epimórfico o morfaláctico. Para ello, estudiaron la expresión el gen de la cadena pesada de la miosina, que es un marcador específico del músculo de faringe y por lo tanto las células que la expresan forman o formarán parte de este órgano. El resultado de sus experimentos sorprendió a los investigadores, ya que localizaron la expresión de miosina en células del tejido original muy alejadas del blastema a partir del cual se suponen que se forman los tejidos regenerados. Esto sugería la implicación de neoblastos (células madre en planarias) del «tejido viejo» en la formación de tejido regenerado y por lo tanto la existencia de un proceso de morfalaxis simultáneo a la regeneración epimórfica del blastema (Figura 1, C). En resumen, estos experimentos demuestran que los tejidos regenerados en planaria se forman a partir de células nuevas provenientes del blastema (epimorfosis) y de la redefinición de células preexistentes a la amputación (morfalaxis). Las conclusiones de estos estudios acaban con la estricta separación entre ambos mecanismos regenerativos, rompiendo las fronteras artificiales entre ambos procesos naturales.

Lecturas recomendadas para saber más:

- Morgan TH. Regeneration and liability to injury. *Science* 14(346):235-248, 1901.
- Galliot B. Signaling molecules in regenerating hydra. *BioEssays* 19: 37-46, 1997.
- Newmark, Sánchez-Alvarado. Regeneration and science terminology. *BioEssays* 19:535, 1997.
- Agata K, Saito Y, Nakajima E. Unifying principles of regeneration I: Epimorphosis versus morphallaxis. *Develop Growth Differ* 49: 73-78, 2007.