

MOLÉCULAS, CÉLULAS, TEJIDOS

UNIVERSIDAD NACIONAL DE QUILMES

Rector
Alejandro Villar

Vicerrector
Alfredo Alfonso

Moléculas, células, tejidos

Del comportamiento social de las células a la anarquía de los tejidos cancerosos

Daniel F. Alonso (comp.)

Ana R. Alonso / Daniel F. Alonso / Romina G. Armando /
Carla S. Capobianco / Georgina A. Cardama /
Hernán G. Farina / Mariano R. Gabri / Juan Garona /
Daniel E. Gomez / Diego L. Mengual Gómez /
Giselle V. Ripoll / Alejandra M. Scursoni



Universidad
Nacional
de Quilmes
Editorial

Bernal, 2019

Colección Nuevos enfoques en ciencia y tecnología
Dirigida por Diego Golombek

Moléculas, células, tejidos: del comportamiento social de las células a la anarquía de los tejidos cancerosos / Ana R. Alonso... [et al.]; compilado por Daniel F. Alonso.- 1a ed.- Bernal: Universidad Nacional de Quilmes, 2019.
212 p.; 22 x 15 cm. (Nuevos enfoques en ciencia y tecnología / Diego Golombek)

ISBN 978-987-558-624-6

1. Ciencia. 2. Biología. 3. Moléculas. I. Alonso, Ana R. II. Alonso, Daniel F., comp.
CDD 572.33

Ilustraciones: Carla S. Capobianco

© Daniel F. Alonso, 2019

© Universidad Nacional de Quilmes, 2019

Universidad Nacional de Quilmes
Roque Sáenz Peña 352
(B1876BXD) Bernal, Provincia de Buenos Aires
República Argentina

ediciones.unq.edu.ar
editorial@unq.edu.ar

ISBN: 978-987-558-624-6

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723
Impreso en Argentina

ÍNDICE

Los autores	9
Prefacio Daniel F. Alonso	13
Capítulo 1	
Citoesqueleto Hernán G. Farina	17
Capítulo 2	
Matriz extracelular Mariano R. Gabri.	39
Capítulo 3	
Señales celulares Georgina A. Cardama y Juan Garona	59
Capítulo 4	
Biología del desarrollo embrionario Romina G. Armando, Diego L. Mengual Gómez y Daniel E. Gomez	79
Capítulo 5	
Especialización celular y renovación tisular Giselle V. Ripoll	105
Capítulo 6	
Neurobiología y desarrollo del sistema nervioso Ana R. Alonso	129
Capítulo 7	
Biología del músculo y de los tejidos esqueléticos Juan Garona	147
Capítulo 8	
Microevolución y cáncer Daniel F. Alonso y Alejandra M. Scursioni	167
Capítulo 9	
Cultivo de células eucariotas Georgina A. Cardama	191
Bibliografía	211

LOS AUTORES

Ana R. Alonso es estudiante de Medicina de la Universidad de Buenos Aires y de la unidad docente hospitalaria del Hospital Italiano de Buenos Aires. Es auxiliar docente de la 3ª Unidad Académica de Histología, Biología Celular, Embriología y Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

Daniel F. Alonso es médico de la Universidad Nacional de Rosario y doctor de la Universidad de Buenos Aires. Es profesor titular del Departamento de Ciencia y Tecnología y exdirector de la carrera de Biotecnología de la Universidad Nacional de Quilmes e investigador principal del Conicet. Es director científico del Laboratorio de Oncología Molecular y ha sido responsable de consorcios integrados por instituciones académicas, hospitales y empresas farmacéuticas para la investigación de nuevos blancos terapéuticos y el desarrollo de tratamientos oncológicos. Es autor de los siguientes libros: *Introducción a la oncología molecular* (1998), *El desafío del cangrejo* (2002), *Biología tumoral* (2007) e *Introducción a la oncología clínica* (2008).

Romina G. Armando es biotecnóloga y doctora en Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Quilmes. Es profesora instructora del Departamento de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Quilmes y becaria posdoctoral del Conicet. Es integrante del Laboratorio de Oncología Molecular; investiga nuevos inhibidores de telomerasa.

Carla S. Capobianco es biotecnóloga y doctora en Ciencias Básicas y Aplicadas de la Universidad Nacional de Quilmes. Es profesora instructora del Departamento de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Quilmes y becaria posdoctoral del Conicet. Forma parte del Laboratorio de Oncología Molecular y participa en la línea de trabajo dedicada al estudio de la enfermedad mínima residual.

Georgina A. Cardama es biotecnóloga y doctora en Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Quilmes. Es profesora instructora del Departamento de Ciencia y Tecnología y directora de la Unidad de Evaluación y Desarrollo de Drogas Antitumorales de la Plataforma de Servicios Biotecnológicos de la Universidad Nacional de Quilmes e Investigadora Asistente de Conicet. Es investigadora del Laboratorio de Oncología Molecular y trabaja en el desarrollo preclínico de drogas antitumorales con blancos moleculares definidos en tumores agresivos y resistentes.

