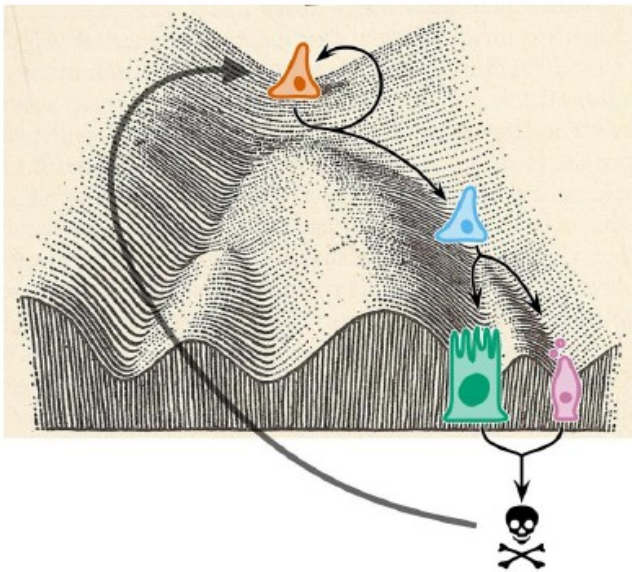
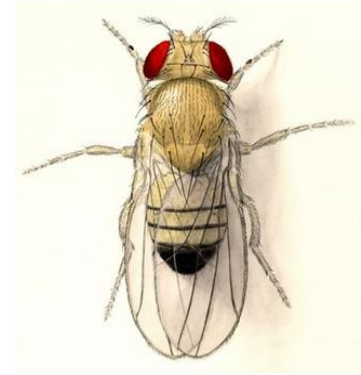


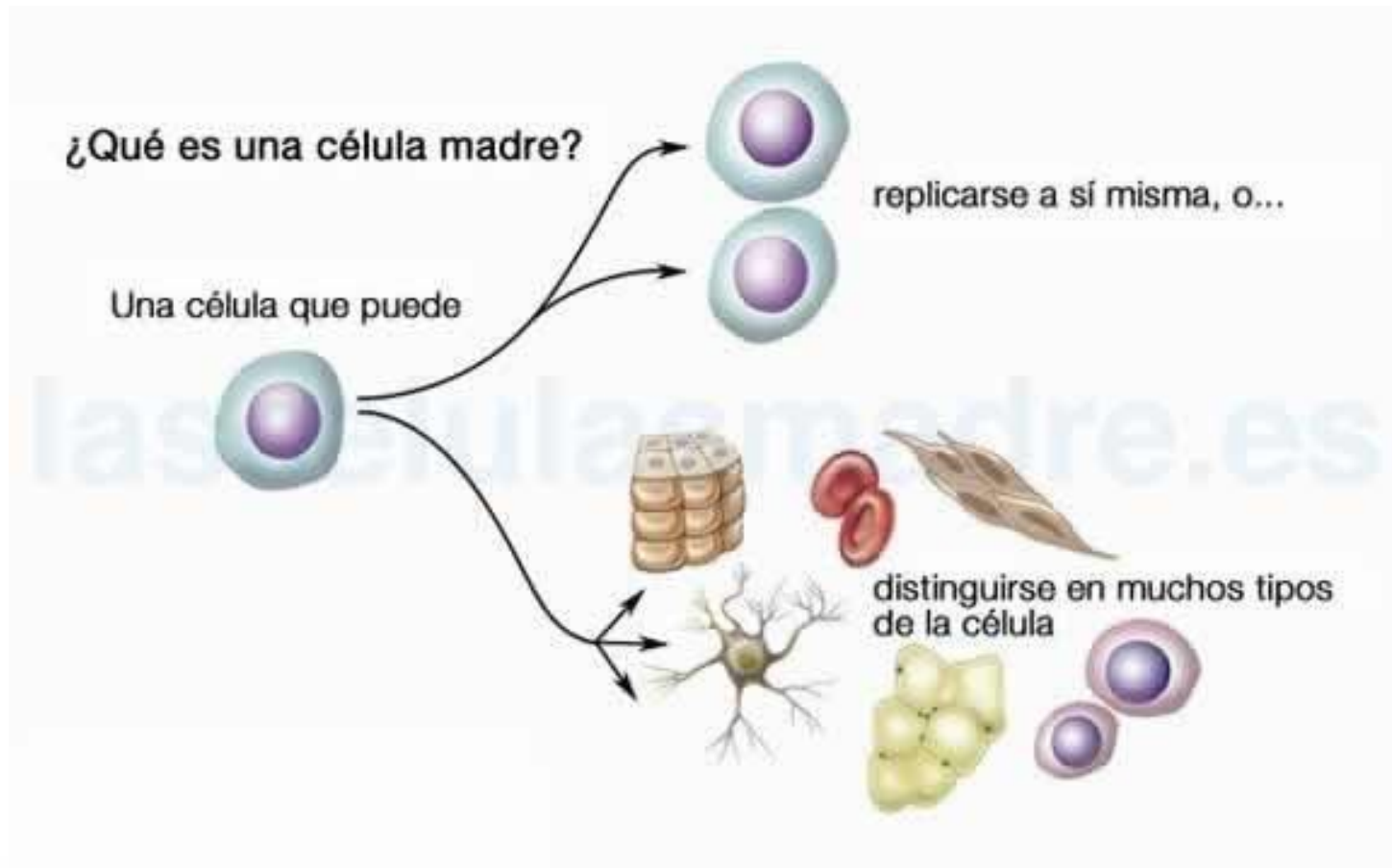
¿Como eligen sus destinos las células madre de un tejido?



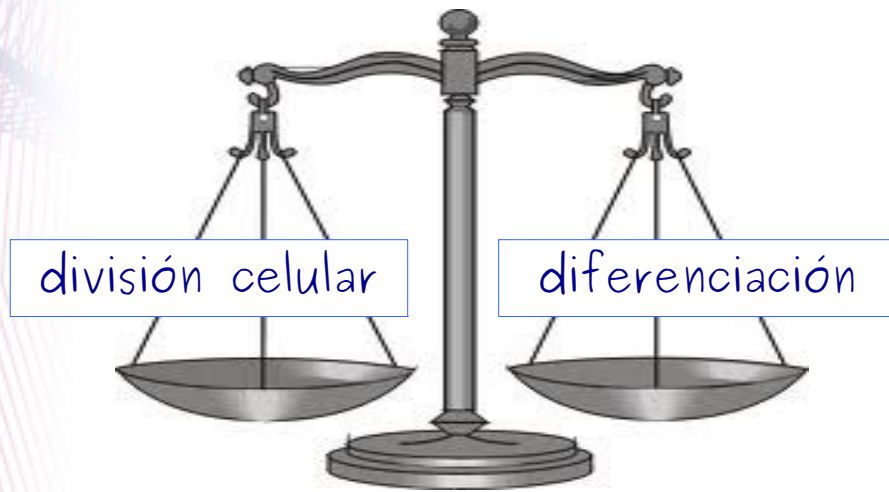
Nara Guisoni
Grupo de Sistemas Complejos
IFLYSIB – CONICET

BIOMAT 2014
La Falda, Córdoba

Células madre: tienen la capacidad de replicarse y diferenciarse en diversos tipos de células especializadas



Células madre:
equilibrio entre la división
celular y la diferenciación
(homeostasis).

