



BIODIVERSITAT

# 151 gens per poder regenerar una pota sencera

Desxifren la complexa maquinària genètica que permet a l'axolotl regenerar-se

David Bueno

**S**egons l'Institut Nacional d'Estadística (INE), l'1,5% dels ciutadans de l'Estat han hagut de sotmetre's a algun tipus d'amputació. Un dels múltiples reptes de la recerca biomèdica és aconseguir activar mecanismes de regeneració cel·lular que permetin recuperar el membre o la part del membre amputats, però aquesta capacitat és extraordinàriament minsa en les persones. Tanmateix, altres animals, com alguns amfibis, la tenen molt desenvolupada.

Brian J. Haas, Jessica L. Whited i els seus col·laboradors, un equip format per 22 científics de diverses universitats i centres de recerca dels Estats Units, han examinat quins gens permeten als axolots, uns amfibis, regenerar fàcilment tota una extremitat. Segons publiquen a *Cell Reports*, han identificat els gens clau que ho permeten, i han vist que tenen els seus equivalents en les persones. Tanmateix, possiblement no serà tan fàcil reproduir aquest procés en la nostra espècie.

Els axolots (*Ambystoma mexicanum*) són uns amfibis mexicans molt utilitzats en els laboratoris de recerca per les seves peculiaritats biològiques i evolutives. El seu nom deriva de la paraula nàhuatl *axolotl*, que vol dir, textualment, "monstre aquàtic". A diferència de la resta d'amfibis, adquireixen la maduresa reproductiva tot just quan comencen la metamorfosi, per la qual cosa mantenen sempre una aparença larvària. També són molt coneguts per la seva extraordinària capacitat de regeneració. Si perden una extremitat, al cap de dues o tres setmanes l'han regenerada completament i de manera espontània.

En aquest estudi, els investigadors van examinar quins gens permeten als axolots regenerar una extremitat des de zero. A nivell cel·lular, a la zona de l'amputació es forma un agregat de cèl·lules mare, anomenat blastema de regeneració. Aquestes cèl·lules es reproduïen molt ràpidament i es van diferen-



L'axolotl és un amfibi mexicà molt utilitzat en recerca. GETTY

ciant progressivament fins a recuperar tots els teixits i les estructures que falten. Aquest procés implica també l'existència de mecanismes d'autoorganització que permeten que cada teixit se situï al lloc que li pertoca, i que fan que tots acabin integrats en una sola estructura funcional, l'extremitat regenerada. Els científics van estudiar els gens que s'expressen de manera específica en aquests agregats cel·lulars.

## Activació de gens en cascada

Aquesta anàlisi els va permetre identificar 151 gens concrets implicats en la regeneració de les extremitats dels axolots. La funció de la majoria d'aquests gens és regular el funcionament d'altres gens, la qual cosa indica que en l'aspecte genètic és un procés molt complex i amb moltes interaccions. Tanmateix, també assenyalen que si s'aconsegüís activar aquests gens experimentalment, molt possiblement la resta del procés es posaria en marxa de manera automàtica, en un procés d'activacions en cascada.

Els autors destaquen dos gens com els més prometedors, anomenats *cirbp* i *kazald1*, els quals tenen equivalents en les persones. Per conèixer la seva funció específica en el procés de regeneració, van utilitzar una tècnica d'enginyeria genètica anomenada dels morfollinos, que permet silenciar la funció de

gens específics de forma precisa. Consisteix a introduir una molècula sintètica que bloqueja la funció del gen. Això els va permetre descobrir que el gen *cirbp* actua com a citoprotector, mantenint en bones condicions vitals les cèl·lules de la ferida perquè es puguin convertir en cèl·lules mare del blastema de regeneració, just l'inici del procés.

Pel que fa a *kazald1*, la seva funció és dirigir la regeneració de les cèl·lules i els teixits, i molt especialment la seva correcta reorganització. Quan aquest gen no funciona, la regeneració s'interromp o bé es formen estructures aberrants. És essencial per a l'autoorganització dels teixits que es van formant. Curiosament, ja es coneixia el seu equivalent en les persones, però per un motiu ben diferent. Se sap que quan no s'expressa de la manera adequada pot induir la formació de cèl·lules canceroses. Per això els autors proposen que cal estudiar aquests dos processos conjuntament, la regeneració i la formació de tumors, com si fossin dues manifestacions d'un mateix aspecte biològic, i advertixen que, en cas que es poguessin utilitzar aquests gens per afavorir la regeneració en persones, caldria modificar-los per evitar el seu potencial oncogènic.

**D. Bueno** és professor i investigador en genètica a la Universitat de Barcelona