

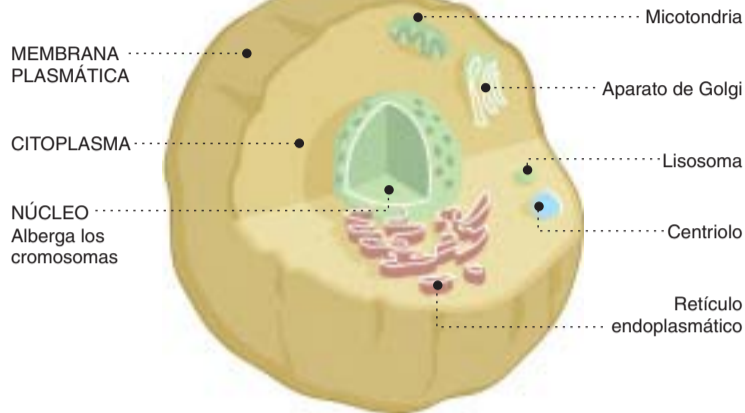
Puede que esté formado por una sola, como las bacterias, o por 75 billones, como el ser humano, pero cualquier organismo vivo de la Tierra tiene este mínimo denominador común: la célula.

Juan Carlos Izpisúa Belmonte, Diego Rasskin y Ángel Raya, destacados investigadores del Instituto Salk (California), tratan de la célula y sus capacidades en el segundo capítulo de la serie

LOS PROCESOS CELULARES BÁSICOS

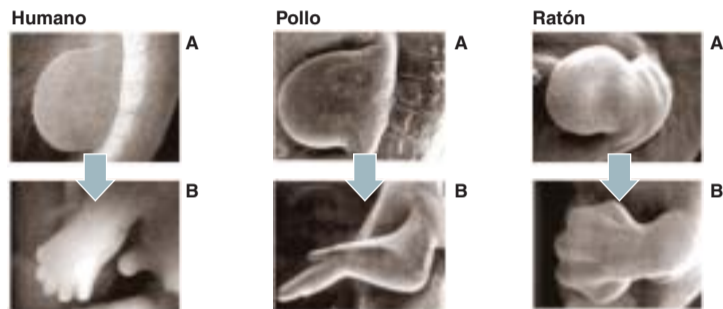
La célula es la unidad básica de la vida. Todos los seres vivos están formados por una o múltiples células. En el ser humano son aproximadamente 75 billones.

LA CÉLULA



CÉLULAS EN ACCIÓN

Las extremidades de un humano, un pollo y un ratón comienzan a desarrollarse a partir de un primordio de gran semejanza (A). Los procesos morfogenéticos, expresados en tiempos y lugares distintos dan resultados muy diferentes (B).



Fuente: Elaboración propia

COMPORTAMIENTO DE LA CÉLULA

Cuando todo va bien...



Embrión

Desde una célula inicial a millones de células en el embrión, sólo **cuatro procesos** son necesarios (migración -A-, proliferación -B-, apoptosis -C- y diferenciación -D-) para su desarrollo.

Y cuando va mal...



Tumor

Los **mismos procesos** actúan para formar un tumor. En este caso, hay una dediferenciación inicial, seguida de proliferación descontrolada, invasión de tejidos y migración hacia otras partes del cuerpo (metástasis).

Migración (A)

Las células se desplazan dentro del embrión para ocupar el lugar que les corresponde.



Imagen: Las principales células que formarán el corazón migran hacia la zona media del embrión en desarrollo.

Muerte programada (C)

También llamada apoptosis. Las células no necesarias activan mecanismos de suicidio.



Imagen: En las zonas oscurecidas las células mueren para que los dedos queden separados.

División (B)

La proliferación celular mediante sucesivas divisiones es el primer paso para el desarrollo del embrión.

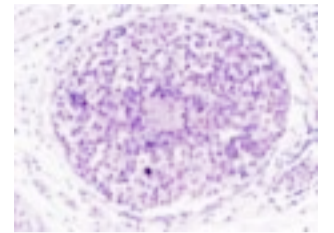


Imagen: Tejido en proceso de desarrollo.