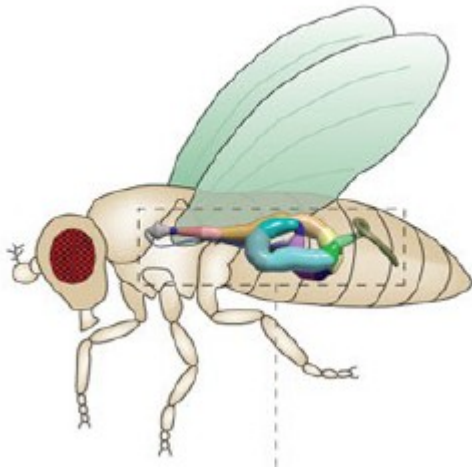


↓
Intestino: alto grado de
recambio celular.

Objeto de estudio: *Drosophila melanogaster*
(mosca de la fruta)

- organismo modelo en biología
- 75% genes humanos vinculados a enfermedades tienen su homólogo en la *Drosophila*
- intestino tiene aspectos similares al de mamíferos

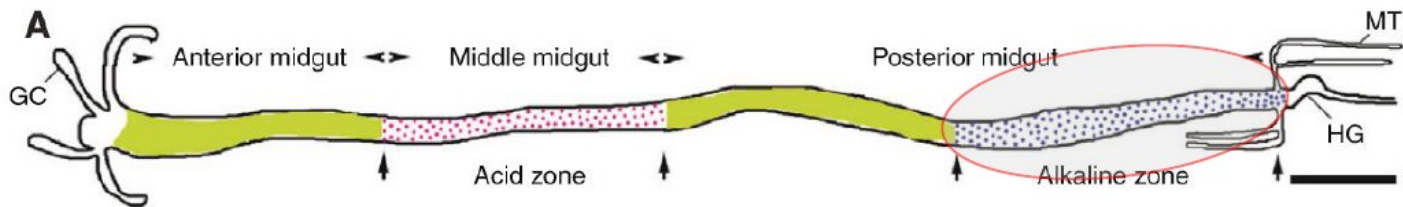
Drosophila melanogaster



intestino



Foto: Diana Martinez Liaser



Shanbhag&Tripathi, *J ExpBiol*, 2009

Intestino de la *Drosophila* adulta

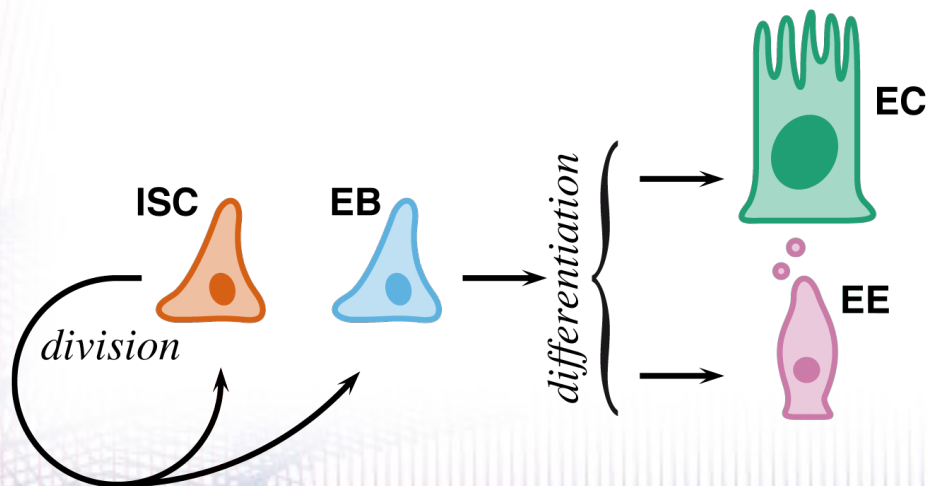
4 tipos de células:

Células no diferenciadas

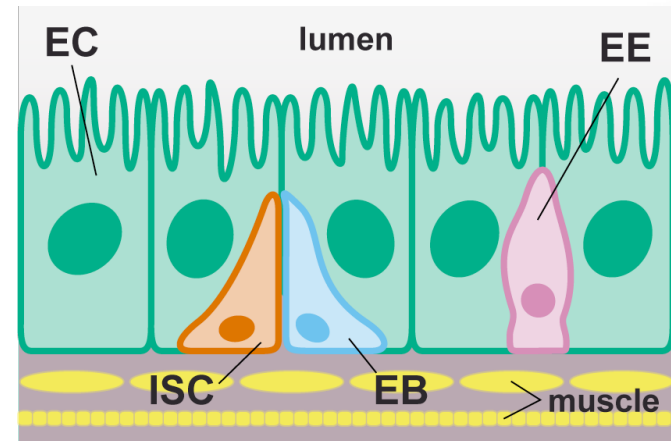
- Intestinal Stem Cells (ISC)
- EnteroBlasts (EB)

Células diferenciadas

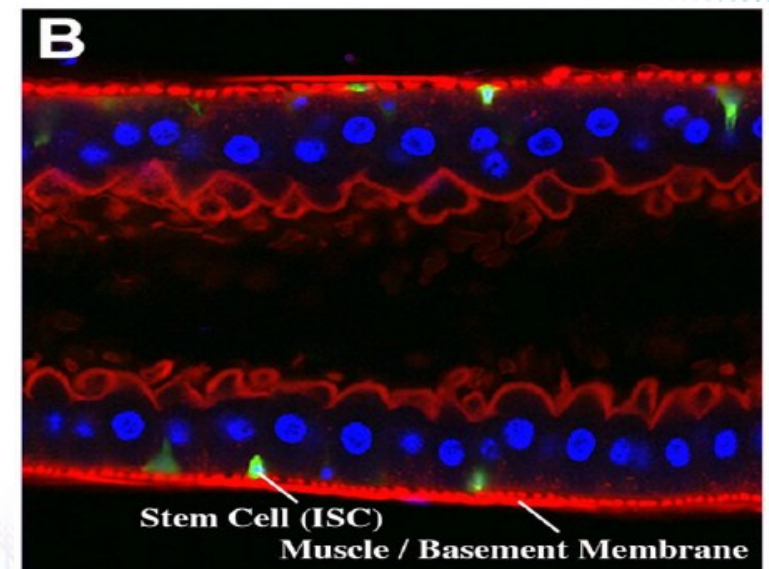
- EnteroCytes (EC)
- EnteroEndocrines (EE)



