

Barcelona, viernes 24 de septiembre de 2010

Descubren un sistema de autorregulación celular implicado en el correcto desarrollo embrionario

- **El mecanismo ayuda a las células embrionarias a saber cuál debe ser su papel final en el organismo**
- **El estudio, que podría abrir nuevas estrategias de investigación en algunos tipos de cáncer o malformaciones, se publica en la revista *Science Signaling***

Que una célula embrionaria se convierta en la célula de una extremidad, la cabeza o de un órgano como el hígado o el corazón, depende en parte de su ubicación en el embrión. Ahora bien, ¿cómo “sabe” la célula su ubicación? Esta información posicional la recibe gracias a los morfógenos, moléculas secretadas por las mismas células y que se dispersan por todo el tejido en desarrollo formando un gradiente de diferentes concentraciones (más densidad cuanto más cerca se está de la fuente emisora del morfógeno). La célula, por su parte, dispone de unos receptores (que también son proteínas) que detectan estos morfógenos. Así, la célula percibe la información posicional “contando” los receptores activados o bien mediante algún mecanismo más complejo.

Andrés Casali, investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha estudiado uno de estos morfógenos, la proteína Hedgehog. Se trata de uno de los morfógenos más conocidos, conservado en muchos organismos a lo largo de la evolución, tanto en insectos como en vertebrados. Casali, que también es investigador del Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona, ha estudiado cómo la célula “lee” la información posicional que da Hedgehog y ha descubierto que los receptores (formados por un complejo entre las proteínas PTC y Smo) disponen de un sistema complejo que se podría definir como de “calibración”. Los resultados del trabajo han sido publicados en la revista *Science Signaling*.

"Se sabe que cuando los receptores reciben la señal de Hedgehog, la célula va produciendo más moléculas de PTC hasta que llega un punto en el que, si tiene demasiadas, el complejo receptor se satura y se bloquea", explica Casali. En condiciones normales, sin embargo, este bloqueo se evita gracias a un mecanismo

descubierto en la mosca del vinagre y que, probablemente, existe en todos los organismos.

El autor describe un "mecanismo con el que las moléculas de PTC se autorregulan para que el número de ellas sea suficiente para percibir correctamente la concentración del morfógeno Hedgehog, pero no excesivo como para bloquear el complejo receptor que forman con Smo". El funcionamiento de este mecanismo se basa en la capacidad de la proteína PTC en inducir su propia degradación en función de la cantidad total de proteína que la célula produce. Este mecanismo juega un papel en el ajuste de la sensibilidad de la célula para percibir Hedgehog y saber, pues, dónde está y qué papel le corresponde.

El estudio abre nuevas estrategias de investigación. "Hay muchos tipos de regulación en las células y ésta es una más.. Conocerla puede abrir nuevos caminos para controlar la vía de Hedgehog en aquellos casos donde su mal funcionamiento está implicado en procesos de cáncer, entre los que destacan, entre muchos otros, los carcinomas de células basales, el tipo de carcinoma más común en poblaciones caucásicas", aclara Casali.

El descubrimiento que recibió en Nobel

Hedgehog es una proteína altamente conservada y su función es imprescindible en los organismos. Se describió por primera vez en los años 80, en la mosca *Drosophila melanogaster*, en un trabajo realizado por Nüsslein-Volhard y Wieschaus que les llevó a ganar el premio Nobel de Medicina en 1995. Fue bautizada como Hedgehog (erizo en inglés) porque las larvas en las que esta proteína estaba ausente mostraban dentículos (una especie de pelos) en todas partes, lo que confería al insecto un aspecto de erizo.

En humanos, Hedgehog tiene muchas funciones, sobre todo en el momento del desarrollo. En adultos está implicada en la homeostasis de muchos órganos, como el hígado o el páncreas. Dada la gran variedad de órganos y tejidos donde la función de Hedgehog es necesaria, el mal funcionamiento de la vía este vinculado a muchos casos de malformaciones humanas, como la holoprosencefalia (trastorno caracterizado por la ausencia del desarrollo del lóbulo frontal del cerebro), o muchos tipos de cáncer.

Andreu Casali. **Self-Induced Patched Receptor Down-Regulation Modulates Cell Sensitivity to the Hedgehog Morphogen Gradient.** *Sci. Signal.*, 24 August 2010 Vol. 3, Issue 136, p. ra63