

***Dictyostelium*. Una ameba social como organismo modelo**

Dictyostelium discoideum, un protista ameboide, es para el estudio del reconocimiento entre células, la motilidad y los mecanismos de adhesión, desarrollo y diferenciación celular lo que *Mus musculus* Linnaeus, 1758, ha sido para la medicina: son “organismos modelos”. ¿Qué es un “organismo modelo”? Fields y Johnston lo definen como el que se estudia *in extenso* para entender fenómenos biológicos y del que se esperan mayores descubrimientos con objeto de comprender la biología de otros seres vivos¹. Con ellos se experimenta y se exploran las causas posibles de enfermedades y sus tratamientos, y deben ser “no humanos”². Este punto no es menor. Cuando Andrea Vesalio publicó su atlas anatómico en 1543 instauró un nuevo papel para el desarrollo de la medicina moderna. Esta idea de un atlas es análoga al conocimiento del genoma, representado en forma gráfica como un mapa, una anatomía con una visión neo-vesaliana de la medicina³. Con este enfoque, los diagnósticos y terapias serían más específicos, efectivos, sensibles y seguros. Es cierto que el genoma de los modelos puede ser estudiado en paralelo al del humano, pero existe el peligro de un mal uso y de una interpretación errónea de los datos. Por ende, la correcta información al público y a los profesionales de la salud es vital para esta *nova* medicina³. Un editorial llama, en 2002, a una nueva época, en que es posible la recolección de todas las secuencias del ADN humano y menciona una lista donde –escalofriante afirmación– *Homo sapiens* es otro “organismo modelo” con ventajas distintivas⁴. Razones de peso moral expone ya Fox en 1986, que descalifican utilizar al hombre como objeto de experimentación².

Un buen número de microorganismos, plantas y animales tienen caracteres ventajosos que los hacen modelos para la ciencia: bacterias, hongos, plantas, hasta animales inferiores y superiores. También se incluyen algunos virus. El protagonista en esta nota será *Dictyostelium discoideum*, único dictiostélido de los cerca de 60 modelos, protistas o no, cuyas características básicas son asequibles en la *web*⁵.

Un editorial de esta revista recuerda el “principio de Krogh”, que dice: “Para un gran número de problemas habrá un animal de elección o unos pocos animales en los cuales pueden ser muy convenientemente estudiados”. Una versión actualizada del principio dice: “el organismo modelo óptimo sería aquel genética y molecularmente tratable”⁶. El principio actualizado se aplica a *Dictyostelium discoideum*, nombre cuya etimología viene de “*dictyon*” (Gr.) = red y “*telium*” (Lat.) = talo o cola. El epíteto específico se refiere a la forma discoide de su base. Le da nombre asimismo a las discoidinas (lectinas, luego discriminadas como discoidina I y II) que permiten la adhesión célula-célula durante la agregación en *Dictyostelium*, estudiadas primero por Rosen en 1973⁷. Las secuencias precursoras, homólogos proteínicos y receptores de membrana de las discoidinas se hallan en muchos organismos (*e.g. Caenorhabditis elegans*), hasta el hombre. En muchos casos, sobre-expresadas en células neoplásicas de distintos órganos de mamíferos⁸.

Dictyostelium discoideum es un eucarionte que pertenece a uno de los grupos de “amebas sociales”, así llamadas por John Tyler Bonner, por su “fase social” ya que, después de comportarse como una población amebiana cuyos miembros fagocitan independientemente, se agregan para formar una masa celular: un pseudoplasmodio. Luego se desarrollará como una “babosa” de 2 a 4 mm de largo⁹. Las amebas “cooperan” en la formación de una fructificación multicelular arboriforme (cuerpo fructífero). Son gregarias, en un sentido “no etológico” sino bioquímico y morfogenético, y para esta definición se requiere de un lenguaje antropológico (hasta teleológico) que simplifique la comprensión de los “comportamientos” del organismo. No todos los estudiosos del tema están de acuerdo con esta terminología, pero su uso ayuda al entendimiento de *Dictyostelium*.