de Navascués et al., EMBO J., 2012



de Navascués et al., EMBO J., 2012



Lee et al. Development 2009

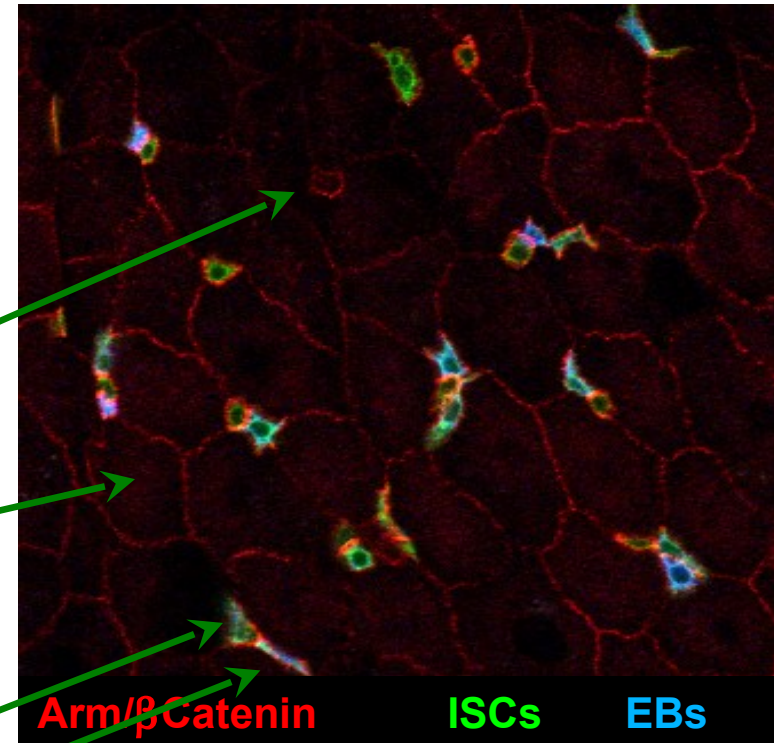
Distribución espacial de las células

~ 5-8% EnteroEndocrines

~ 55% EnteroCytes

~ 18% Intestinal Stem Cells

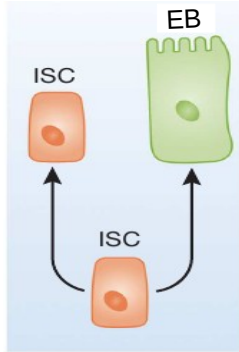
~ 18% EnteroBlasts



de Navascués et al., EMBO J., 2012

Células no diferenciadas se encuentran en pequeños aglomerados

¿Como se dividen las células madre?



división asimétrica:

una célula hija mantiene la identidad de célula madre y la otra se diferencia

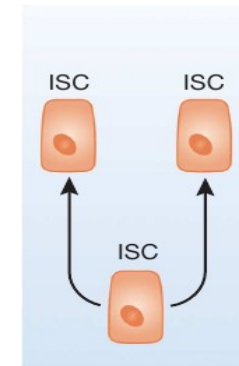
división simétrica:

las dos células hijas son iguales

EL DESTINO ES DECIDIDO
DESPUÉS DE LA PROLIFERACIÓN

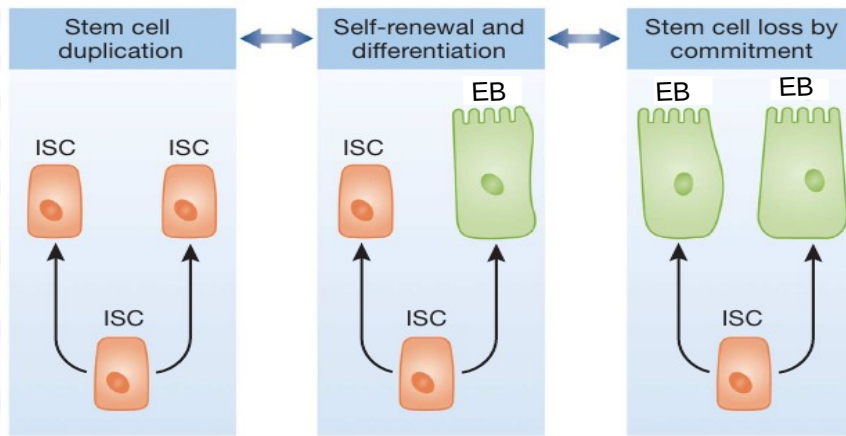


pérdida de células madre



Evidencia experimental de división simétrica en el intestino de *Drosophila* y de ratones

de Navascués et al., EMBO J., 2012
Snippert et al., Cell, 2010



Tejido dinámico:
homeostasis exige
flexibilidad

THE
EMBO
JOURNAL

The EMBO Journal (2012), 1–3 | © 2012 European Molecular Biology Organization | All Rights Reserved 0261-4189/12
www.embojournal.org

Have you seen?

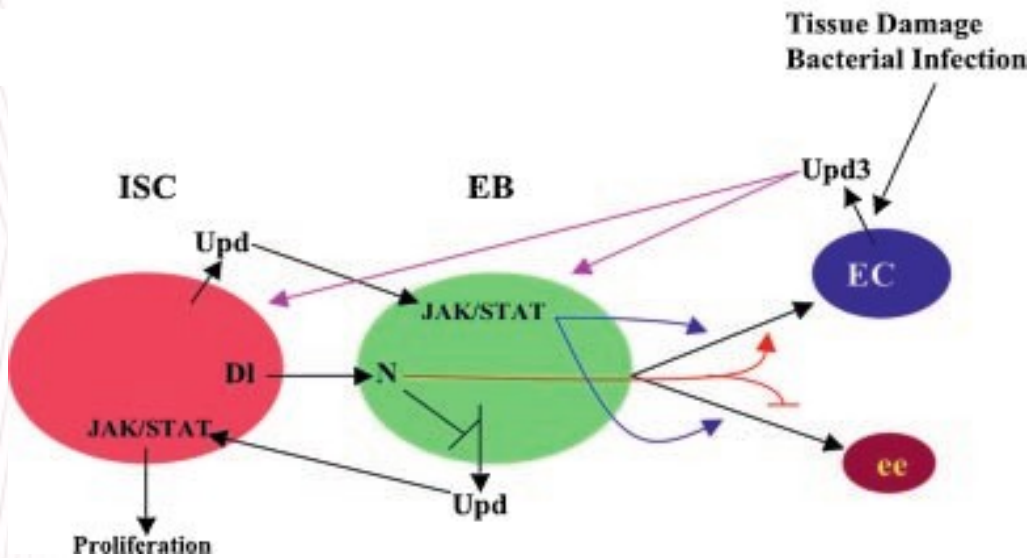
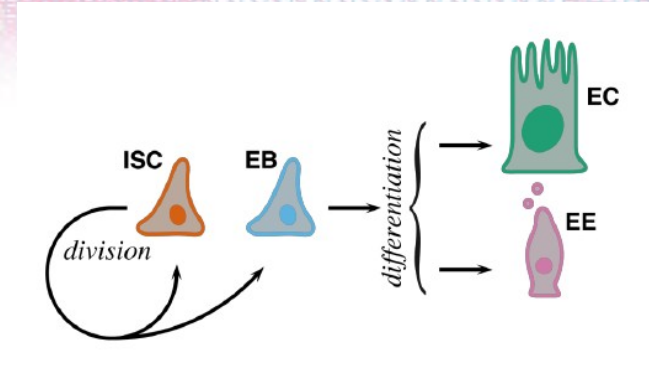
**Intestinal stem cells: no longer immortal but ever
so clever....**