Diferenciación (D)

Las células, al principio iguales, van especializándose en las sucesivas divisiones.

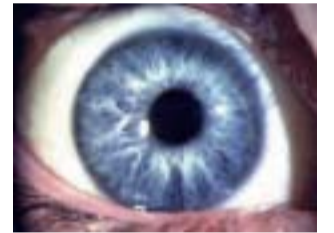


Imagen: Para formar un ojo es necesario que las células se diferencien en tipos específicos muy variados.

EL PAÍS

2. LA CÉLULA

La acaparadora estrella de la película de la vida



JUAN CARLOS IZPISÚA BELMONTE / DIEGO RASSKIN / ÁNGEL RAYA

Del nacimiento a la muerte de un organismo, la célula lo hace todo: edifica, repara, controla, cambia, regula, sincroniza, informa, ordena...

La vida en la Tierra presenta una variedad sorprendente, tanto de formas como de funciones. Sin embargo, hay una característica común a todas las formas de vida conocida: desde las ubicuas bacterias hasta los mamíferos, pasando por las plantas, los organismos vivos están formados por células.

Entre la vida y la muerte de un organismo, la célula lo hace todo: edifica, repara, controla, cambia, regula, sincroniza, informa, ordena... Debido a su papel clave en la organización de un organismo, las células son, a la vez, blanco y escudo protector en la mayoría de las enfermedades, produciendo tumores cuando se dividen indiscriminadamente, o protegiéndonos de los agentes patógenos por medio del sistema inmune.

Las células forman la estructura íntima de los organismos pluricelulares, actuando como módulos que se entrelazan para construir los distintos órganos y tejidos. Pero las células, individualmente, poseen una limitada variedad de comportamientos: pueden quedarse en reposo, dividirse, migrar o morir. Las células tam-

bién se diferencian, es decir, se especializan para llevar a cabo tareas muy determinadas. Un gran enigma de la ciencia moderna es entender cómo las células, con estas opciones aparentemente limitadas, consiguen formar estructuras tan complejas y diversas como un brazo, un corazón o un ojo.

La célula, unidad fundamental de la vida, cumple los requerimientos esenciales de los sistemas vivos. ¿Cuáles son estas características?

La vida es acción. La vida es un proceso de múltiples mecanismos en constante renovación y en continuo equilibrio con el medio. Sus misterios están guardados celosamente en los profundos secretos de su organización, donde moléculas y reacciones químicas danzan al ritmo impuesto por la dinámica de millo-

nes de años de procesos evolutivos. Hay una serie de características fundamentales que conjuntamente contribuyen a definir la vida: la autoorganización, la estabilidad, la reproducción y la utilización de energía externa (ver recuadro). Todas esas características pueden encontrarse por separado en la naturaleza en diversos fenómenos físicos y químicos, pero es su combinación lo que define a los seres vivos.

La vida en la Tierra está basada en el carbono. Junto a este elemento, el hidrógeno, el oxígeno y el nitrógeno son los átomos básicos, en torno a los cuales se han organizado los componentes celulares. El carbono forma multitud de cadenas y anillos, junto con el oxígeno y el nitrógeno, para construir el esqueleto de las moléculas fundamentales de la

vida: los azúcares, las grasas y las proteínas. Todos estos tipos de moléculas se utilizan tanto como fuente de energía para las células como para construir sus componentes básicos.

El agua, por su parte, ha desempeñado un papel determinante en la evolución de la vida en la Tierra: la vida se originó en el agua y sigue transcurriendo dentro de ella. Aunque muchos organismos hayan conquistado el medio terrestre, un tejido vivo posee un volumen medio de agua de entre el 75% y el 80%, y la gran mayoría de las reacciones químicas dentro de un organismo ocurren en un ambiente acuoso.

Todos los seres vivos están formados por células. El debate sobre si los virus, plásmidos y priones (proteínas que actúan con propiedades víricas y producen enfermedades como la de las vacas locas) pueden considerarse seres vivos no está definitivamente cerrado, pero dado que su reproducción depende de la célula a la que infectan, la mayoría de científicos no los considera como tales.

