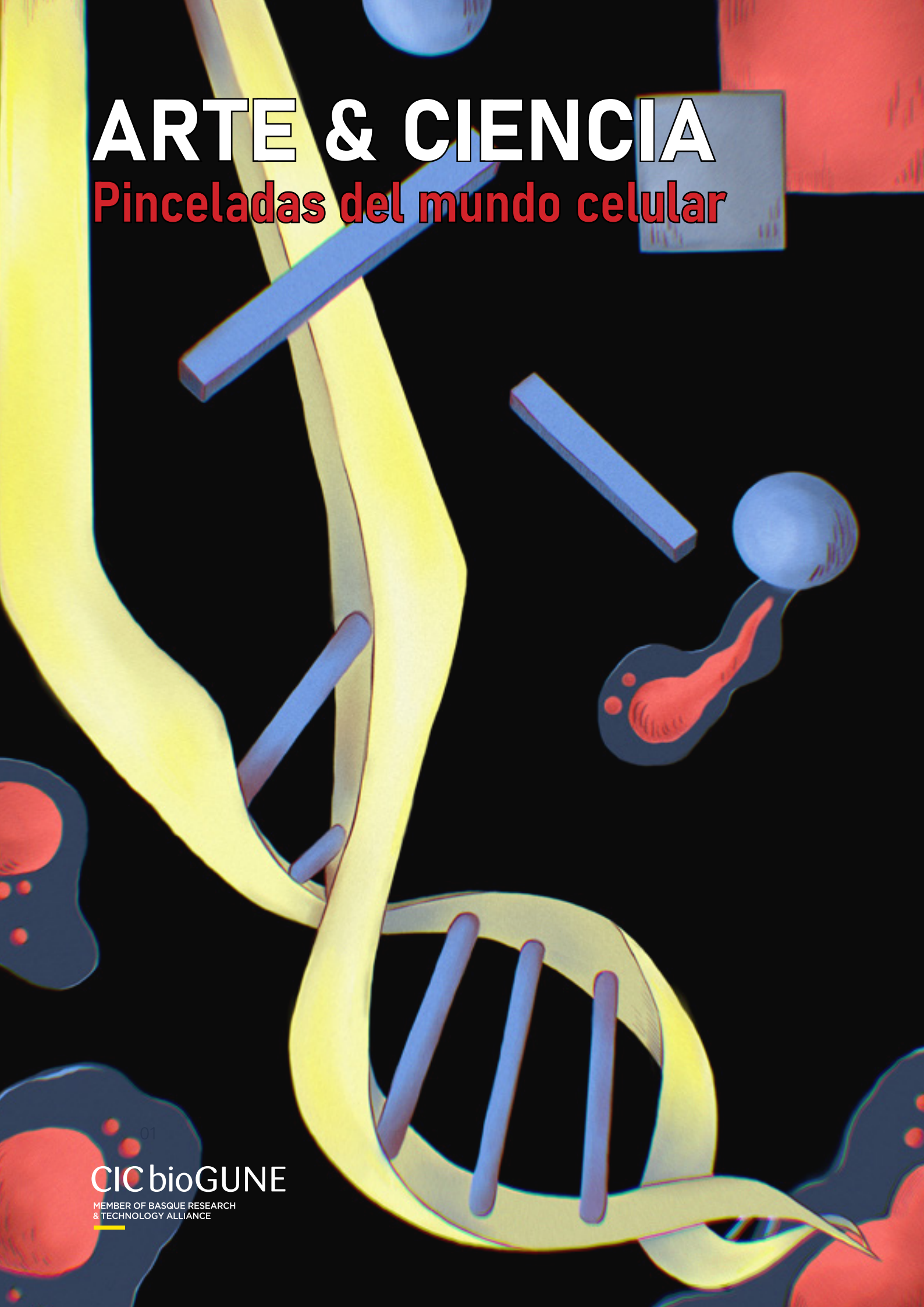




ARTE & CIENCIA

Pinceladas del mundo celular

01
CICbioGUNE

MEMBER OF BASQUE RESEARCH
& TECHNOLOGY ALLIANCE

Un proyecto en colaboración con:

*Centro de Artes
Plásticas y Diseño
CAAPD Argi Arte*



El Arte es «yo»;
la Ciencia es
«nosotros»

(Claude Bernard)

El paralelismo entre el mundo celular y el modernismo



El arte siempre ha sido un reflejo de la creatividad humana y una ventana hacia la exploración de nuevas formas de expresión. Uno de los movimientos artísticos más destacados del siglo XX es el modernismo, que buscó desafiar las normas establecidas y abrir nuevos caminos para la creación artística. Pero ¿qué tienen en común el modernismo y la organización del mundo celular?

El modernismo fue un movimiento revolucionario que surgió a finales del siglo XIX y principios del XX. Los artistas modernistas se alejaron de las representaciones tradicionales y abrazaron la abstracción, utilizando colores vibrantes, formas audaces y elementos figurativos para transmitir emociones y energía en sus obras. Fue un cambio radical en la forma en que el arte se concebía y se apreciaba.

Los artistas buscaron destilar la esencia de sus sujetos, recurriendo a menudo a la naturaleza como fuente de inspiración. Desde los patrones en espiral de las conchas marinas hasta las venas ramificadas de las hojas, la naturaleza muestra estructuras que son visualmente atractivas y matemáticamente precisas.

Estos principios organizativos se observan en diversas escalas, desde la grandeza de las galaxias hasta la belleza de los organismos microscópicos.

En particular, las células, los componentes básicos de la vida, albergan una sorprendente organización en su interior. A pesar de su aparente simplicidad, las células albergan una gran complejidad en su interior. Desde los orgánulos especializados hasta las complejas redes de proteínas, todo dentro de una célula tiene un propósito y contribuye al funcionamiento del organismo en su conjunto.