**Si la división es simétrica,
como las células madre del
intestino de *Drosophila*
deciden sus destinos??**

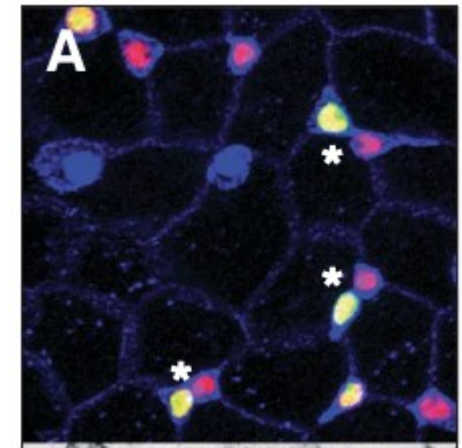


**TO BE
OR NOT
TO BE**

Vías de señalización en la decisión del destino celular



Hou, J. Cell. Physiol., 2010



Arm/Pros
esg GBE-Su(H)

de Navascués et al.,
EMBO J., 2012

ISC



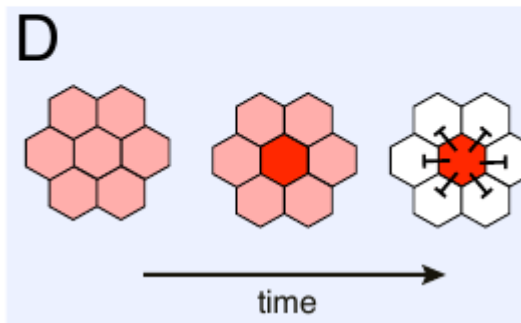
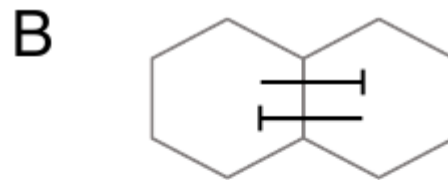
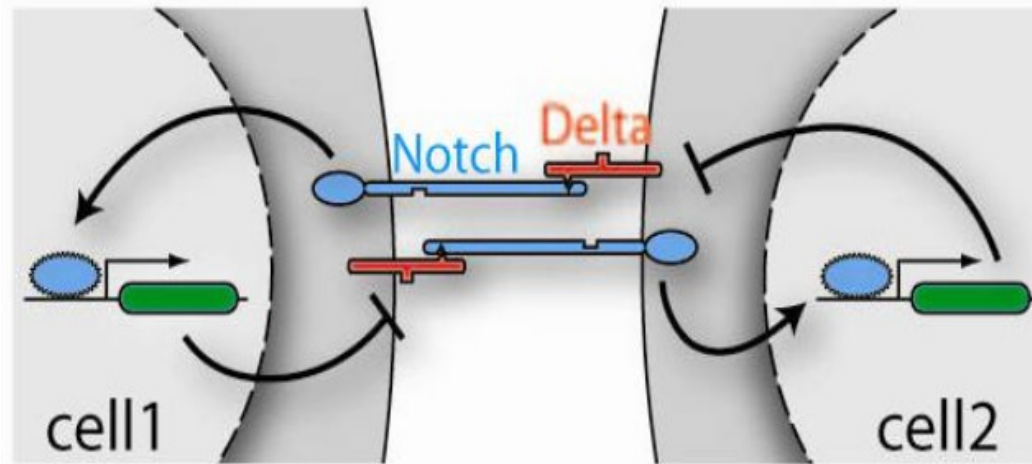
Expresa Delta (DI⁺)

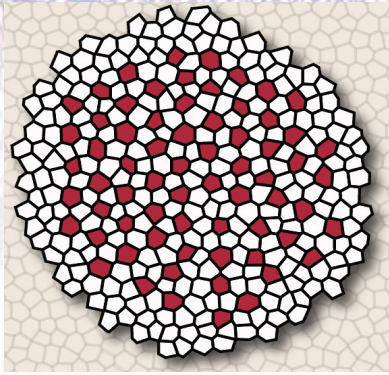
EB



Notch activado (N^{*})

La vía de señalización de Notch y Delta (inhibición lateral)

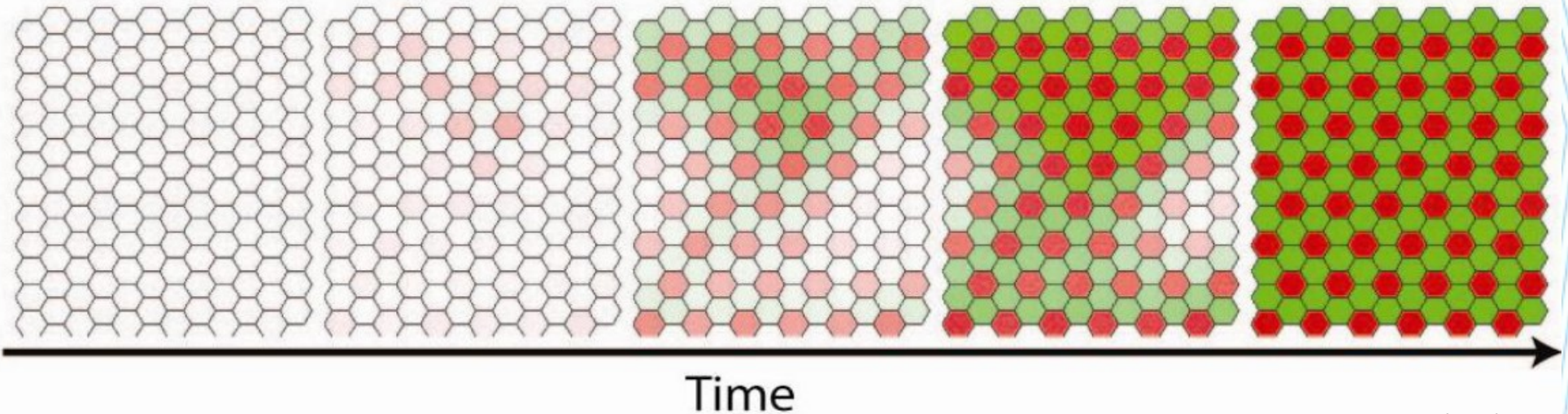




Formosa-Jordan, PhD Tesis 2013

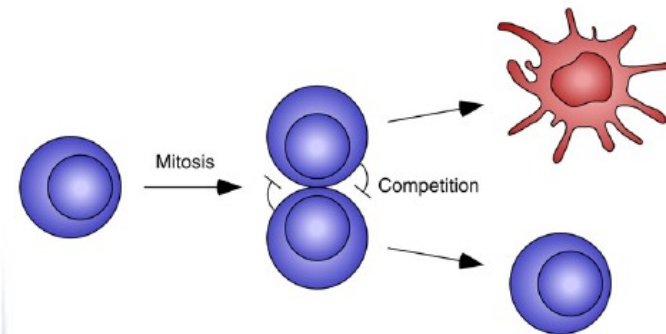
inhibición lateral:

en biología del desarrollo es usada para explicar el origen de un patrón heterogeneo a partir de uno homogéneo (formación de patrones)



