

Este concepto reconoce que la homología entre dos regiones no implica necesariamente la homología entre sus componentes de menor orden, pero acota dónde deben buscarse dichas relaciones de orden inferior. (Si se establece que dos regiones en dos especies son homólogas, el posible homólogo de un componente de una de ellas, caso de existir, formará parte de la otra).

Lo anterior está de acuerdo con la naturaleza jerárquica de la organización biológica y define un concepto de identidad biológica que se centra en el origen embriológico dentro de un marco evolutivo, más que en la semejanza anatómica.

Y así, terminamos retomando el inicio de este artículo. Es probable que en la raíz de la controversia que genera el concepto de homología esté la multitud de matices que admite, pero la verdadera cuestión que subyace al problema es determinar qué entendemos realmente por identidad biológica, ahora que la idea de los arquetipos no tiene lugar.

Las tendencias actuales son diversas, pero el nuevo paradigma parece tomar el rumbo de la Biología del desarrollo. Un camino que dura ya 150 años, no demasiado, al fin y al cabo, si se echa un vistazo a la Historia de la Ciencia.

TOCANDO A LAS CÉLULAS CON LA “VARITA MÁGICA”: EL SISTEMA NOTCH-DELTA EN EL DESARROLLO

Ramón Muñoz-Chápuli

El destino de una célula durante el desarrollo es función de las señales que recibe de su entorno, así como de su capacidad de responder a dichas señales. La célula obtiene esa información crítica para su futuro de la matriz extracelular y de otras células, que emplean diferentes medios para comunicar sus señales. Vamos a tratar aquí de una forma singular que utilizan determinadas células para enviar señales a células vecinas por medio del contacto directo, en ocasiones a través de una larga prolongación celular a modo de “varita mágica”. Se trata de la vía de señalización mediada por las proteínas de las familias Delta (ligandos) y Notch (receptores), una vía implicada en decisiones muy importantes y muy variadas durante el desarrollo de un gran número de organismos animales.

Las células que expresan Delta u otros ligandos similares (como Jagged o Serrate) presentan estas proteínas en su membrana celular. La presencia de ligandos Delta activa los receptores Notch situados en la superficie de células vecinas. Estos receptores, al ser activados, sufren un cambio conformacional que expone zonas intracelulares susceptibles de ser atacadas por una proteasa, liberando así un fragmento de Notch al interior celular. El fragmento puede así combinarse con factores de transcripción a los que activa, promoviendo la expresión de determinados genes.

El sistema es económico y eficaz, en el sentido de que el contacto de una célula señalizadora con otra receptora activará rápida y específicamente la activación transcripcional. No resulta por tanto sorprendente que los sistemas basados en Delta/Notch estén implicados en numerosos y variados procesos del desarrollo, algunos de los cuales vamos a describir aquí.

Uno de los más conocidos es el del bloqueo de la determinación neural en progenitores de *Drosophila*. En efecto, los progenitores del sistema nervioso de esta mosca son capaces de producir tanto neuronas como células gliales. Lo que sucede es que la activación de Notch induce la expresión de moléculas represoras de factores esenciales en la diferenciación neuronal, como NeuroD o Neurogenina. Por otro lado, dado que Notch reprime a su vez la expresión de Delta se produce una curiosa interacción que lleva a organizar espacialmente neuronas y glía. En principio los progenitores neurales expresan tanto Notch como Delta de forma similar. A medida que avanza el proceso pequeños desequilibrios locales y aleatorios provocan una desestabilización. Un predominio de Delta induce en las células vecinas un predominio de activación Notch y, consecuentemente, la progresiva represión de Delta. Al final lo que tenemos es un mosaico regular de células con predominio de Delta y células con predominio de señales Notch activadas. Las primeras serán neuronas y las segundas glía, y se habrá establecido un patrón espacial regular entre estas poblaciones.

Lo sorprendente del tema es que un sistema muy similar de señales y de toma de decisiones a nivel celular se mantiene en vertebrados. En la retina, por ejemplo, la diferenciación en neurona óptica y célula glial se produce mediante señales Delta/Notch. Tanto en anfibios como en aves y mamíferos se ha comprobado también que Delta marca las futuras neuronas, mientras que los mayores niveles de Notch se encuentran en las futuras células gliales, sugiriendo que el sistema de señales neurogénicas de *Drosophila* se mantiene en vertebrados (Wakamatsu et al., *Development*

127:2811-2821[2000]).