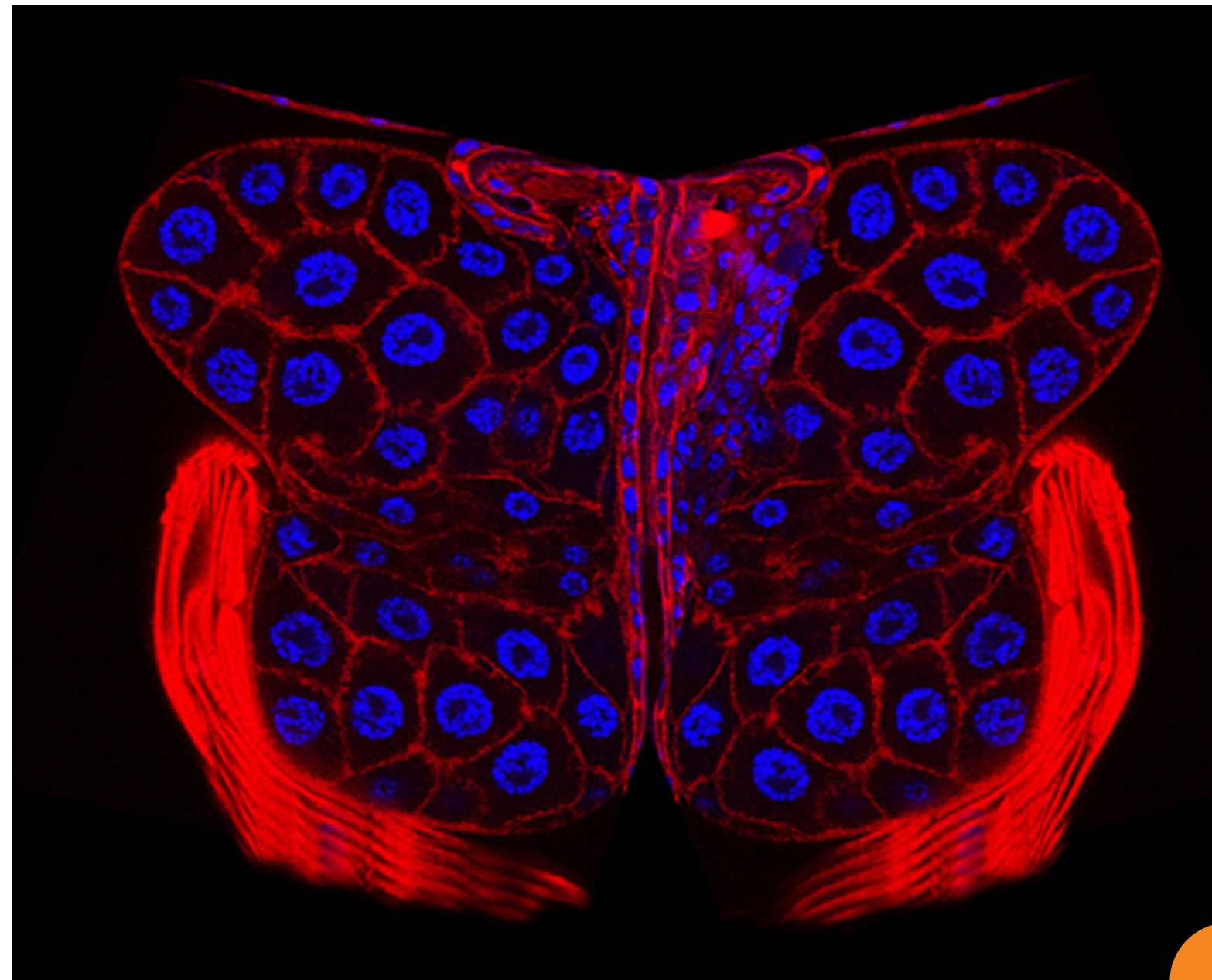
Entonces, ¿dónde radica la conexión entre el modernismo y la organización celular? Al igual que las células, las obras de arte modernistas pueden parecer caóticas a primera vista, pero en realidad, existe un orden subyacente que se revela cuando se observan con detenimiento. Los trazos audaces, las formas fluidas y los colores vibrantes en el arte modernista reflejan la interacción entre el caos y el orden, la fluidez y la estructura, al igual que ocurre en el mundo celular.

La abstracción en el arte modernista encuentra similitudes con la elevada complejidad intrínseca de las células. Estas similitudes nos invitan a reflexionar sobre la profunda interconexión que existe entre el arte y la ciencia.

“El arte es una expresión humana que busca comprender y representar el mundo que nos rodea, mientras que la ciencia explora y descubre los secretos de la naturaleza.”

Este paralelismo nos demuestra que la belleza y la organización no solo están presentes en el arte, sino también en la base misma de nuestra existencia.

Crédito: Ana Talamillo Concelo
Pie de Figura: Esta imagen tomada con un microscopio confocal muestra una glándula en anillo de *Drosophila melanogaster*. Esta glándula es responsable de la síntesis de la hormona esteroide ecdisona, que controla el crecimiento y desarrollo animal. Los núcleos de la glándula están marcados en azul y los contornos celulares en rojo. La imagen ha sido digitalmente duplicada en espejo.
Artículo original: Talamillo A, Herboso L, Pirone L, Pérez C, González M, Sánchez J, Mayor U, Lopitz-Otsoa F, Rodríguez MS, Sutherland JD, Barrio R. PLoS Genet. 2013 Apr;9(4):e1003473.



Paleta de organismos modelo:

La mosca de la fruta para la comprensión de enfermedades

Los grandes descubrimientos y el desarrollo de tratamientos en el área de la biomedicina no habrían sido posibles sin la ayuda de los organismos modelo en la investigación. La elección de organismos modelo se asemeja a la cuidadosa selección de pigmentos en el lienzo de un artista.

A lo largo de la historia, científicos han empleado una paleta diversa que incluye virus, bacterias, levaduras, y una diversa gama de criaturas, desde gusanos nematodos hasta peces cebras y moscas de la fruta. Cada organismo, como si fuera una obra maestra única, revela lecciones importantes sobre los fundamentos biológicos de la herencia y transmisión genética, los componentes celulares y sus funciones, la fisiología y la comunicación entre órganos, e incluso atributos sofisticados que a menudo se atribuyen como específicos del comportamiento humano, como las adicciones, la agresividad o incluso la risa.

En este extenso lienzo de la biomedicina, la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*, se presenta como un pigmento idóneo. Su selección como organismo modelo no solo se fundamenta en su fácil manejo y ciclo vital veloz, sino también en que su desarrollo, desde etapas embrionarias hasta la formación del organismo adulto en 11 días, transcurre en pequeños tubos con levadura, constituyendo la base de su alimentación durante el resto de su vida adulta, que abarca entre uno y dos meses en el laboratorio.