Sprinzak Lab

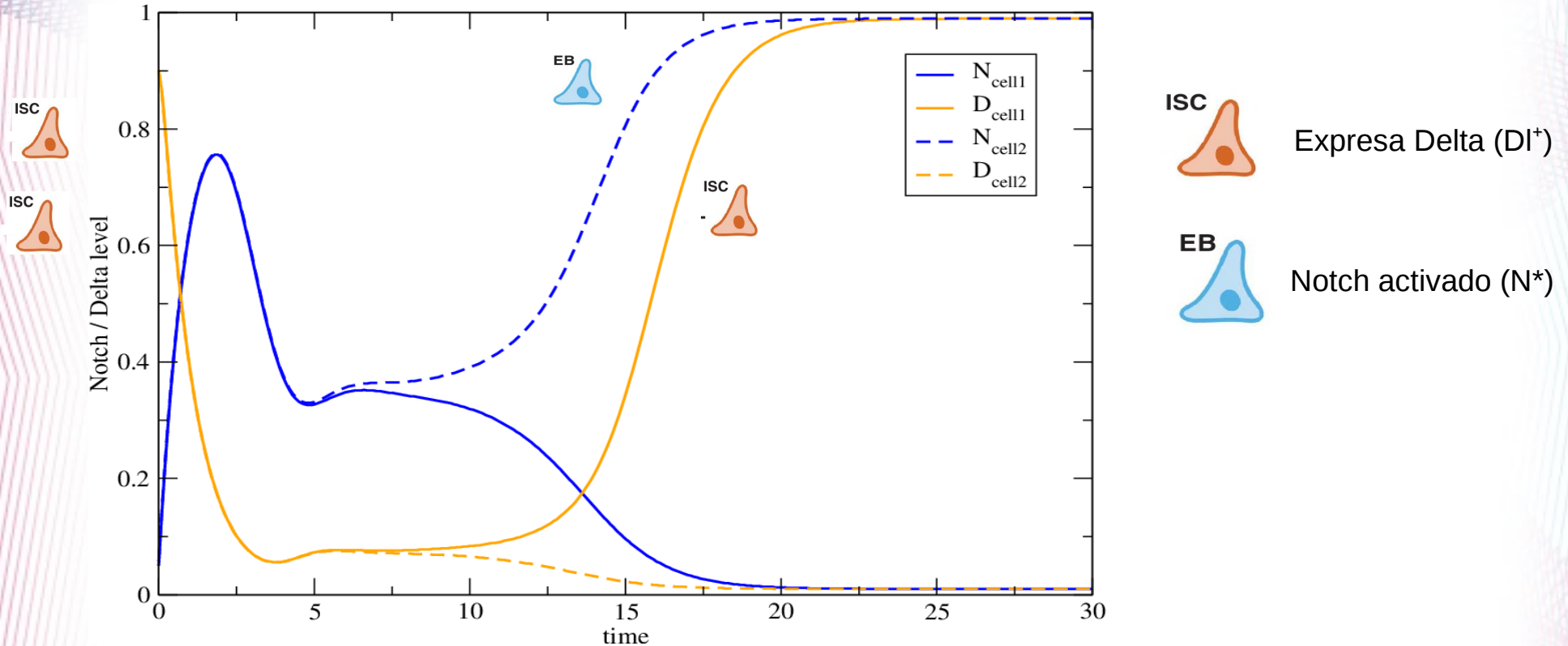
- usada para modelar tejidos
- 2 células siempre van a tener destinos diferentes



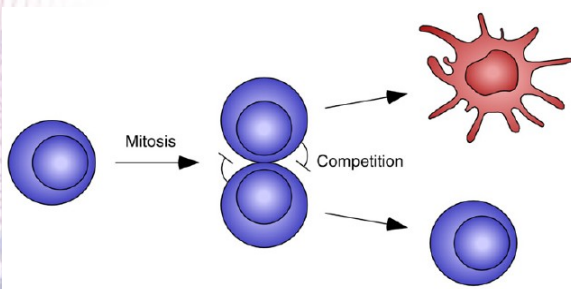
Ferrell, Curr. Biol. 2012

Inhibición lateral para 2 células

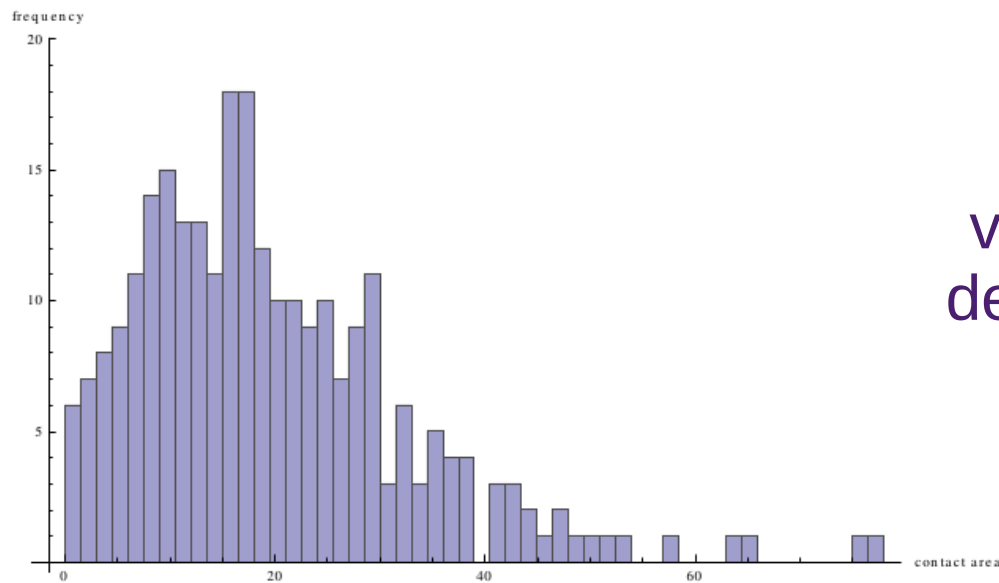
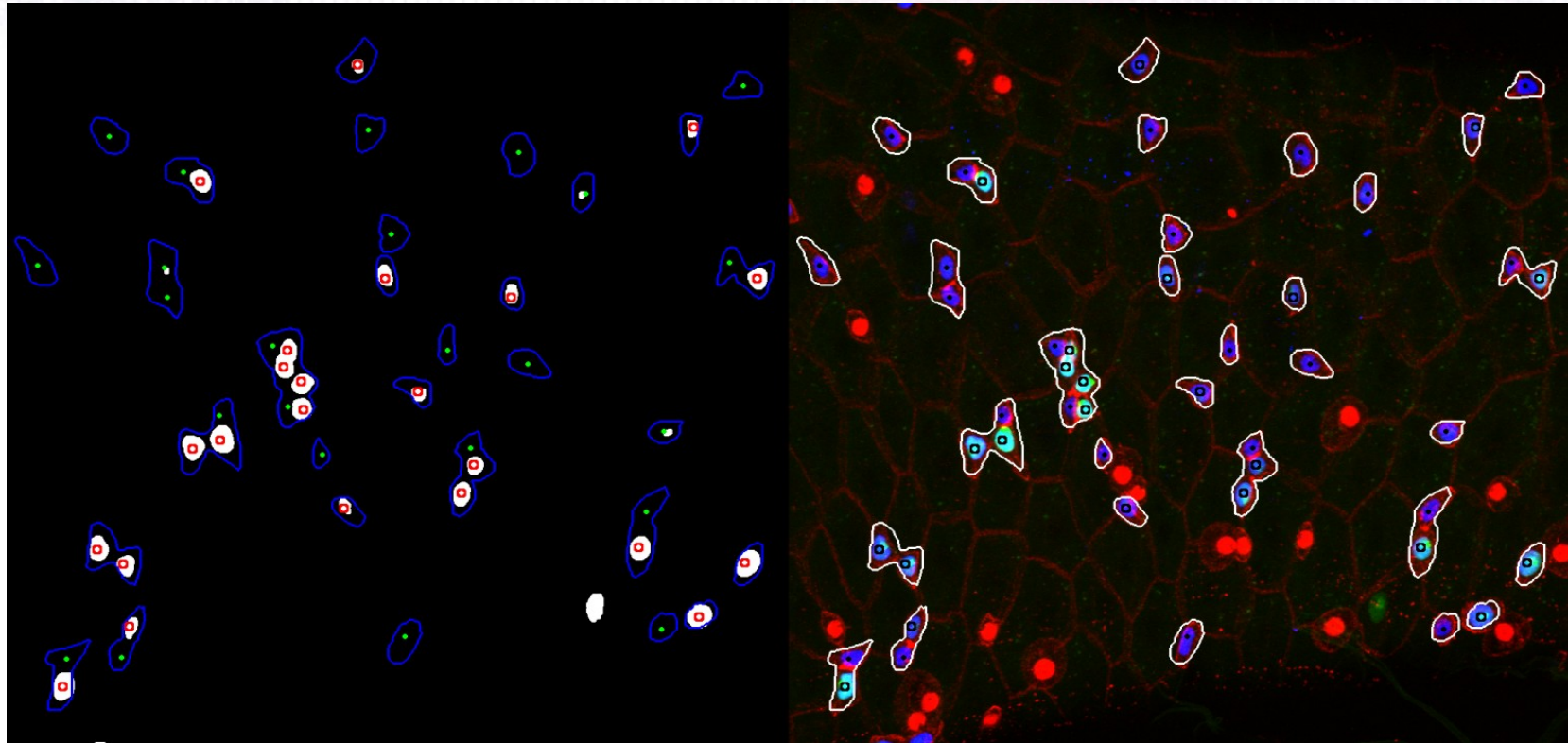
(simulación – solución numérica)