Las “amebas sociales” incluyen géneros poco conocidos y otros muy estudiados, como *Sappinia*, existentes en la Argentina¹⁰. Taxón de eventual agregación, *S. diploidea*, es la única del grupo “social”, que fue patógeno oportunista en un solo caso humano de encefalitis^{10, 11}. Más afines a *D. discoideum* son los miembros de los géneros *Acytostelium* y *Polysphondylium*, con hábitats similares^{7, 12}. Nuestra microbiota del suelo es rica en estas formas: vive en la hojarasca y tierra de las selvas de Misiones un *D. discoideum* autóctono¹³, privilegio de pocos países en el mundo^{7, 12}. Estos dictiostélidos son aerobios, consumen las bacterias en la broza y en los primeros centímetros de tierra en la mayoría de los suelos del mundo; cada uno con mayor frecuencia en un hábitat óptimo, dado por la vegetación y otros patrones ambientales tácitamente regulando las poblaciones bacterianas^{7, 12}.

El sustrato que consume *D. discoideum* en el laboratorio es *Escherichia coli* (en cultivos en agar-agar o en caldo). Desde los tiempos de Raper se observó que fagocita bacterias de los géneros *Erwinia*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Shigella*, *Staphylococcus*; *Klebsiella pneumoniae* y *Vibrio cholerae* entre muchas otras patógenas⁷. En la actualidad, mediante la ingeniería genética se logra que *D. discoideum* fagocite microorganismos que no incorporaría naturalmente, y que los mantenga viables en sus fagosomas^{14, 15}.

¿Por qué de estos grupos sólo *D. discoideum*, es el único validado como “organismo modelo”, útil en medicina? Porque la secuencia de su genoma se conoce al igual que el desarrollo; tiene sólo seis cromosomas y ca. 12 500 proteínas¹⁶. Es fácil de manipular. Tiene dos fases durante su ciclo de vida haploide: una unicelular; la subsiguiente multicelular, pero sin formar tejidos ni pseudo-tejidos. Las amebas, que han emergido de esporas se dividen y la población crece a medida que consumen un sustrato bacteriano. El crecimiento poblacional se detiene ante la falta de alimento. Entonces las amebas se hacen sensibles a un estímulo químico, proveniente de una célula emisora, a la que se unen. No forman un plasmodio, como en los Mixomicetes, como creyó el descubridor del primer *Dictyostelium* (*D. mucoroides*) Oskar Brefeld en 1869, sino que cada ameba mantiene su propia individualidad (seudoplasmodio: núcleos independientes, membranas en contacto). Cada grupo de células tendrá, después de la agregación celular, una función diferenciada en los estados tempranos del desarrollo y en la fructificación⁷. Se habla de “altruismo” refiriéndose a las amebas que se han diferenciado en células de sostén (talo), destinadas a morir en “favor” de las esporas viables para la nueva generación⁹. El fenómeno agregativo de las amebas queda así explicado por la quimiotaxis y la adhesión célula-célula, mediante receptores de membrana⁷. Un proceso de aparente simplicidad, que no es tal y que vemos *de novo* en la embriogénesis de ciertos tejidos.