Entre una sola y billones

Algunos organismos, como las bacterias, sólo poseen una célula, mientras que otros, como los animales, poseen números astronómicos (un humano tiene alrededor de 75 billones). Además de esta distinción entre organismos de una o más de una célula, hay una distinción aún más importante que divide a los organismos en dos grandes grupos: los procariotas y los eucariotas.

De los cinco reinos de la naturaleza, el de las bacterias (denomi-

Las características del fenómeno vital

► **AUTOORGANIZACIÓN.** El fenómeno vital es un fenómeno dinámico, capaz de construirse a sí mismo, ensamblando módulos estructurales más básicos, desde moléculas hasta orgánulos, para construir células, tejidos y órganos.

► **ESTABILIDAD.** A pesar de una actividad incesante de renovación y mantenimiento, los sistemas vivos gozan de una gran estabilidad frente al medio externo gracias a que todos sus componentes y niveles de organización se encuentran fuertemente integrados, lo cual se ha logrado por medio de un laborioso trabajo de ensayo y error a lo largo de la evolución. El aislamiento de estos componentes moleculares, que utilizan membranas celulares que permiten una comunicación dinámica con el exterior, ha favorecido esta integración de manera fundamental.

► **REPLICACIÓN.** La replicación de los sistemas vivos les permite perpetuarse más allá de sí mismos, a través de su descendencia. En esencia, se trata de un proceso de conservación y transmisión de la información tanto de las moléculas hereditarias (el ADN) como de los componentes celulares. Gracias a las imperfecciones en la fidelidad de la reproducción, el fenómeno vital ha experimentado un cambio evolutivo incesante desde sus orígenes.

► **ENERGÍA.** Todo ser vivo requiere energía para su mantenimiento. Para satisfacer estas demandas energéticas, la célula utiliza moléculas como la clorofila, capaz de captar la luz del Sol para generar alimento, y una multitud de proteínas especializadas (enzimas) que hacen posible las reacciones químicas del metabolismo celular.

nado Monera) posee células de organización más simple que los demás; por ello, al reino Monera se le denomina procariota (células primitivas). Su material genético se encuentra empaquetado en un único cromosoma y en contacto con el resto de los componentes moleculares de la célula.

Los otros cuatro reinos (que agrupan a los organismos unicelulares con núcleo, las plantas, los hongos y los animales) se reúnen bajo la denominación de eucariotas (células verdaderas). Tienen un núcleo rodeado de membrana (donde reside el material genético, que queda así aislado del resto de los componentes de la célula) e incorporan orgánulos en su citoplasma.

Uno de los problemas fundamentales de la biología es comprender cómo a partir de una célula inicial (el ovocito fecundado o cigoto) se forma un organismo pluricelular completo con toda su compleja estructura tridimensional. El ovocito se divide en dos células hijas, las cuales, a su vez, se dividen en otras dos, y así sucesivamente. Después de seis divisiones, ya ha pasado a tener $2 \times 2 \times 2 \times 2 \times 2 = 64$ células. Después de 20 divisiones sucesivas, ¡el embrión tiene ya por encima del millón!

Las principales actividades

Si las células sólo se dividirían, sin más, lo único que se conseguiría es una masa celular amorfa. En vez de ello, gracias a una serie de procesos denominados morfogenéticos, las células logran generar una estructura coherente y funcional, con una organización espacial muy elaborada. Para ello, además de la división o proliferación, las células llevan a cabo otras actividades morfogenéticas: la muerte, la migración y la diferenciación. A ellas hay que agregar la propiedad de adhesión diferencial, que determina diferentes grados de cohesión para la formación de tejidos.

La división celular se conoce con el nombre de mitosis. Mediante este proceso fundamental se ha asegurado la continuidad de la vida desde la aparición de la primera célula hace más de 3.500 millones de años, y convierte a todos los seres vivos en miembros de una cadena común. La división celular en una célula con núcleo tiene que cumplir dos objetivos básicos: hacer que cada célula hija posea un juego completo de cromosomas y dotarlas de los orgánulos esenciales para que puedan llevar a cabo las actividades celulares normales.