Dos células “iguales”
pasan a tener destinos
diferentes

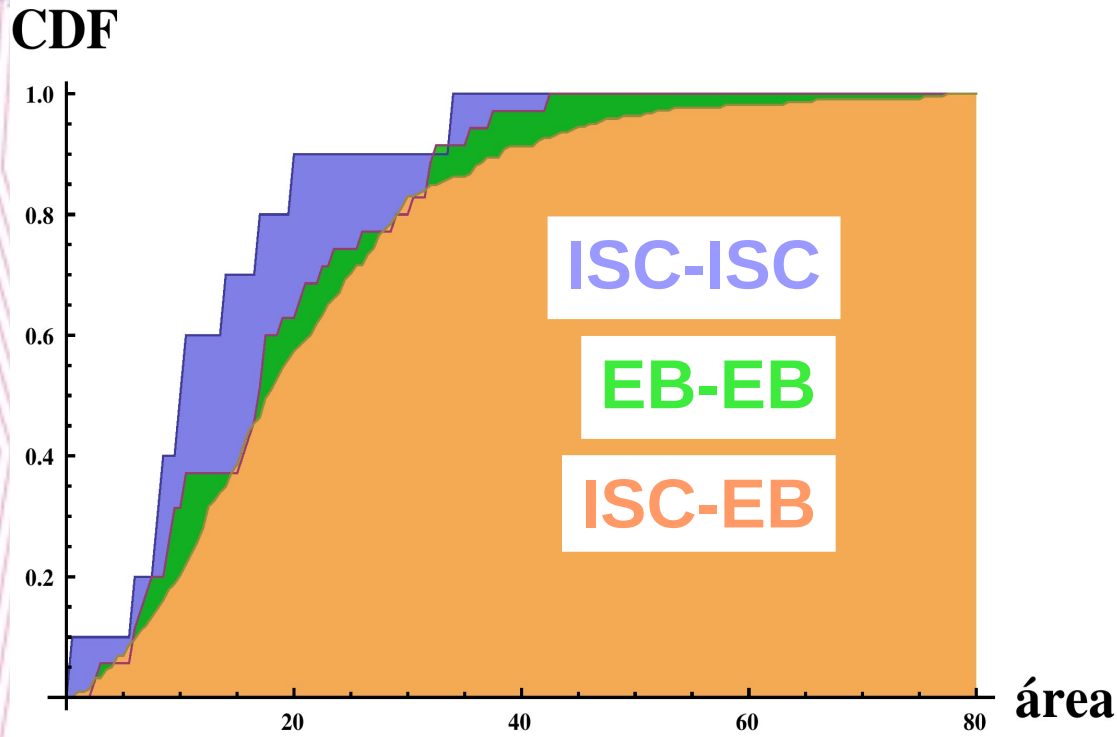


Experimentos: medimos el área de contacto entre 266 pares de células



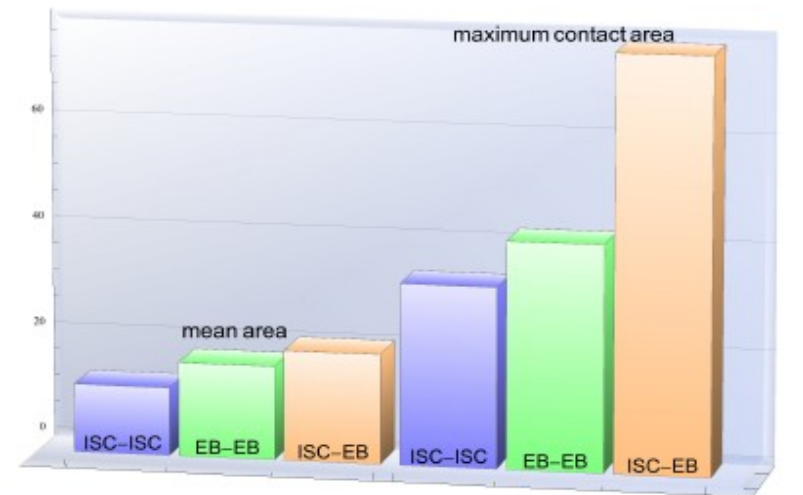
Encontramos
variabilidad en el área
de contacto entre pares
de células!

¿En los experimentos hay relación entre el destino celular y el área de contacto entre los pares?