Dictyostelium tiene homologías con las células humanas. El citoesqueleto es el más cercano al de los leucocitos de nuestra sangre¹⁶. Las cepas salvajes del *D. discoideum* son muy sensibles lo que facilita multitud de ensayos con cada una de sus fases: unicelular, agregativa, multicelular migrante (“babosa”), fructificación, esporas y células de sostén. Kenneth B. Raper, descubridor de *D. discoideum* en 1935, experimentó con esta especie y con *D. mucoroides* sobre un sustrato de *Serratia marcescens* para discriminar, mediante el color de la bacteria consumida, el primer taxón del segundo: *D. mucoroides* destruye la *prodigiosina* roja de la *Serratia*, decolorándose, mientras *D. discoideum* mantiene el color en sus esporas. De igual modo, coloreando con rojo neutro (y con *Serratia*) observó las esporas rosadas en los “soros” sobre los talos de células hialinas en *D. discoideum*. Por primera vez se observaba, de modo artificial, una diferenciación celular *in vivo*⁷. Desde 1944 el decano de las “amebas sociales”, John T. Bonner, de la Universidad de Princeton, ha publicado inspiradoras experiencias con estas fases de *D. discoideum*, prosiguiendo los trabajos de Raper^{7, 9}. La observación periódica del organismo es crucial: en *D. menora*, por ejemplo, se visualizan bandas diferenciales de avance durante la agregación, relacionadas a ciclos circadianos que responden al fotoperíodo diurno¹³. En el suelo se da una migración amebiana vertical de *D. discoideum*: no debe sorprendernos, ya que el seudoplasmodio migrante (“babosa”) puede captar variaciones de temperatura de 0.0005 °C. Bonner, quien siempre ha comparado a *Dictyostelium* con un embrión, describe algunos de estos experimentos, entre cientos⁹. Las distintas fases del ciclo vital de *D. discoideum* se representan en la Fig. 1.

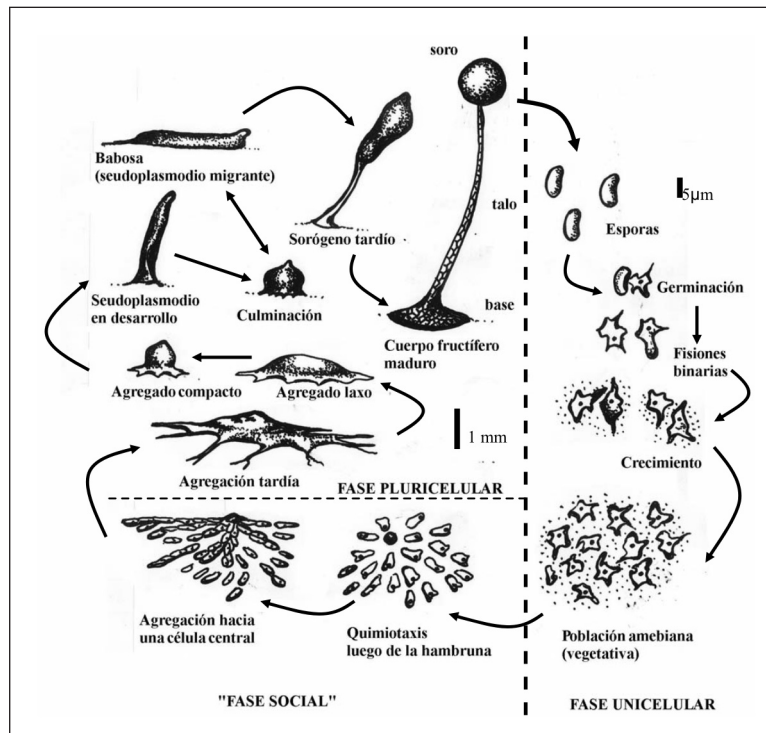


Fig. 1

El quimioatrativo y hormona, en *Dictyostelium discoideum* es el AMPc. Actúa como hormona para formar la fructificación compuesta por dos tipos de células: las del pie de sostén, muertas a la madurez, y las esporas sostenidas por aquel que al germinar constituirán un nuevo ciclo haploide. Más simple: de un tipo celular (las amebas), devienen dos, sin detenernos en detalles sobre subpoblaciones diferenciables^{7,9,12}. Desde la descripción formal (1935) hasta los trabajos contemporáneos, el organismo es un ejemplo de “domesticación”, o mejor “laboratización”. En el pasado, y hoy, el metazoo es el *target* para experimentos en la diferenciación celular, quimiotaxismo, termotaxismo, fagocitosis, diversas reacciones bioquímicas; fisiografía macro y microambiental^{7,12}. Ahora, es la medicina experimental la que utiliza a *Dictyostelium* como una de sus dilectas herramientas de trabajo.