Hernán G. Farina es biotecnólogo y doctor en Ciencias Básicas y Aplicadas de la Universidad Nacional de Quilmes. Es profesor titular del Departamento de Ciencia y Tecnología, director de la Plataforma de Servicios Tecnológicos e investigador adjunto del Conicet. Es investigador del Laboratorio de Oncología Molecular, donde dirige un proyecto de investigación sobre fitomedicina y enfermedad mínima residual en cáncer.

Mariano R. Gabri es biólogo molecular y doctor de la Universidad de Buenos Aires. Es profesor asociado del Departamento de Ciencia y Tecnología y exdirector de la carrera de Biotecnología de la Universidad Nacional de Quilmes e investigador adjunto del Conicet. Es director de un proyecto sobre glicosilación aberrante en cáncer en el Laboratorio de Oncología Molecular de la Universidad Nacional de Quilmes.

Juan Garona es biotecnólogo y doctor en Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Quilmes. Es profesor instructor del Departamento de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Quilmes e investigador asistente de Conicet. Es investigador del Laboratorio de Oncología Molecular y su producción científica se ha centrado en el reposicionamiento de drogas en oncología, los mecanismos celulares de angiogénesis y metástasis, y el desarrollo de nuevas terapias antitumorales basadas en péptidos y derivados hormonales.

Daniel E. Gomez es médico y doctor de la Universidad de Buenos Aires. Es profesor titular del Departamento de Ciencia y Tecnología y exdirector de la Universidad Nacional de Quilmes. Es investigador superior del Conicet y exdirector del Instituto Nacional del Cáncer. Es director general del Laboratorio de Oncología Molecular e investiga en la búsqueda de inhibidores de telomerasa y compuestos antiseñalización.

Diego L. Mengual Gómez es biotecnólogo y doctor en Ciencias Básicas y Aplicadas de la Universidad Nacional de Quilmes. Es profesor instructor del Departamento de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Quilmes e investigador asistente del Conicet. Es integrante del Laboratorio de Oncología Molecular, investiga nuevos compuestos como potenciales agentes antitumorales.

Giselle V. Ripoll es biotecnóloga y doctora en Ciencias Básicas y Aplicadas de la Universidad Nacional de Quilmes. Es profesora adjunta del Departamento de Ciencia y Tecnología y directora de la tecnicatura en Biotecnología de la Universidad Nacional de Quilmes e investigadora adjunta del Conicet. Es investigadora del Laboratorio de Oncología Molecular y lidera un proyecto de investigación sobre nuevos péptidos antitumorales sintéticos en tumores neuroendocrinos.

Alejandra M. Scursoni es médica de la Universidad de Buenos Aires y especialista en patología. Es jefa del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Iriarte de Quilmes y se ha desempeñado como profesional en el Hospital Evita Pueblo, de Berazategui, y el Hospital Garrahan.

PREFACIO

Daniel F. Alonso

La idea de este libro surgió del objetivo de reseñar los mecanismos y moléculas detrás de la organización de los tejidos fundamentales del cuerpo humano: epitelial, conectivo, nervioso y muscular. Los textos de biología celular describen las moléculas que utilizan las células para vincularse entre sí, los de embriología se ocupan del desarrollo de un organismo y los de histología abordan el estudio microscópico de los tejidos. El propósito es brindar una descripción concisa e integrada de estos conocimientos básicos, en la que se expone cómo las células se asocian en tejidos a partir de un proceso iniciado en el desarrollo embrionario y que, luego, debe mantenerse en la vida adulta para preservar el funcionamiento.

Partiendo de que la célula es la unidad fundamental de los organismos vivos, los tejidos pueden ser definidos como agrupaciones de células con la misma función. Así, los epitelios poseen células que se agrupan para revestir superficies o formar glándulas secretoras, las variedades de tejido conectivo producen distintas matrices de sostén del organismo, el tejido nervioso forma una red de comunicaciones que se integran en un sistema para coordinar funciones, y los músculos generan la fuerza para el movimiento del cuerpo o durante las funciones viscerales.

Wolfgang Wieser (1924-2017), investigador austríaco dedicado a la zoología, la fisiología y la biología evolutiva, publicó en 1959 *Organismos, estructuras, máquinas*, un libro algo adelantado a su tiempo donde sostenía que los organismos vivos se desarrollan según cierto plan, sobre la base de leyes naturales a las cuales están sometidos tanto los seres humanos como los animales, las plantas y aun las máquinas del mundo tecnológico moderno. Con la dilucidación de la estructura del ADN, se explicaron los mecanismos de la duplicación celular, se descifró el lenguaje íntimo de la genética y se describieron en detalle los mecanismos que controlan la síntesis de proteínas y demás moléculas de una célula. Estos avances han permitido encarar una construcción

del conocimiento biológico que comienza en las moléculas, se proyecta a la estructura de las células y explica buena parte del funcionamiento de los tejidos, en la salud y en la enfermedad. Sorprendentemente, hoy, estos saberes se ordenan siguiendo principios similares a los sugeridos por Weiser e, incluso, se diseñan máquinas inspiradas en la biología para diagnosticar o curar enfermedades. Basta recordar ejemplos como el marcapasos cardíaco, las técnicas de secuenciación del genoma, la edición de genes, la producción de anticuerpos monoclonales o la posibilidad de regenerar tejidos mediante células madre para dar dimensión a los alcances de estas tecnologías que, si bien fueron creadas artificialmente, se inspiraron en antiguos misterios de la materia viva.

