

localizaciones y, alternativamente, podrían actuar como señales para la proliferación o diferenciación de las células mesenquimáticas hacia osteoblastos formadores de hueso.

Durante el crecimiento y remodelación continua del hueso, los osteoblastos y los *osteoclastos* trabajan juntos en el equilibrio de formación y resorción. La colocación de osteoblastos y *osteoclastos* determina la forma de los huesos conforme éstos crecen. En el cráneo en desarrollo, las actividades de resorción del *osteoclasto* sobre la superficie interna son equilibradas por la formación de hueso por los osteoblastos en la superficie externa. Una interacción como ésta mantiene el grosor del cráneo conforme éste se expande para acomodarse al cerebro en desarrollo.

En la especie humana, a partir de los 20 años, el equilibrio entre la formación y la resorción ósea cambia, de manera que la resorción osteoclástica no es re-

parada completamente por los osteoblastos. La reducción en la masa ósea resultante incrementa la susceptibilidad a las fracturas. En mujeres, la pérdida acelerada de hueso parece seguir la reducción de los niveles de estrógeno en la menopausia. La administración de estrógeno en ese momento produce un incremento de la masa ósea. El estrógeno parece actuar a dos niveles. Por una parte produciría un aumento de la síntesis de la matriz del hueso actuando directamente sobre los osteoblastos, los cuales tienen receptores de estrógenos. Por otro lado, un efecto del estrógeno es inhibir la síntesis de interleucina-6, una citoquina que estimula el desarrollo de los *osteoclastos*. Con estas dos acciones, por tanto, se mantendría la masa ósea equilibrando la síntesis y la resorción.

J.C. Dávila (Profesor Titular de Biología Celular).

en definitiva con las reglas de juego de nuestra sociedad. Les aseguro que los biólogos del desarrollo tenemos menos información sobre nuestras células que sobre nosotros mismos en sociedad. Así pues, como empresa parece viable.

Cuando terminen los proyectos de GENOMA HUMANO, y otros paralelos establecidos para varias especies, nos van a asegurar el archivo global de nuestra información genética. Los genéticos moleculares han hecho algo más, han comparado las secuencias nucleotídicas de dichos genes y han encontrado que en cada genoma existen genes similares, a los que en principio llaman homólogos, sin saber si tienen la misma función o no, o si efectivamente corresponden a genes divergidos de un gen común. Lo que no hacen los biólogos moleculares es estudiar la función de dichos genes en las células que construyen las distintas partes del organismo, misión ésta de los genéticos de desarrollo, que aprovechan el trabajo molecular para interpretar sus resultados. Dicho de otra manera, Ed Lewis (California) y A. García-Bellido (Madrid) descubrieron la existencia de unos genes que identificaban metámeros y determinaban la existencia y distribución espacial de tipos celulares sin saber a que genes correspondían, esto es, sin saber su estructura molecular. En su caso fueron factores de transcripción pero podían no haberlo sido. El conocimiento de la existencia y función de los genes de desarrollo se inició antes de saber su identidad, su esencia. Esto quiere decir que el conocimiento de la secuencia de todos nuestros genes no nos asegura el conocimiento de las partes de un organismo, si el genético del desarrollo no trabajase. No podríamos saber cómo funciona o cómo se construye el cerebro de los animales con el conocimiento único de las secuencias de los genes que alguna vez se expresan en él. Necesitamos, por lo tanto, conocer los métodos de estudio que permitan estudiar dichas reglas de desarrollo.

La genética del desarrollo de distintas especies - nos aventuramos a hablar de especies sin saber por que lo son, ¡somos muy valientes! - de nematodos, dípteros, anfibios, peces o mamíferos tiene como objetivo el estudio de dichas reglas. Los análisis clásicos genético-mutacionales, los moleculares y la introducción de nuevos genes exógenos en individuos transgénicos son nuestras herramientas. El estudio comparado de secuencias será como veremos la clave para poder extender nuestros estudios a otras especies, entre ellas la nuestra, defendida hasta ahora por las leyes ante

BIOLOGÍA DEL DESARROLLO

¿CÚALES SON NUESTRAS SEÑAS DE IDENTIDAD?