Durante las tres últimas décadas el quimiotaxismo y la fagocitosis durante la fase vegetativa fueron exhaustivamente estudiadas en *Dictyostelium discoideum*. Se sabe sobre las homologías de secuencias mantenidas durante una larga evolución y de genes reguladores, tanto en *Dictyostelium* como en los leucocitos humanos¹⁶. Los conocimientos de las homologías entre ambos citoesqueletos, y los mecanismos asociados a la membrana plasmática, la formación de fagosomas, las estrategias de evasión de ciertos patógenos en macrófagos que interesan en inmunología fueron estudiados por Cosson y Soldati¹⁷ y por Jin et al.¹⁸.

Existen numerosos ejemplos de experiencias sobre regulación génica aplicada a la medicina con *Dictyostelium discoideum*: King et al. recurrieron al *D. discoideum* para demostrar el efecto supresor del litio sobre el fosfatidil-inositol (3,4,5)-tri-fosfato (PIP3), metabolito activo durante el sistema de señales en la quimiotaxis de la “ameba social”. El PIP3 actúa en el medio intracelular como molécula señal en el sistema nervioso central y regula la supervivencia, conectividad y sinapsis neuronal humana. El litio puede estabilizar el “trastorno bipolar” que parece tener su origen en una anomalía genética. El litio atempera la síntesis de fosfoinosítidos¹⁹. En este ejemplo *D. discoideum* es un buen modelo en experimentación neuropsiquiátrica. En otra investigación se halló que la proteína *phg1 A*, expresada en *D. discoideum* durante la fagocitosis, tiene su homólogo en una proteína transmembranal (la TM9SF4) que se sobreexpresa en células del melanoma maligno, mientras que no se detecta en células de tejidos sanos. Esta

proteína podría ser un nuevo marcador de células tumorales con capacidad de fagocitar, novedoso blanco en las estrategias anticancerígenas²⁰.

Como algunas amebas solitarias de vida libre, nuestro "modelo" puede albergar huéspedes patógenos en sus fagosomas. Es el caso, entre varios, de *Legionella pneumophila*, en que la virulencia se incrementa^{14, 15}. No es posible aquí avanzar más en estos temas. No obstante, los trabajos con varios agentes etiológicos, no comunican que *Dictyostelium* y afines, sean vectores de patógenos que infecten al hombre *in situ naturalis*. La falta de casos reconfirma la calificación de organismo "inocuo" que le ha dado la USDA (Departamento de Agricultura de los EE.UU.) en la *praxis* durante muchos años.

La información sobre *Dictyostelium discoideum* como organismo y como "modelo" es vasta y puede obtenerse en la *web*. Ha demostrado ser versátil durante el siglo XX, sigue siéndolo hoy para escudriñar ciertas regulaciones génicas, marcadores específicos en fisiopatología; lo es y será para evaluar los efectos del "cambio climático" a pequeñas y grandes escalas en biodiversidad (como grupo), frecuencia en los suelos y en el poder predictivo de las estrategias de supervivencia ante los cambios ambientales²¹ que, al fin, hace a la medicina preventiva.

La labor de Linneo, que ha dado el binomio de *Mus musculus* en 1758 al ratoncito, cuyo sacrificio exculpamos anteponiendo razones humanitarias, y que llamó a una ameba *Chaos chaos* (porque le sugirió desorden), parece haber terminado. Y no es así: aún la vieja ciencia del microscopio, de la observación, de la descripción, sigue vigente. Sin ella *Dictyostelium discoideum* no sería hoy un "organismo modelo", útil en multitud de disciplinas, que con la biotecnología y la biología molecular actual hacen a la medicina, a la salud humana.