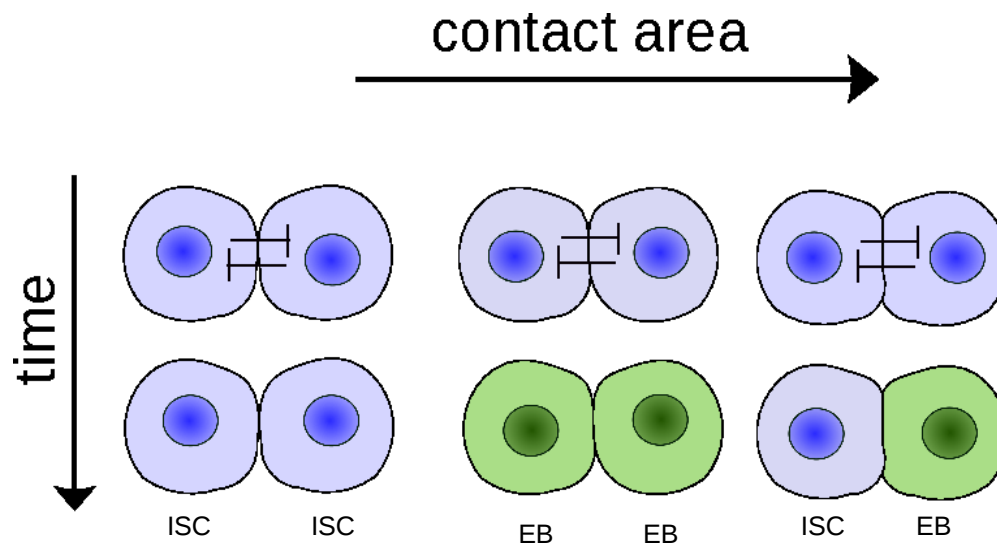
Inspección visual:
diferencia en los
valores de área

Diferencia estadística entre
distribuciones **ISC-ISC** e **ISC-EB**
(Test de Kolmogorov-Smirnov: P-value 0.09)



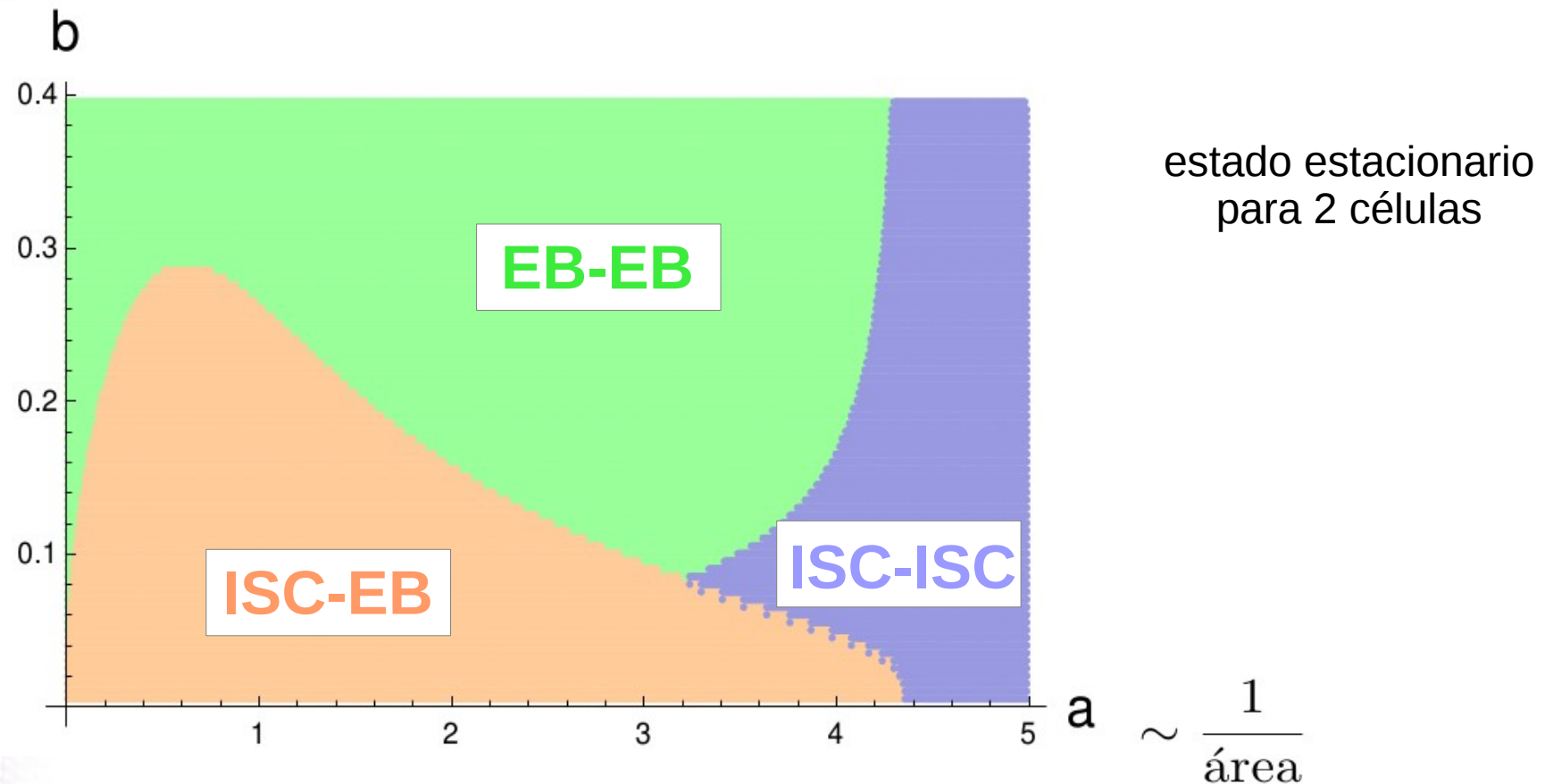
Kolmogorov-Smirnov: test no paramétrico para comparar las distribuciones
P-value es la probabilidad de que provengan de la misma distribución

Faltan datos experimentales más contundentes (más estadística) pero tenemos evidencias de que los **pares ISC-ISC** presentan menor área de contacto que los **pares ISC-EB**



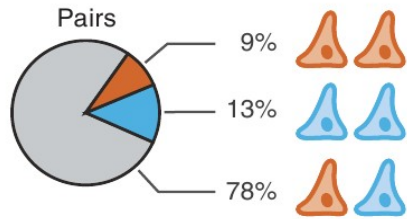
Datos de un segundo dataset más amplio (508 pares de células) corroboran los resultados