La comprensión sólida de la genética de *Drosophila* se destaca, y actualmente disponemos de cientos de mutantes que facilitan el estudio detallado de la función de cada uno de sus genes, evitando los dilemas éticos que surgirían al realizar experimentos equivalentes con mamíferos u otros vertebrados.

Drosophila ha proporcionado pinceladas cruciales sin las cuales no podríamos entender la biología moderna. Por ejemplo, la transmisión de la herencia genética a través de los cromosomas, la regulación de la activación del sistema inmune innato, o el mecanismo molecular que controla los

ritmos circadianos que regulan cuándo comer y cuándo dormir.

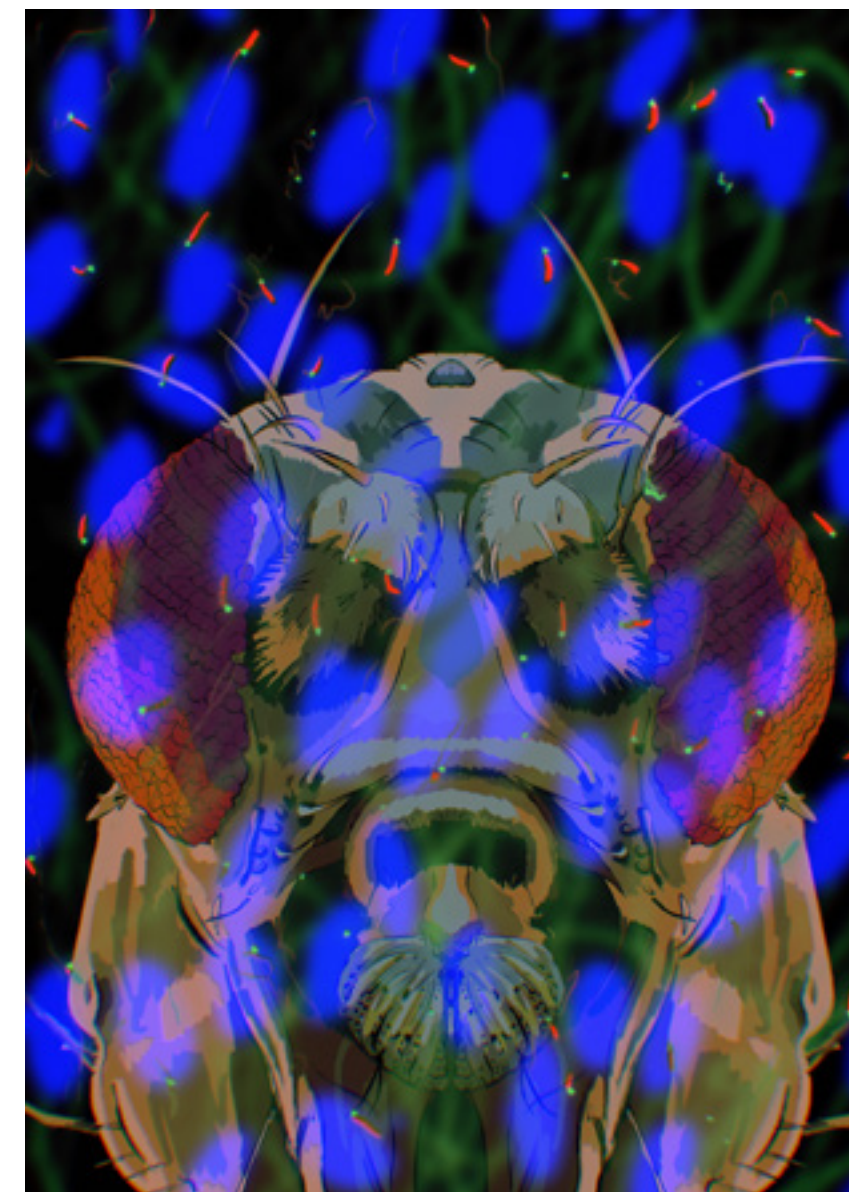
Uno de los descubrimientos realizados en *Drosophila* particularmente interesante es la conservación del plan corporal en animales pluricelulares, incluidos seres humanos, y la implicación de las mismas familias de genes en este proceso. Cada hallazgo, comparable a la ganancia de un Premio Nobel, ilumina la comprensión de la biología moderna y refuerza la conexión universal entre todos los seres vivos.



Crédito: Coralía Pérez.

La conservación de procesos biológicos en *Drosophila* se convierte en la paleta perfecta para explorar enfermedades humanas, desde el cáncer hasta el Alzheimer. La investigación se sumerge en el estudio de enfermedades complejas, como el Síndrome de Townes-Brocks, revelando cómo mutaciones en el factor SALL1 afectan la señalización celular, un escenario biológico que se originó en las primeras etapas de investigación en embriones de *Drosophila*.

Y así, la mosca de la fruta se presenta como protagonista. Sus ojos compuestos de rojo intenso y su glándula en anillo, responsable de la producción de hormonas esteroideas durante el crecimiento, ofrecen un espectáculo visual único. Observar un cerebro teñido bajo el microscopio se asemeja a contemplar una obra de arte, donde las neuronas y las conexiones celulares componen una sinfonía visual.