Fuera del sistema nervioso, encontramos a los mismos protagonistas en papeles muy diferentes. En *Caenorhabditis elegans*, dos tipos celulares relacionados con el sistema genital (célula ancla y precursor uterino) se diferencian en función del contacto entre las proteínas Lag-2 y Lin-12, pertenecientes, respectivamente a las familias Delta y Notch. De nuevo pequeñas diferencias se amplifican progresivamente canalizando la diferenciación de células vecinas en direcciones divergentes. Más sorprendente aún es cómo se regula la decisión de las células germinales de *C. elegans* acerca de seguir proliferando por mitosis o entrar en meiosis y generar los gametos. En la gónada de estos gusanos existen unas células situadas en el extremo distal caracterizadas por largas prolongaciones que están en contacto con las células germinales más próximas. Cuando algunas de dichas células, por su proliferación, pierden el contacto con las células del extremo distal entran en meiosis y producen gametos. Se han identificado las proteínas que median esta inhibición de la meiosis, de nuevo Lag-2 (homólogo de Delta) en las prolongaciones de las células del extremo distal y Glp-1 (de la familia Notch) en las células germinales. No sorprende que en los mutantes de Glp-1 los precursores germinales no proliferen y entren directamente en meiosis. Así, en lugar de las 1.500 células germinales esperadas al final del desarrollo encontramos menos de una decena de espermatozoides.

La presencia de ligando Delta en el extremo de largas prolongaciones celulares llamadas filopodios no es exclusivo de este caso. Recientemente se ha descubierto que la decisión de las células epiteliales de *Drosophila* de formar quetas (pequeños filamentos) está también controlada por la presencia de Delta en largos filopodios. Si se inhibe experimentalmente la formación de filopodios, la inhibición de la formación de quetas sólo se produce sobre distancias cortas y el resultado es una mayor densidad de quetas (de Joussineau et al., *Nature* **426**:555-559 [2003]). Esta observación puede explicar algunas presuntas actuaciones del sistema Delta/Notch “a distancia”, es decir, sobre un rango de varios diámetros celulares, algo que resultaba sorprendente dada la presencia exclusiva de estas proteínas en la superficie celular.

En *Drosophila* Notch y su ligando Serrate intervienen también en la estabilización del margen del ala, que en ausencia del sistema presenta muescas (Notch en inglés) y dientes de sierra (de ahí Serrate).

En vertebrados, el sistema Notch/Delta puede también estar implicado en desarrollo cardíaco y angiogénesis, según datos recientes y sorprendentes. Se ha propuesto que señales Notch/Delta podrían estar implicadas en la transición epitelio-mesénquima, es decir en la transformación de células epiteliales en células mesenquimáticas con capacidad migradora e invasiva. Esto es un proceso normal del desarrollo (algunos tipos de gastrulación, formación de la cresta neural, etc.), pero también se produce transición epitelio-mesénquima en carcinomas agresivos. Se ha comprobado que señales Jagged1/Notch1-4 promueven la transición epitelio mesénquima del endotelio cardíaco en lugares precisos, dando lugar al tejido valvuloseptal, precursor de las válvulas cardíacas y de determinadas zonas de los septos cardíacos. Esta acción se produce por activación de Snail, un factor de transcripción clave en las transiciones epitelio-mesénquima de mamíferos. La ausencia de Notch implica una hipoplasia valvular incompatible con el correcto funcionamiento del corazón (Timmerman et al., *Genes Dev.* **18**:99-115 [2004]; Nosedá et al., *Circulation Research* **94**:910 [2004]). De hecho ya se habían relacionado anomalías valvulares en humanos con mutaciones en Jagged-1.

Por otro lado el sistema Notch parece modular la migración y la morfogénesis del endotelio durante la angiogénesis o crecimiento de nuevos vasos. La expresión de Notch1 estabiliza las redes de vasos formados *in vitro*, y la expresión forzada de Notch4, que es un receptor específico del endotelio, en otros epitelios inhibe la formación y ramificación de túbulos (Uyttendaele et al., *Dev. Biol.* **196**:204-217 [1998]). Por otro lado la expresión de una forma constitutivamente activa de Notch4 en endotelio inhibe la angiogénesis (Leong et al., *Mol. Cell. Biol.* **22**:2830-2841,[2002]).

La lista no parece estar cerrada, por lo que el sistema Delta/Notch, esta especie de “varita mágica” con la que las células discuten y deciden sus destinos en el desarrollo, nos dará sin duda sorpresas en un futuro próximo.