La muerte celular es otro proceso fundamental. Puede producirse mediante la activación de un programa específico de auto-destrucción (apoptosis) o por causas naturales de degradación molecular. La apoptosis tiene una importancia capital para el desarrollo correcto de los órganos en un embrión. El número de células que mueren durante la génesis del embrión es de hasta el 70% en algunas estructuras. Gracias a este proceso, los tejidos van formando muchos de los detalles de los futuros órganos, como si la naturaleza estuviese retirando células con la habilidad con la que un escultor cincela la piedra.

Por ejemplo, cuando la mano comienza a desarrollarse no hay dedos: el primordio embrionario es un agregado de tejido, formando algo parecido a una manopla. Los dedos aparecen como consecuencia de la muerte programada de miles de células situadas entre los futuros dedos. Diversas malformaciones en las que los dedos aparecen unidos por una



Renato Dulbecco, en una foto de 1999.

AP

RENATO DULBECCO

PREMIO NOBEL DE MEDICINA EN 1975 POR SUS ESTUDIOS SOBRE EL CÁNCER

“Curar el cáncer es difícil porque hay muchos genes implicados”

Renato Dulbecco (Italia, 1914) recibió el Premio Nobel de Medicina en 1975 por sus investigaciones sobre el cáncer. Concretamente, porque ayudó a que se entendiera la relación entre el material genético de una célula y la formación de tumores. Italiano de nacimiento y estadounidense de adopción, trabaja ahora en el Salk Institute (California), dedicado a la investigación del cáncer de mama. En su laboratorio se han formado seis galardonados con el Premio Nobel: Lee Hartwell, David Baltimore, André Lwoff, Howard Temin, Susumu Tonegawa y Paul Berg.

Pregunta. ¿Cómo explicaría qué es el cáncer?

Respuesta. El cuerpo está formado por billones de unidades virtuales denominadas células que trabajan en conjunto. Para ello, una gran computadora dentro de cada célula le dice lo que tiene que hacer. Si todo va bien, el cuerpo crece bien y no hay cáncer. Este apa-

rece cuando algo en este sistema, que debe estar coordinado, deja de estarlo y las células adquieren propiedades diferentes de las que poseen las células normales. Lo fundamental del cáncer es la pérdida de la coordinación entre las células. Es como una revolución dentro del cuerpo.

P. ¿Ha abierto la investigación genética un nuevo modo de aproximarse al cáncer?

R. Uno de los problemas que afrontábamos hace años en el cáncer era que no sabíamos por qué las células pierden el control. Sabíamos que cada célula está controlada por los genes que hay en ella, y cuando uno de los genes cambia, también las reglas pueden cambiar y las células comportarse de modo anormal. El problema era cómo estudiar eso. Analizar los genes de una célula cancerígena no era posible porque sabíamos que el sistema debía ser muy complicado.

Entonces se averiguó que algunos virus pueden inducir cáncer en animales. Los virus

son pequeños, con poco contenido genético, y se pensó que sería mucho más fácil estudiar sus genes. Esto dio una primera idea de que el cáncer se origina cuando un gen con propiedades no comunes se convierte en funcional dentro de una célula.

P. ¿Qué queda por resolver?

R. Falta tener una idea clara de los cambios genéticos responsables del cáncer. El estudio de los virus y otras investigaciones posteriores nos hicieron comprender que hay algunos genes que pueden iniciar esos cambios. Pero hay más genes que cambian: algunos que están activos en células normales dejan de estarlo, desapareciendo su función, y otros que no deberían estar activos comienzan a funcionar.

Las nuevas tecnologías permiten analizar el estado de todos los genes dentro de una célula y ver cómo se diferencian las células cancerígenas de las normales. En un principio teníamos la esperanza de que hu-

bera pocos cambios y de que fuera fácil desarrollar nuevas terapias, pero ahora sabemos que los cambios son muchos. Lo que intentamos ver es si algunos de los genes son más importantes que otros y desarrollar las terapias adecuadas.