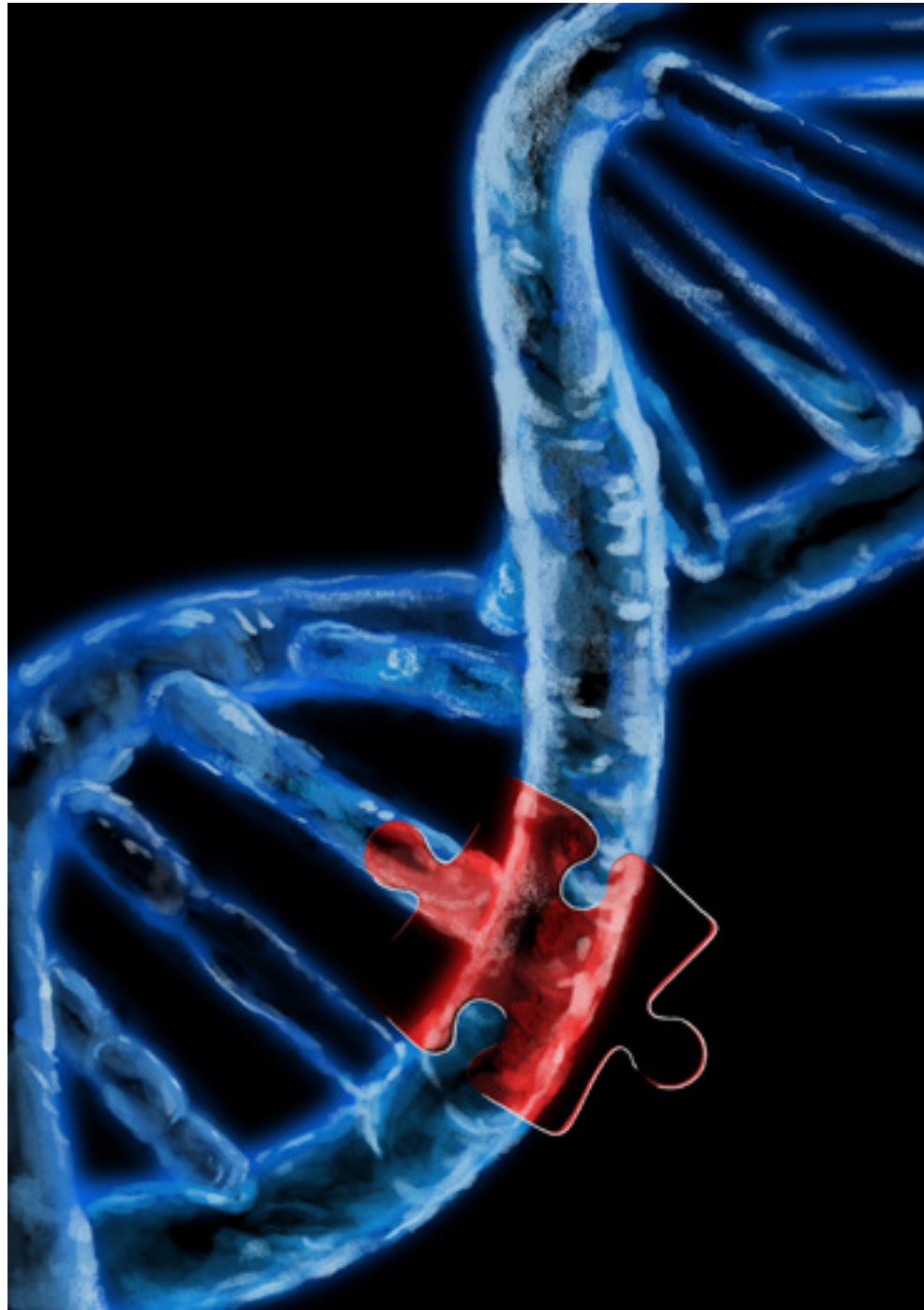


Interpretación artística realizada por:
Maite Carreira Gandía.

Como un pintor con su pincel, trabajar con *Drosophila* se convierte en una experiencia visualmente impactante. La próxima vez que una de estas pequeñas moscas revolotee en tu frutero, no solo la veas como un visitante no deseado, sino como una musa en constante diálogo con los artistas de la ciencia. Reflexiona sobre el vasto conocimiento que aún puede desplegar gracias a la investigación en organismos modelo, donde cada detalle revela la magia del arte biomédico.

CRISPR-Cas:

El pincel de la biología molecular



Interpretación artística realizada por: Irati Etxebarria Ruiz.



Interpretación artística realizada por:
Laura Gastón Lozano.

Para un artista, el pincel junto con su paleta de colores son las herramientas básicas para la creación de obras maestras. Algo similar le ocurre al científico en el campo de la biología molecular con una herramienta que ha revolucionado completamente este campo desde su descubrimiento: la tecnología de edición CRISPR-Cas. Esta técnica emerge como un pincel extraordinario para el científico, dotándole con la capacidad para reescribir el código genético.

La tecnología CRISPR-Cas, descubierta en sus inicios como parte del sistema de defensa de las bacterias, funciona como unas tijeras moleculares que pueden cortar el ADN en lugares específicos. Imaginemos así el genoma, que es el conjunto completo de material genético de un organismo, como un lienzo vasto y complejo.

El sistema CRISPR-Cas permite a los científicos “pintar” sobre este lienzo, borrando partes indeseadas o añadiendo nuevos elementos, con una precisión asombrosa. Sin embargo, como toda herramienta precisa, esa exactitud está vinculada a ciertas limitaciones. En este caso, estas tijeras molecu-

lares necesitan identificar un “patrón” específico de letras conocido como secuencia PAM para llevar a cabo el corte en el ADN, lo que restringe la versatilidad del sistema. Esta limitación es comparable a cómo un artista podría ver mermada su capacidad creativa si su paleta de colores se reduce drásticamente en variedad de tonalidades.

Por todo ello, durante los últimos años, la comunidad científica se ha esforzado en encontrar nuevas herramientas de edición que reconozcan una amplia gama de patrones para enriquecer así las tonalidades de la paleta de colores con las que editar el genoma.

En este contexto, el grupo de investigación Syn-BioLab, hemos aplicado un enfoque diferente para resolver el problema: viajar al pasado para resucitar a los ancestros de la tecnología CRISPR-Cas. Para llevar a cabo esta tarea, hemos aplicado la metodología denominada Resurrección de Secuencias Ancestrales (ASR, por sus siglas en inglés), mediante la cual podemos mirar atrás en el tiempo evolutivo, reconstruyendo secuencias de proteínas de organismos extintos, de la misma manera que un

restaurador de arte pudiera ver las capas originales de una pintura y restaurarlas a su versión primigenia.