Eduardo M. Vadell

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA
Farmacia y Bioquímica, Universidad John F. Kennedy
e-mail: eduardo.vadell@gmail.com

- Fields S, Johnston M. Cell biology. Whither model organism research? *Science* 2005; 307: 1885-6.
- Fox, MA. The case for animal experimentation: An evolutionary and ethical perspective. Berkeley, California: University of California Press, 1986, p 276.
- McKusick VA. The anatomy of the human genome: a neo-Vesalian basis for Medicine in the 21st Century. *JAMA* 2001; 286: 2289-95.
- Pollard TD. The future of biomedical research: from the inventory of genes to understanding physiology and the molecular basis of disease. *JAMA* 2002; 287: 1725-27.
- Model Organism. En: http://en.wikipedia.org/wiki/model_organism; consultado el 23-3-2010.
- Barcat JA. Bestiario biomédico y el principio de Krogh. *Medicina (Buenos Aires)* 2009; 69: 576-81.
- Raper KB. The Dictyostelids. Princeton: Princeton UP, 1984. p 453.
- Vogel W. Discoidin domain receptors: structural relations and functional implications. *FASEB J*. 1999; 13: S77-S82. En: <http://www.fasebj.org/cgi/content/full/13/9001/S77>; consultado el 23-3-2010.
- Bonner JT. The biology of cellular slime molds. The social amoebae. Princeton: Princeton UP Press. 2009, p 144.
- Vadell EM. Taxonomía y biología de los primeros registros de Acrásidos en la República Argentina. *Dominguezia* 2008; 23: 1-25.
- Gelman BB, Popov V, Chaljub G, et al. Neuropathological and ultrastructural features of amebic encephalitis caused by *Sappinia diploidea*. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 6: 990-8.
- Cavender JC. *Phylum Dictyostelida*. En: Margulis L, Corliss JO, Melkonian M & Chapman DJ (Eds). Handbook of protozoista. Boston: Jones & Bartlett, 1989. p 88-101.
- Vadell EM, Cavender JCC. *Dictyostelids* living in the soils of the Atlantic Forest. Iguazú region, Misiones, Argentina. Description of new species. *Mycologia* 2007; 99: 112-24.
- Solomon JM, Rupper A, Cardelli JA, Isberg RR. Intracellular growth of *Legionella pneumophila* in *Dictyostelium discoideum*, a system for genetic analysis of host-pathogen interactions. *Infection and Immunity* 2000; 68: 2939-47.
- Steenbergen JN, Nosanchuk JD, Stephanie D, Malliaris JD, Casadevall A. Cryptococcus neoformans Virulence is enhanced after growth in the genetically malleable host *Dictyostelium discoideum*. *Infect Immun* 2003; 71: 4862-72.
- Eichinger L, Pachebat JA, Glockner G. The genome of the social amoeba *Dictyostelium discoideum*. *Nature* 2005; 435: 43-57.
- Cosson P, Soldati T. Eat, kill or die: when amoeba meets bacteria. *Curr Opin Microbiol* 2008; 11: 271-6.
- Jin T, Xu X, Fang J, et al. How human leukocytes track down and destroy pathogens: lessons learned from the model organism *Dictyostelium discoideum*. *Immunol Res* 2009; 43: 118-27.
- King, JS, Teo R, Ryves J, et al. The mood stabiliser lithium suppresses PIP3 signalling in *Dictyostelium* and human cells. *Dis Model Mech* 2009; 2: 306-12.
- Lozupone F, Perdicchio M, Brambilla D, et al. The human homologue of *Dictyostelium discoideum* phg1A is expressed by human metastatic melanoma cells. *EMBO Rep*. 2009; 10: 1348-54.
- Vadell EM. La paradoja unicelular-multicelular de las amebas: estrategias de supervivencia que afectan a la salud humana y ambiental. *Revista Farmacéutica Review* 2009; 151: 49-60.