Si dejásemos la discusión sobre nuestra identidad en manos del criterio de los que nos rodean obtendríamos opiniones muy diferentes y plurales basadas en cada experiencia particular. Si por el contrario pudiésemos describir nuestro propio ser, por supuesto de una manera imperfecta, describiríamos a alguien especial, con grandes dotes y pequeños defectos, señas de nuestra identidad supuesta. Pulsando en nuestra sociedad a amistades, colaboradores, familia, etc, verificaríamos si aquello que pensamos de nosotros mismos es verdad o no.

La genética del desarrollo trata de dar sentido también, junto a la taxonomía, inmunología y el psicoanálisis, a la identidad no ya de un individuo o población sino de una parte de dicho individuo, eso sí de entre los diferentes a nosotros. Los genéticos consideran que es en el DNA donde reside toda la responsabilidad de las "reglas de desarrollo": investigando la actividad de genes en el interior de las células responsables de la construcción durante el desarrollo de dicha parte, podríamos conocer sobre su identidad. Dichas células sintonizan la expresión de sus genes según la información proce-

dente de las células vecinas o globalmente dependientes de sustratos nutricionales y señales hormonales. Cada una de estas células necesita además recordar dicha información impresa en señales extracelulares, en transformaciones químicas del DNA y en la síntesis de ciertos grupos de proteínas. Estas proteínas son codificadas por el conjunto de genes que los genéticos de desarrollo llamamos genes formadores de patrones, o comúnmente genes de desarrollo, haciendo mención a su importancia en la estructuración de la organización corporal de estos individuos.

En una visión un tanto utópica, el propio concepto de especie, tanto entendido como individuo o como población, habría de pasar obligatoriamente (y ese es mi criterio y el de muchos genéticos del desarrollo) por el conocimiento de todos los sistemas de organización celulares, esto es, todos los genes de desarrollo responsables de todas las partes de cada miembro de dicha especie: la verdadera esencia de la misma. Si esta empresa parece difícil, la podría comparar con el establecimiento del organigrama de nuestro Estado, con el texto de la Constitución y de todas nuestras leyes y

la manipulación genética con intenciones no terapéuticas. Una segunda estrategia ha sido la de diseñar organismos transgénicos donde se han podido estudiar la función de algunos de nuestros genes humanos inmersos en genomas extraños. De entre los genes seleccionados, los genes homólogos a *Deformed* (*Dfd*) en ratón y humanos (*Hoxd-4*), y a *Abdominal B* (*Abd-B*) en ratón (*Hoxd8-11*) han ofrecido los resultados más interesantes.

Estos son de esos genes que estudió Ed Lewis, cuyas desregulaciones producen fenotipos de homeosis, esto es, pérdida de identidad de un segmento (una parte de la mosca) y transformación del mismo en otro con el cual coexiste en el mismo individuo. W. Gehring (Basilea) descubrió que otro gen homeótico, *Antennapedia* (*Antp*), y finalmente todos ellos presentan en sus secuencias dominios de unión al DNA, la caja homeótica (Homeobox, *Hox*); y están organizados en ordenaciones en tándem de los mismos en lugares discretos del genoma, los complejos *Hox*, con características especiales: están ordenados en el DNA en el mismo orden que se expresan en el eje antero-posterior del organismo o próximo-distal de los apéndices. Estos genes además comparten otra propiedad. Sus proteínas se estorban a la hora de regular a otros genes según reglas de prevalencia, esto es, el que se expresa más caudalmente suprime la actividad del que se expresa más anteriormente, efecto denominado supresión fenotípica. En particular, mutaciones de ganancia de función tras la expresión no restringida de individuos transgénicos para genes híbridos en los cuales *Dfd* depende de la actividad del promotor de las proteínas de estrés, producen fenotipos de transformación de estructuras derivadas de los parasegmentos 2, 3 y 4 en parasegmento 1 (*Drosophila* sufre al igual que nosotros los vertebrados la resegmentación: desfase entre segmentos embrionarios y adultos). De igual modo la falta de función de *Dfd* produce deleciones de la epidermis de los segmentos maxilar y mandibular (parasegmento 1). Lo más interesante de todo es que el gen similar en el ratón y en nosotros, expresado de forma no restringida presenta fenotipos similares y rescata la falta de función en moscas mutantes *Dfd*. Experimentos similares realizados en el gen *Abd-B* y sus homólogos *Hoxd8-11* rinden resultados coherentes con equivalencias de función entre *Hoxd11* y *Abd-B*. De igual forma, existen supresiones fenotípicas de *Hoxd11* sobre el *Antp* endógeno.