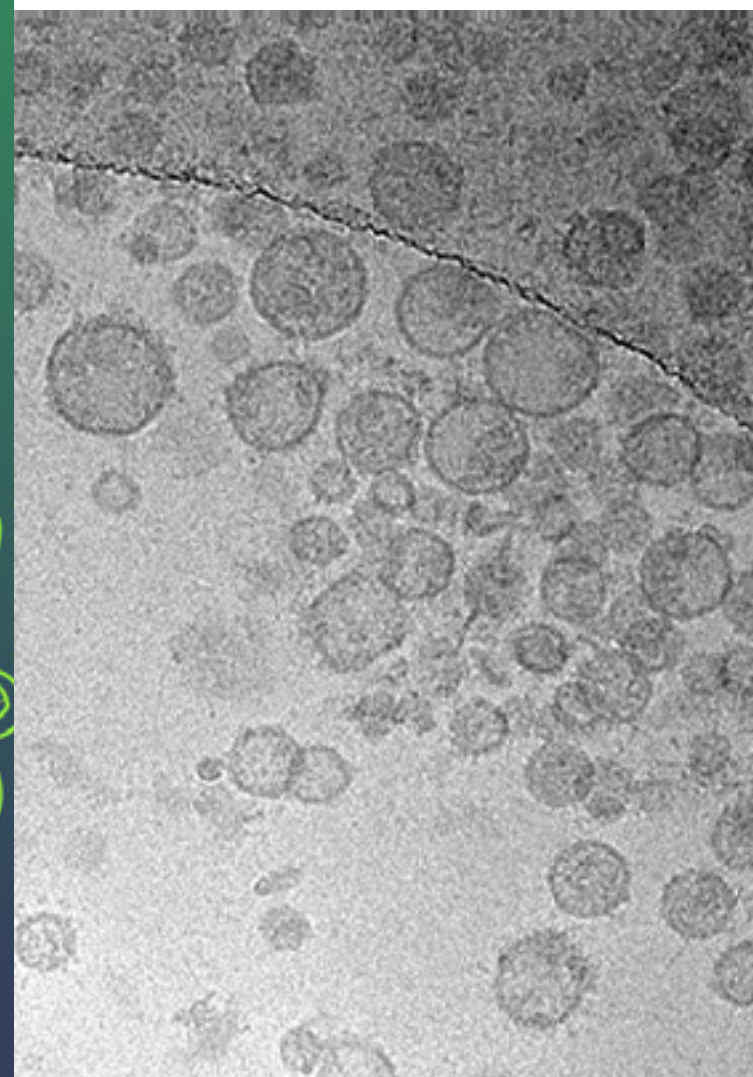
Así, en nuestra particular restauración de arte de la tecnología CRISPR-Cas, descubrimos formas muy flexibles con nuevas tonalidades y colores no encontradas de los sistemas actuales. A día de hoy, estamos explotando esta vía para el descubrimiento y diseño de nuevas herramientas de edición que no presenten ningún tipo de restricción. Sin ninguna duda, esta tecnología nos invita a imaginar un futuro ideal donde podamos curar enfermedades previamente incurables, gracias a su capacidad de cortar y corregir aquellas mutaciones causantes de enfermedades tales como esclerosis lateral amiotrófica, cáncer o diabetes.

Además, se está investigando su aplicación en el tratamiento de infecciones, la mejora de cultivos o para el diseño de herramientas de diagnóstico. Por lo tanto, nos encontramos ante una tecnología que no solo es una herramienta científica, es un pincel que reescribe el relato de la biología molecular y que va a

revolucionar todos los campos de la vida.



Interpretación artística realizada por: Mikel Camara Álvarez.



Pie de Figura: Exosomas secretados por células de origen hepático visualizados mediante microscopia electrónica con tinción negativa.

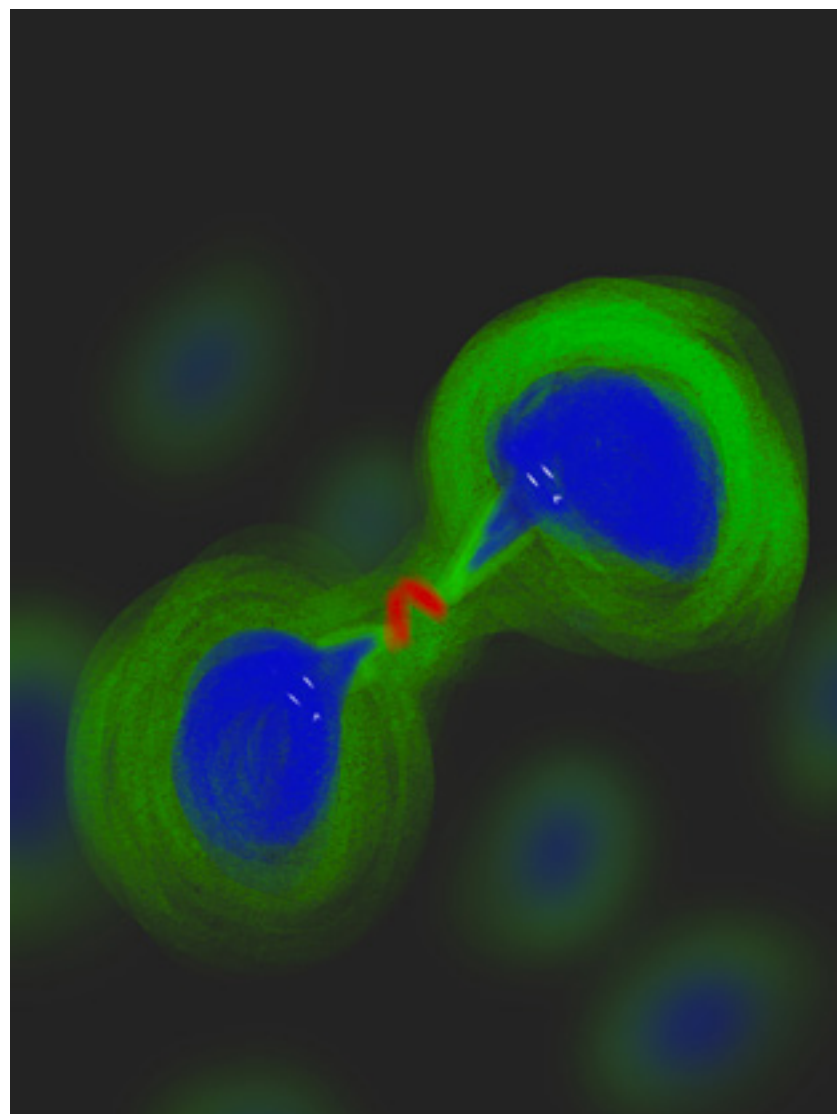
La revolución de los exosomas: *El vehículo extracelular*



Durante muchos años, los biólogos celulares y bioquímicos han enfocado sus investigaciones en comprender los procesos intracelulares, sin prestar suficiente atención a las coreografías biológicas que se desarrollan en el espacio extracelular.