Los primeros capítulos de este texto ofrecen un panorama de las relaciones recíprocas entre el citoesqueleto que se conforma en el interior de cada célula (capítulo 1), la matriz extracelular dispuesta entre las células para proveer soporte (capítulo 2) y las señales que permiten una delicada comunicación intercelular (capítulo 3). Actuando de forma integrada y dinámica, estos tres elementos sostienen el “comportamiento social” de las células, que se agrupan para componer un tejido y cumplir actividades útiles para la supervivencia del organismo.

La biología del desarrollo (capítulo 4) y los complejos mecanismos de diferenciación celular (capítulo 5) ayudan a interpretar cómo el embrión recapitula los caminos de la evolución de las especies para lograr el máximo provecho a partir del plan genético heredado por cada individuo. Sin dudas, para asomarse a la complejidad de la adquisición de diversidad celular y el funcionamiento de los tejidos especializados es necesario conocer los mecanismos biológicos del desarrollo y las etapas más tempranas de la formación del embrión. La diferenciación celular es el resultado final de un proceso largo iniciado en la misma fecundación de una célula huevo. En la medida que las células embrionarias se multiplican, el organismo puede ir delegando distintas funciones vitales a grupos de células especializadas que luego conforman los tejidos adultos.

Una introducción a la neurobiología y al origen de las redes nerviosas (capítulo 6) brinda un ejemplo de un tejido ultraespecializado en la función de transmitir señales desde el entorno y dentro del organismo. En otro extremo, músculo y esqueleto (capítulo 7) basan su especialización en complejas estructuras que parecen surgidas de diseños propios de la ingeniería. Las células musculares esqueléticas poseen una compleja maquinaria del citoesqueleto para generar fuerza, mientras los huesos son el sostén estructural del organismo mediante una asombrosa matriz dura cristalizada.

El estudio del cáncer (capítulo 8) ilustra sobre cómo pequeños cambios acumulativos en moléculas críticas para el control del crecimiento de las cé-

lulas empujan a un tejido a una anarquía tal que, a la larga, puede comprometer la vida del organismo. En algún punto, la transformación cancerosa es la subversión del comportamiento social de las células, muy ligada a alteraciones en el manejo de las señales, en el citoesqueleto y en la matriz circundante. En lugar de especializarse en una función, algunas células del propio organismo desatienden al plan original y se tornan agresivas para invadir el cuerpo. El cultivo *in vitro* de células de origen humano o animal (capítulo 9) se erige en la metodología fundamental como punto de partida para obtener los conocimientos que se desarrollan en este texto. También es la herramienta básica para capitalizar estos saberes en aplicaciones biotecnológicas y biomédicas. Aunque es posible cultivar células normales durante cierto tiempo, las más utilizadas son las líneas celulares neoplásicas o inmortalizadas, que requieren condiciones menos exigentes, crecen de manera continua sin signos de senescencia y pueden ser mantenidas en cultivo por tiempo indefinido. Sin dudas, para dominar los fundamentos de las técnicas de cultivo es necesario conocer las moléculas y mecanismos que las células ponen en juego para organizarse *in vivo* como tejidos y así poder delinear las mejores condiciones para imitar *in vitro* un ambiente favorable.

El material incluido en este libro es la base del curso de Biología celular y molecular, asignatura cuatrimestral del Departamento de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Quilmes ofrecida a los estudiantes del ciclo superior de Biotecnología como parte de una formación orientada a aplicaciones en el campo biomédico. Podrá ser también un complemento en otras asignaturas de Biotecnología o del ciclo inicial de la Diplomatura en Ciencia y Tecnología, como Fisiología humana, Farmacología, Genética molecular, Biología del desarrollo, Biología general y Bioquímica de células y moléculas.

Este libro de ninguna forma pretende reemplazar a los excelentes textos clásicos de la disciplina, como Alberts y cols. (Ediciones Omega) o Lodish y cols. (Editorial Médica Panamericana). En este sentido, los capítulos no contienen ilustraciones detalladas de los temas tratados, solo se incluye una figura por cada capítulo y estas se van agrupando para dar forma a un mapa conceptual de todo el libro. El material está abordado proponiendo un enfoque integrador en biología molecular, celular y tisular, haciendo hincapié en lo general por sobre lo particular. Por último, aunque no se trata de un texto médico, se consideró oportuno incluir al final de los capítulos algunos ejemplos de enfermedades íntimamente vinculadas a alteraciones en las moléculas o los mecanismos reseñados, como también algunas formas de tratamiento surgidas de estos conocimientos.