Modelo usual para inhibición lateral

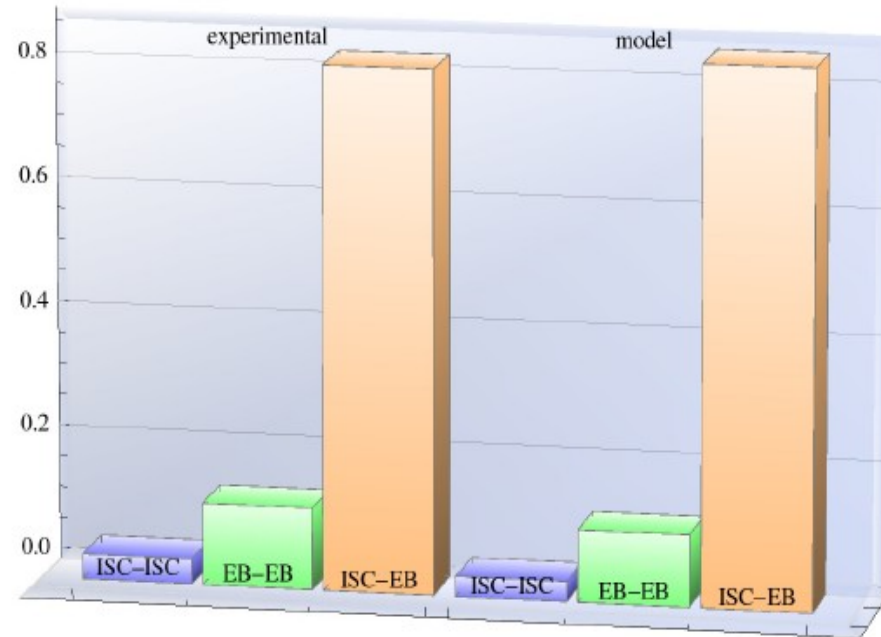
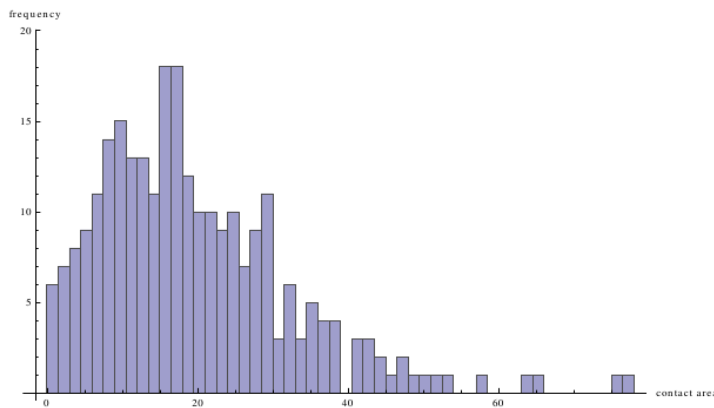


Calculos
analíticos/numéricos:
análisis de estabilidad
lineal

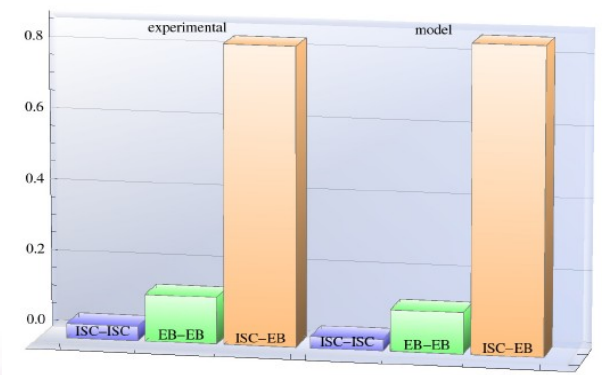
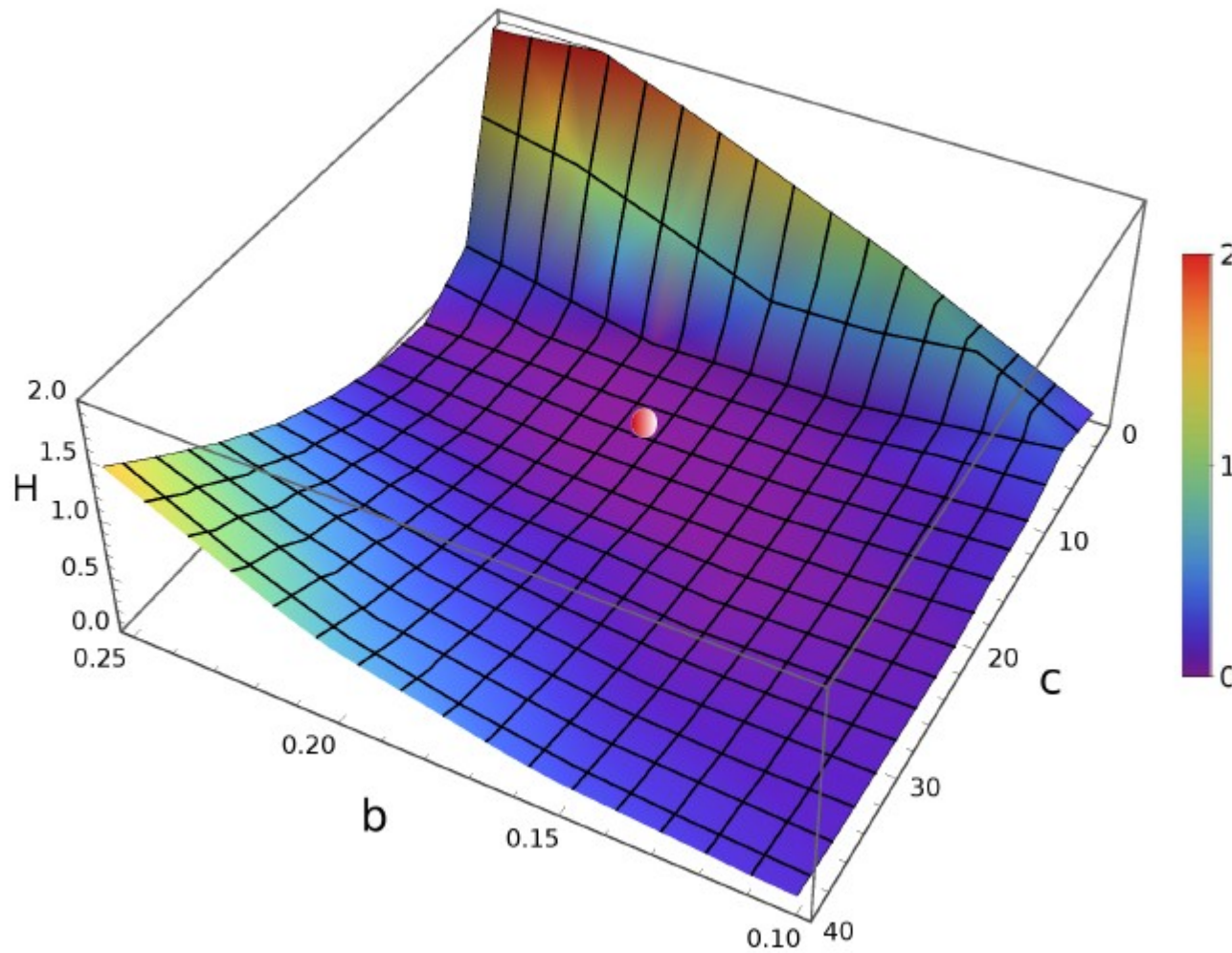
¿El modelo es capaz de reproducir los datos experimentales?



Generamos una distribución de áreas para el modelo con la misma distribución que la observada experimentalmente (Smooth Kernel Distribution).



Resultados del modelo para otros valores de los parámetros



(H) entropía relativa de Kullback-Leibler:
medida de similitud entre dos distribuciones de probabilidad

¡Muchas gracias!

Colaboradores:

- **Rosa Martínez Corral y Jordi García Ojalvo**

(Dynamical Systems Biology, Universitat Pompeu Fabra)

- **Joaquín de Narvacués**

(European Cancer Stem Cell Research Institute, School of Biosciences, Cardiff University)

- **Alfonso Martínez-Arias**

(Department of Genetics, University of Cambridge)



Grupo de Sistemas Complejos



Beca Externa para
Jóvenes Investigadores