Hace más de dos décadas, el descubrimiento de los exosomas marcó un cambio paradigmático en la comprensión de la unidad funcional básica: La célula.

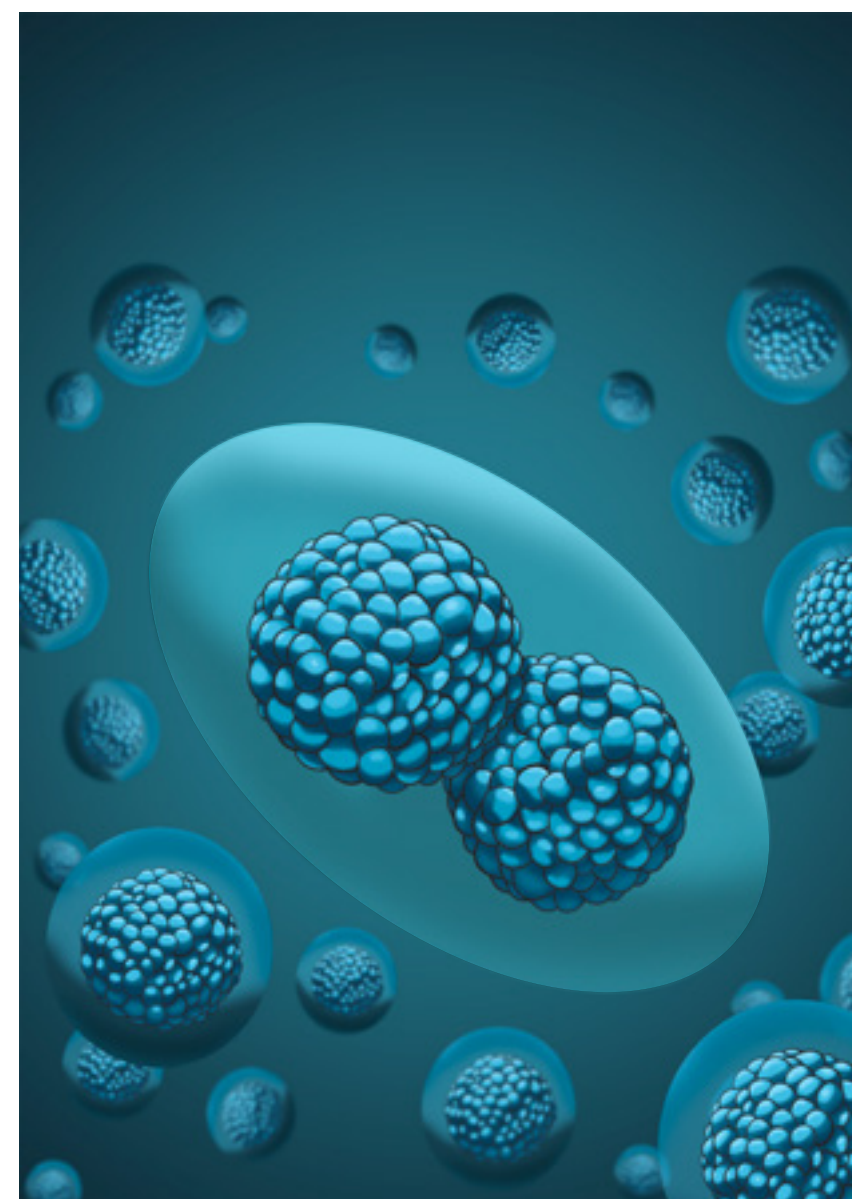
Estas vesículas son cuidadosamente generadas por células de organismos tanto eucariotas como procariotas. Una vez sintetizadas y liberadas con precisión mediante procesos regulados, estas vesículas viajan por fluidos a diferentes partes del cuerpo. Su habilidad para atravesar barreras biológicas les otorga la capacidad de llegar a lugares distantes de la célula emisora, facilitando la exportación de funciones y actividades que antes se pensaban limitadas a una única célula.



Interpretación artística realizada por: Naroa Tena García.

Esta nueva perspectiva desafía la simplicidad de asignar funciones a tejidos u órganos específicos, introduciendo una complejidad adicional en la interpretación de la fisiología humana. Aunque el impacto de esta transferencia de funciones a través de exosomas aún no está completamente revelado, se percibe como un ingenioso paso de baile que influye en la coreografía general de los organismos, tanto en condiciones normales como patológicas, y las aplicaciones clínicas y terapéuticas de estas vesículas puede ser muy relevante en la sociedad.

En la última década, más de 15,000 artículos han explorado la diversidad de exosomas y su capacidad para transportar una variedad de biomoléculas, desde lípidos y proteínas hasta ácidos nucleicos y metabolitos, confiriéndoles la capacidad de transmitir señales altamente complejas. La composición de estas vesículas refleja parcialmente la esencia de la célula emisora, desencadenando una fiebre de investigaciones para obtener biomarcadores no invasivos, que se asemejan a elegantes pasos en un escenario de diagnóstico, clasificación y evaluación terapéutica.



Interpretación artística realizada por: Markel Gutiérrez Martín.