En su conjunto estos resultados concluyen que las diferencias morfológicas entre un hombre (o ciertos derivados de segmentos específicos) y una mosca o un ratón (o ciertos segmentos y parasegmentos) no se deben a la existencia de diferentes genes identificadores para dichas partes y que pueden ser intercambiados. La aparición de nuevos genes de la familia *Hox* y su posterior divergencia funcional serían responsables de la aparición y/o transformación de la identidad segmentaria, siendo caracteres atávicos a un linaje dado. De hecho el sistema de respuesta a los mecanismos de información posicional embrionarios, los genes *Hox*, son una constante en el desarrollo de todos los animales, por lo tanto una sinapomorfía al reino Animalia. Si este sistema de identificación es similar a otro en plantas es una cuestión aún por resolver.

¿Dónde reside molecularmente las diferencias (señas) de nuestra identidad? A. García-Bellido propuso en 1975 la existencia de un grupo de genes, los realizadores, que suponen genes de implementación de los genes del complejo *Hox*, entonces llamados genes selectores. Los realizadores serían bajo esta hipótesis el grupo responsable de la construcción de cada segmento, de cada parte. Se han realizado experimentos de eliminación de todos los genes *Hox* en un segmento dado que se diferencia como pro- y mesotórax, constituyendo éste un segmento básico. Las modificaciones que los genes *Hox* producen en este sistema de construcción básico de segmentos serían modificaciones de la actividad de los genes selectores del promesotórax. En resumen, los genes *Hox* modulan la actividad de otros genes, los realizadores, que pueden funcionar en ausencia de éstos. Si los cambios morfológicos en una línea evolutiva no se deben a los genes *Hox* es debido a que los que son regulados por éstos comparten la misma naturaleza molecular en una hipótesis sencilla. Estas se han de encontrar en dicho sistema de construcción básico por lo que al menos una porción de este sistema (si no todo) debe estar conservado en toda la filogenia animal. Si modulaciones en los genes menos conservados son responsables de la identidad específica es una hipótesis que no se ha corroborado aún.

La búsqueda de estos genes se realiza según varios protocolos genéticos diferentes y se les supone regulados, aunque sólo parcialmente, por los genes *Hox*, según la hipótesis de García-Bellido. De entre ellos, el TGF- β ha sido quizás el primero en aparecer con claridad. De

hecho, es muy raro, que los genes realizadores que surjan no sean aquellos mismos que sabemos reguladores del crecimiento y/o división celulares, o factores de diferenciación celular - protooncogenes, antioncogenes, etc-. Los estudios comparados sugieren una función conservada para el TGF- β en la señalización a larga distancia, necesaria durante el establecimiento de la información posicional en muy diversas especies, pero las homologías de los mecanismos implicados: inducción del mesodermo, establecimiento de la polaridad dorso-ventral del embrión y antero-posterior y próximo-distal de discos imaginales y su expresión durante el desarrollo de vertebrados, sugieren una función conservada en procesos celulares diferentes. A centenares de genes como éste que originalmente se han descubierto en *Drosophila* o *Xenopus* y que han servido para la búsqueda de nuevos genes en otras especies, incluida la nuestra, se le unen millares de nuevos mutantes a estudiar surgidos de protocolos de mutagénesis a gran escala en nuevas especies como la del pez *Brachydanio rerio*.

En el futuro es posible imaginar que, al igual que ha podido establecerse en la actualidad un sistema de identificación segmentario en los animales (supongo que se estarán realizando claves de determinación moleculares basados en la idea de los genes selectores, y si no habrá que hacerlas), será posible diseñar una red de interacciones intra- y extracelulares responsables de construir los detalles de cada segmento, o al menos del segmento básico de cada animal o de cualquier parte del mismo. Será en esa red donde las respuestas a nuestra identidad morfológica como especie se habrán de encontrar.

Estamos todavía alejados de comprender genéticamente la esencia de una especie o procesos evolutivos tales como la convergencia o divergencia, pero los primeros pasos se han dado. Quizás, como algunos defienden, esta sana ambición sea equivalente tan solo a la búsqueda del Santo Grial, de El Dorado o de la Atlántida.

Dedicado a la memoria de M^a Paz Capdevila, que dedicó su vida al estudio de estos temas.

M. Marí-Beffa (Profesor Ayudante de Biología Celular).