P. En los últimos 50 años ha habido grandes avances en la investigación del cáncer, pero su tratamiento aún depende básicamente de la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia.

R. La razón que hace tan difícil curar el cáncer es la gran cantidad de genes implicados, quizá más de mil. Ésa es la razón por la que se ha intentado curar con técnicas como la radioterapia, que no dependen de hacer blanco en un gen particular, sino en toda la célula. Ésa es una ventaja. La desventaja es que también afectan a células normales, un gran problema que produce pérdida de pelo o anemia, aunque después el cuerpo puede recobrase. Muchos cánceres pueden curarse con esos métodos, pero no todos.

¿Cuáles son las nuevas propuestas? Muchas. Por ejemplo, hay un tipo de leucemia en la que el mecanismo causante comienza con el cambio en un gen muy bien definido. El paso siguiente ha sido conocer la estructura de la proteína que expresa ese gen. Conociéndola es posible diseñar drogas que interaccionen con la proteína y bloqueen su función. Las células con la proteína alterada no pueden reproducirse, y las normales terminan por hacerse más numerosas y por reemplazar a las malignas. Sabiendo la estructura de la proteína se puede diseñar la droga: ése es el futuro para el tratamiento del cáncer.

P. ¿Cómo influye el modo de vida en la enfermedad?

R. Sabemos con certeza que fumar provoca cáncer de pulmón y, posiblemente, favorece otros. El tabaco es lo más venenoso que existe. La dieta es difícil de investigar, porque para ello hay que saber lo que comía una persona 10 o 20 años atrás. Se han cometido muchos errores. Por ejemplo, hace años se creía que las grasas favorecían el desarrollo de cáncer de mama, pero ahora se sabe que no. Lo que sabemos con más certeza es que una dieta rica en grasas ayuda a desarrollar cáncer de intestino y colon. También es cierto que la exposición excesiva al sol produce cáncer de piel.

membrana suceden cuando esas células no mueren.

Otra actividad celular es la migración. Las células de un embrión en desarrollo realizan viajes de increíble complejidad. Por ejemplo, el corazón se origina a partir de unas células de uno de los tres tejidos embrionarios llamado mesodermo, que migran hacia la parte media del embrión para formar el tubo cardiaco, que dará origen al corazón. Los axones de las células nerviosas o neuronas recorren enormes distancias dentro del embrión para llegar a situar sus prolongaciones en los lugares adecuados para su funcionamiento, tales como células musculares, células de la piel o células del epitelio intestinal.

Por último, los procesos de diferenciación celular hacen que

las células, en un principio con la capacidad de dar lugar a cualquier tipo celular, vayan perdiendo esa capacidad hasta convertirse en un tipo específico. Este proceso se realiza de manera gradual desde los primeros estadios de desarrollo. La célula termina por expresar una serie de proteínas específicas y por mostrar una forma y función característica; por ejemplo, una neurona, un glóbulo rojo, una célula muscular del corazón o una célula de la piel. En la especie humana hay 250 tipos celulares distintos.

La actuación concertada y organizada en el tiempo y en el espacio de estos comportamientos celulares básicos (división, muerte, migración y diferenciación) permite tanto la correcta construcción de un embrión como el manteni-

La muerte programada es un proceso fundamental. Durante la génesis del embrión muere hasta el 70% de las células en algunas estructuras

miento de un individuo a lo largo de su ciclo vital. Errores en estos procesos producen malformaciones en el embrión en desarrollo y enfermedades en el individuo adulto, tales como el cáncer. Esta enfermedad se produce cuando células de un tejido sufren transformaciones que pueden afectar a su diferenciación, a un aumento de sus tasas de crecimiento y proliferación, y a la invasión de los tejidos vecinos o de otros más lejanos a través del sistema circulatorio.

Desarrollo y crecimiento, regulación y enfermedad, son todos procesos que responden a los mismos mecanismos. La clave entre la vida y la muerte, el ser o no ser de la biología, reside en la puesta en marcha de estos mecanismos en el momento adecuado y en el sitio oportuno.