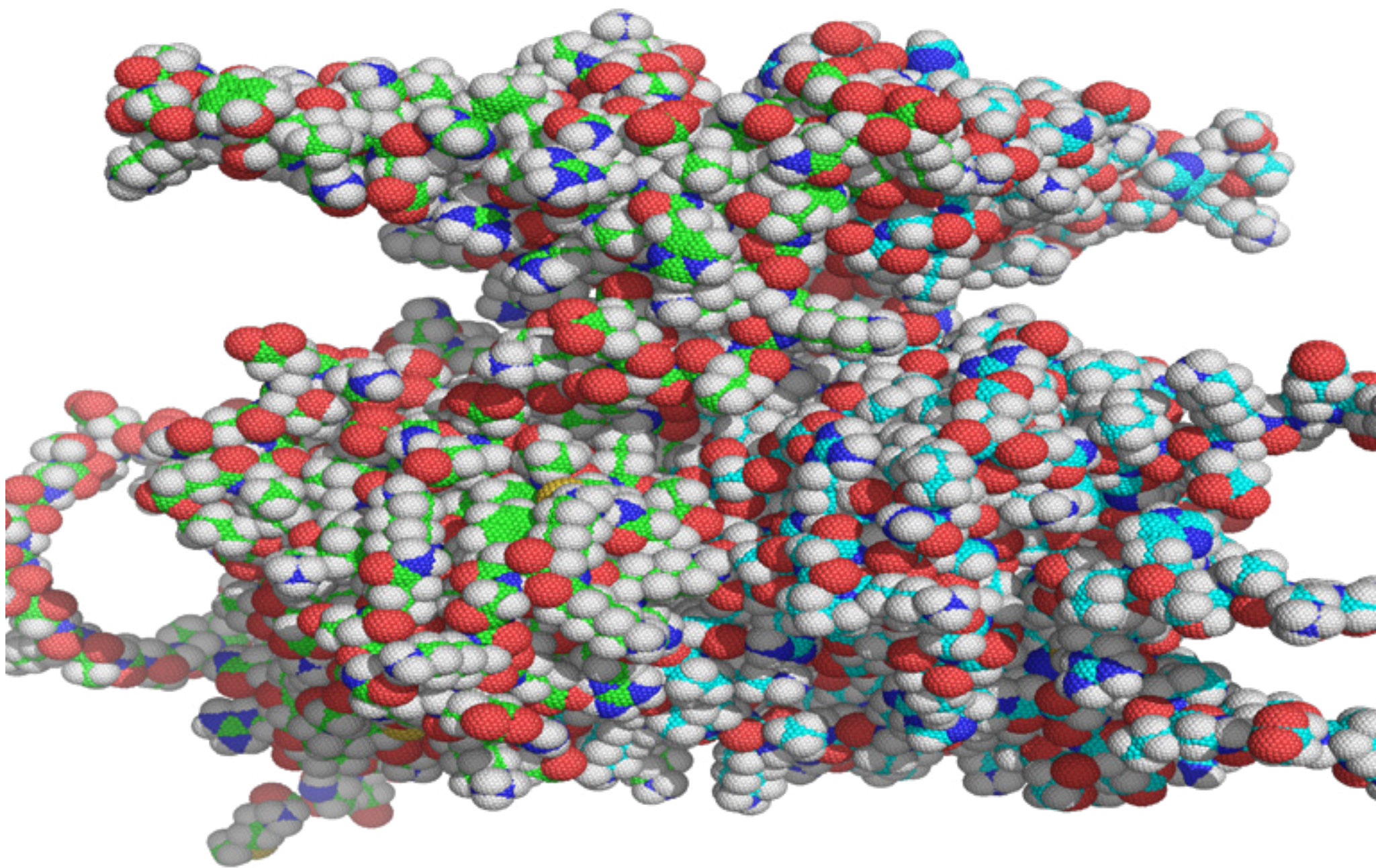
La composición molecular de estas vesículas desempeña un papel crucial y aún enigmático en el desarrollo y progresión de diversas enfermedades metabólicas, infecciosas y neurológicas, entre otras.

Desde su apertura en 2005, el laboratorio de exosomas ha centrado sus estudios en la caracterización de estas vesículas secretadas por diversos tipos celulares. Utilizando tecnologías ómicas, han identificado biomarcadores no invasivos para el cáncer y diversas enfermedades, demostrando que estas vesículas transportan actividades enzimáticas que transforman significativamente su entorno, generando efectos que resuenan a nivel sistémico. Además, este grupo ha dedicado esfuerzos al desarrollo de métodos para el aislamiento y caracterización de estas unidades en entornos clínicos, destacando como pioneros en su visualización mediante técnicas de análisis unitario, como la microscopía electrónica, microscopía de fuerza atómica o espectroscopia de Raman.

El cada vez mayor interés en los exosomas como agentes terapéuticos resalta debido a su función como portadores para la liberación controlada de fármacos en tejidos y células específicas. Este enfoque adopta un tono romántico, reminiscente de la literatura que narra la imagen de una botella de vidrio flotando en el mar, aguardando a que el receptor reciba el mensaje en su interior.

Transportadores celulares:

Ciclinas M y el magnesio



Pie de Figura: Formación activa de la enzima cistationina beta sintasa (CBS), esencial para detoxificar células de homocisteína y sintetizar cisteína a partir de metionina en mamíferos. Mutaciones en su gen causan la rara enfermedad "homocistinuria clásica". La CBS también está deficientemente expresada en ciertos cánceres hepáticos.

12



El hígado, ese órgano escultor de funciones metabólicas vitales, se erige como una obra maestra en el cuerpo humano. Almacena nutrientes, esculpe proteínas y da forma a la bilis para una digestión armoniosa. Su destreza para desintoxicar, procesar medicamentos y regular el equilibrio entre glucosa y grasas lo convierte en el escultor maestro de la salud interna. Sin embargo, cuando la disfunción toca sus formas, se desatan patologías que comprometen la calidad de vida y la longevidad de los pacientes.

