

22 DE MARZO DE 02

Experimentos revelan mapa ancestral del flujo sanguíneo

Científicos que estudian cómo las células sanguíneas en desarrollo de las moscas de la fruta migran hacia sus destinos apropiados, han descubierto la función ancestral de una proteína conocida por lograr que los tumores tengan un suministro adecuado de sangre. La proteína, llamada factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF, por sus siglas en inglés), ha ganado notoriedad por guiar el desarrollo de los nuevos vasos sanguíneos que alimentan a los tumores cancerosos. Cuando los investigadores bloquean a VEGF, se interrumpe el suministro de sangre a los tumores porque no se forman nuevos vasos sanguíneos.

En la actualidad, los científicos dicen que el VEGF y sus receptores también ayudan a que células sanguíneas individuales se dirijan a sus destinos en los embriones en desarrollo de la mosca de fruta. Los investigadores dicen que ésta puede ser la función ancestral del VEGF y que hace poco tiempo, desde un punto de vista evolutivo, asumió su función en el desarrollo de los vasos sanguíneos. Los resultados incluso sugieren que las células sanguíneas ancestrales podrían haber evolucionado transformándose en vasos sanguíneos, dice el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, [Mark A. Krasnow](#), de la Universidad de Stanford.

“Nadie sabe cómo evolucionaron los vasos sanguíneos”, dijo. “Nuestra idea es que una población de células sanguíneas adquirió la capacidad de formar estructuras tubulares, a través de las cuales se podría mover el resto de las células sanguíneas. Eventualmente, los túbulos invadieron el corazón y formaron el sistema circulatorio cerrado que hoy conocemos”.

"El cómo se logra la migración de gran alcance de las células sanguíneas ha sido una pregunta abierta por mucho tiempo."

- Mark A. Krasnow

Nam Cho, Krasnow y colegas en la Universidad de Stanford, y Felix Karim y colegas en Exelixis Incorporated, compañía biotecnológica ubicada al sur de

San Francisco, publicaron sus resultados en el número del 22 de marzo de 2002, de la revista *Cell*.

“La migración de las células sanguíneas de mamíferos se ha estudiado de forma intensa en la fisiología del adulto, pero la asombrosamente larga migración de las células sanguíneas durante el desarrollo embrionario, que aparece ser un proceso altamente programado, no se entiende en absoluto”, dijo Krasnow. “Creemos que hemos descubierto una base molecular para la migración de gran alcance de las células sanguíneas”.

Buscando genes de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* similares a los de sus contrapartes humanas, en las secuencias del recientemente terminado genoma de *Drosophila*, los científicos primero identificaron cuatro genes que codificaban para un solo receptor VEGF y para tres proteínas relacionadas con VEGF. En mamíferos, se ha visto que VEGF es fundamental para el desarrollo normal de los vasos sanguíneos y para su funcionamiento apropiado. En lugar de vasos sanguíneos, las moscas de fruta tienen un sistema circulatorio abierto en el cual las células sanguíneas se mueven a través del cuerpo por el bombeo de un corazón primitivo llamado vaso dorsal. En las moscas, las células sanguíneas están involucradas en el reconocimiento y destrucción de patógenos, en la digestión de los remanentes de células muertas y en la curación de heridas, entre otras funciones.

Para determinar qué función tienen VEGF y sus receptores en los insectos, los científicos localizaron a VEGF y al ARN del receptor para VEGF, y estudiaron en qué lugar en el embrión en desarrollo de la mosca de fruta eran activos esos genes. Encontraron que el receptor de VEGF se produce casi exclusivamente en las células sanguíneas de las moscas en desarrollo, mientras que la proteína VEGF reviste muchas de las vías que siguen las células sanguíneas a partir de su punto inicial de origen.

Cuando los investigadores inactivaron el gen que codificaba para el receptor VEGF y siguieron la migración de las células sanguíneas, notaron que las células sanguíneas se formaban y comenzaban a emigrar normalmente a través del cuerpo, pero nunca alcanzaban la sección posterior o de la cola. Por el contrario, las células sanguíneas se agrupaban en el punto de entrada de la región de la cola. Los investigadores concluyeron que en ausencia de un receptor VEGF activo, las células sanguíneas no pueden encontrar el camino a su destino.

“El cómo se logra la migración de gran alcance de las células sanguíneas ha sido una pregunta abierta por mucho tiempo”, dijo Krasnow. “Estos resultados apoyan la idea de que los centros de señalización se encuentran ubicados en varias posiciones a lo largo de la vía de migración. Sería como atraer a un pato dejando un sendero de migajas de pan a lo largo del camino”.

Cuando los investigadores agregaron VEGF a zonas de la mosca que normalmente no hacen la proteína, el resultado fue “un redireccionamiento

dramático de las células sanguíneas a posiciones totalmente nuevas”, según Krasnow. “Esto proporcionó una fuerte evidencia de que la función de la vía de VEGF es dirigir a las células sanguíneas”.

Una extensión natural del trabajo es sugerir que los vasos sanguíneos se desarrollaron a partir de las células sanguíneas, dijo Krasnow. “Se ha sabido por más de una década que en los mamíferos existe una íntima relación de desarrollo entre los vasos sanguíneos y las células sanguíneas”, dijo. Una célula llamada hemangioblasto, que es un tipo de célula troncal prematura, da lugar a las células sanguíneas y a las células endoteliales, que se convierten en vasos sanguíneos. Los científicos habían demostrado que la vía de VEGF desempeña una función fundamental en los hemangioblastos, pero no era claro por qué estos dos tipos importantes de células están relacionadas en el desarrollo. Krasnow dijo que sus resultados proporcionan una explicación. “Este precursor común podría ser un reflejo de la evolución de las células”, agregó.

Krasnow acentuó que éste es sólo el primer paso para entender cómo migran las células sanguíneas. Los estudios indican que hay moléculas de señalización adicionales que dirigen el movimiento de las células sanguíneas en moscas y que probablemente se descubran otras vías más.

“Un aspecto importante de esta investigación para la biología y la medicina es que vías como ésta, que están altamente conservadas, se pueden estudiar en detalle y comprender utilizando *Drosophila*”, dijo. “Es muy probable que cualquier otros componentes y mecanismos que encontremos, tengan cognados mamíferos que se podrían explorar. Esto va a redirigir la investigación sobre VEGF en el desarrollo y la función de las células sanguíneas, así como su función en las células sanguíneas maduras”.