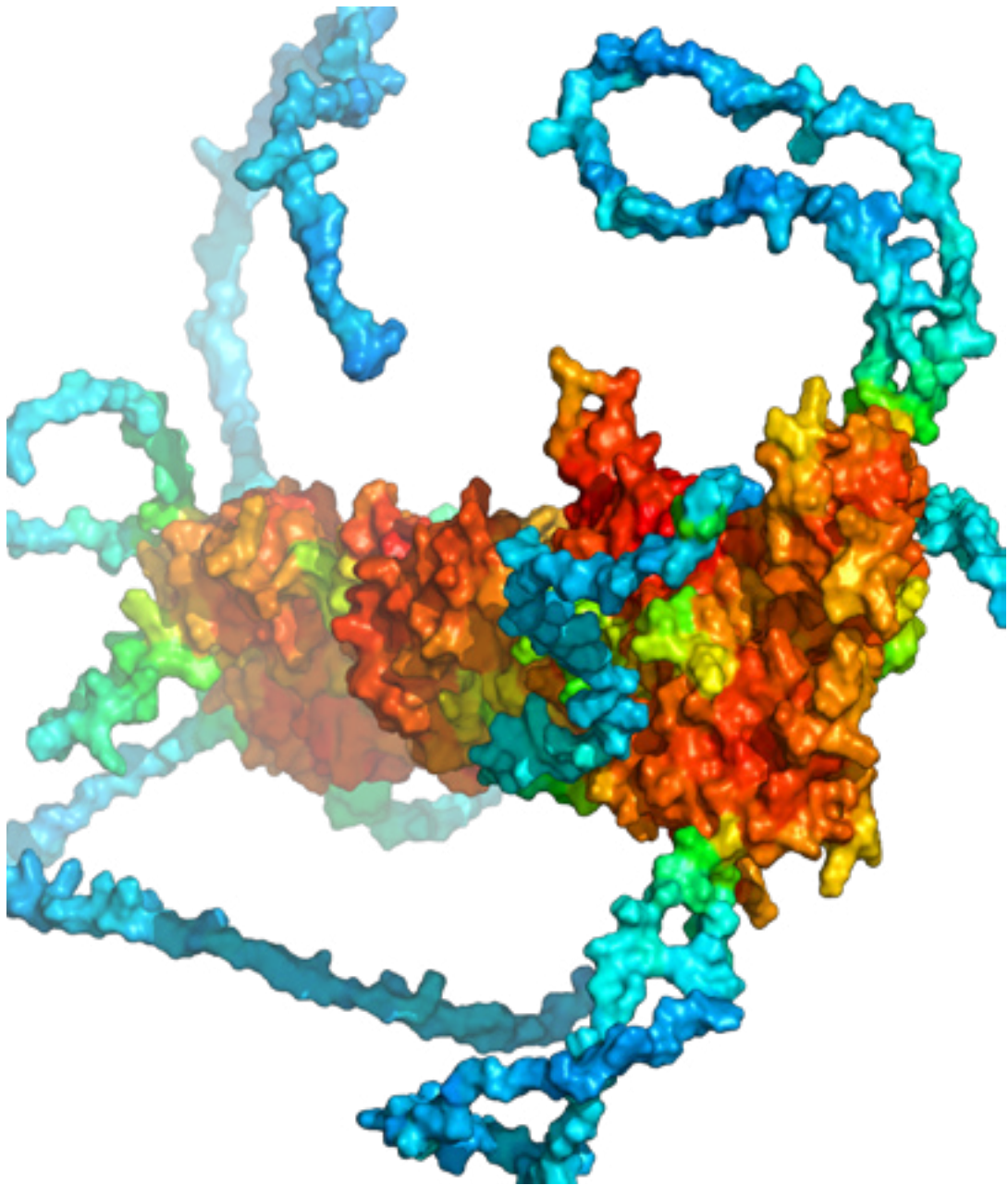
El aumento de enfermedades hepáticas, como la NAFLD, hepatitis, cirrosis y cáncer, resalta la necesidad urgente de conseguir tratamientos efectivos. La NAFLD, vinculada a la obesidad y la diabetes, se presenta como un desafío crítico en el lienzo de la sociedad actual. La cirrosis y el cáncer hepático, con sus complejidades terapéuticas, requieren un enfoque cuidadoso. La naturaleza progresiva de la cirrosis conlleva tratamientos de mantenimiento

para evitar complicaciones graves. A pesar de avances en la terapia contra el cáncer hepático, se necesita mejorar la efectividad de los tratamientos. Por ello, la investigación para desarrollar terapias específicas y efectivas es esencial. Desde innovaciones farmacológicas hasta terapias personalizadas, se requiere un esfuerzo continuo para mejorar los resultados clínicos y esculpiendo así un futuro de salud hepática mejorado.

Con el objetivo de desarrollar nuevas terapias, el laboratorio de enfermedades hepáticas investiga desde hace décadas las bases moleculares y celulares de las enfermedades hepáticas, así como vías potenciales para normalizar la función del hígado cuando este órgano se encuentra dañado de forma aguda o crónica. En los últimos años hemos descubierto el papel fundamental que juega la homeostasis del magnesio en el desarrollo de diversas enfermedades hepáticas. Entre las moléculas implicadas en mantener el equilibrio hepático de este ion metálico, destaca la familia de proteínas conocida como ciclinas M (o CNNMs), que son responsables de facilitar su transporte a través de las membranas celulares.

Nuestras investigaciones han desvelado que la expresión de los transportadores CNNM se encuentra anormalmente elevada cuando existe un daño hepático y que su modulación farmacológica restaura significativamente la función de este órgano. Nuestros esfuerzos se centran actualmente en comprender a nivel atómico cómo realizan su función los transportadores CNNM, las rutas metabólicas en las que participan, y las potenciales estrategias terapéuticas para normalizar su actividad en pacientes hepáticos.

Para ello, contamos con modelos celulares y animales que mimetizan las patologías hepáticas humanas, y que sirven como plataformas sobre las que desarrollar y testar las nuevas terapias que desarrollamos en nuestro laboratorio.



Estructura tridimensional de CNNM4, un transportador de iones magnesio en las membranas celulares. Su implicación en el desarrollo de patologías renales y ciertos cánceres lo convierte en un objetivo de estudio clave.

Autores: Rosa Barrio & James D Sutherland, Ylenia Jabalera, Juan Manuel Falcón y Alfonso Martínez de la Cruz.

Edición y adaptación de los textos: Jana Sendra Viscarro.

Imagen de portada: Amaia Pérez López.

Las imágenes sin descripción al pie han sido generadas con Inteligencia Artificial (IA).

Con el apoyo de:

“Ciencia de vanguardia que avanza en la frontera entre la Química, la Biología Estructural, Molecular y Celular, con el objetivo de desarrollar una Medicina más precisa para el futuro.”

CICbioGUNE

MEMBER OF BASQUE RESEARCH
& TECHNOLOGY ALLIANCE



CIC bioGUNE

Parque Científico y Tecnológico de Bizkaia
Edificio 801 A
48160 Derio, Bizkaia, España

Tel.: +34 944 061 300
www.cicbiogune.es