

BIOFÍSICA

# MECANOBIOLOGÍA DE LOS TEJIDOS CELULARES

Más allá de los genes, las fuerzas físicas han resultado ser clave para comprender importantes funciones biológicas, entre ellas la migración conjunta de las células *Pilar Rodríguez Franco, Xavier Trepap y Raimon Sunyer*

## EN SÍNTESIS

La **mecanobiología** es una novedosa disciplina que explora el papel de las fuerzas físicas, más allá de las reacciones bioquímicas, en el desarrollo celular, la fisiología y las enfermedades.

Uno de los **aspectos** en los que se centra es el movimiento coordinado de las células en grupos, un fenómeno que interviene en importantes procesos biológicos, como la curación de una herida, la formación de los órganos o la invasión del tejido sano por parte de un tumor.

La **identificación** de las fuerzas que dirigen tales desplazamientos puede ayudarnos a diagnosticar y tratar mejor enfermedades como el cáncer.

EL ESTUDIO DE MONOCAPAS de tejido epitelial, como esta que reproducimos aquí, ha permitido identificar las fuerzas que dirigen el movimiento conjunto de las células.

**Pilar Rodríguez Franco** es doctora en biomedicina y comunicadora científica en el Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC).

**Xavier Trepas** es profesor ICREA e investigador principal en el IBEC, el Instituto de Ciencia y Tecnología de Barcelona y el Centro de Investigación Biomédica en Red del área de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN).

**Raimon Sunyer** es doctor en biomedicina e investigador sénior en el IBEC y el CIBER-BBN.



**E**L CONCEPTO DE FUERZA ESTÁ PROFUNDAMENTE INTEGRADO EN NUESTRA VIDA COTIDIANA. Somos conscientes de su existencia en cada latido del corazón, a cada paso que damos o cada vez que respiramos. Parece entonces razonable pensar que las fuerzas que podemos ejercer y percibir a escala humana también estarán implicadas en las demás escalas que definen la vida: desde su unidad mínima, la célula, hasta los distintos tejidos y los órganos. Sin embargo, durante mucho tiempo la biología moderna ha intentado explicar la vida basándose únicamente en los procesos bioquímicos gobernados por los genes y las proteínas, mientras que ha ignorado la influencia que las fuerzas físicas (o la mecánica, en la jerga de este campo) pudieran desempeñar en las funciones biológicas.

Los últimos años han visto nacer una nueva disciplina, la mecanobiología, que adopta una visión integrada de la mecánica y la bioquímica de la célula y los tejidos para obtener una mejor descripción de numerosos procesos biológicos. Y es que cada vez está más claro que las señales físicas no solo son tan importantes como las bioquímicas, sino que entender su papel nos puede ayudar a tratar varias enfermedades en las que intervienen de forma destacada las fuerzas mecánicas, como la aterosclerosis, la fibrosis o el cáncer.

Entendemos por mecanobiología la disciplina que explora el papel de las fuerzas mecánicas en el desarrollo celular, la fisiología y la enfermedad. Se trata de una ciencia multidisciplinar que combina conceptos de biología, bioquímica y física para intentar responder, entre otras, a las siguientes preguntas: ¿De qué modo las células individuales detectan las fuerzas y responden a ellas? ¿Cómo se pliegan y reorganizan los tejidos para formar estructuras tridimensionales durante el desarrollo de los órganos?

Aun siendo un campo relativamente joven, en los últimos 15 años la mecanobiología ha demostrado mediante experimentos que las fuerzas gobiernan un gran número de procesos biológicos. Por ejemplo, se ha observado que algunas células madre tienden a diferenciarse en tipos celulares distintos dependiendo de la rigidez de su entorno. También se ha demostrado que la apoptosis (muerte programada de las células) y la división celular, funciones esenciales para el mantenimiento de los tejidos, son reguladas por señales físicas.

Tal vez donde la mecanobiología ha arrojado más luz en los últimos años ha sido en lo relativo a la migración conjunta de las células que forman los tejidos epiteliales (los que recubren la superficie interna y externa de los organismos). Al estar cons-

tituidos por células agrupadas, sin espacios entre ellas, estas se mueven en grupos de manera coordinada pero manteniendo el contacto con las vecinas. Esta migración armónica, que recuerda a la forma en que los peces o las aves se coordinan para viajar de forma más eficiente, es responsable de cerrar huecos cuando un tejido sufre una herida o de definir la forma final de un órgano durante la morfogénesis. No obstante, para entender plenamente estos procesos, es necesario medir experimentalmente una magnitud fundamental pero que durante décadas se ha mostrado escurridiza: la fuerza.

Nuestro grupo se interesa precisamente por identificar y cuantificar esas fuerzas. Para ello hemos desarrollado nuevas técnicas de laboratorio que nos permiten medir y cartografiar las fuerzas que se producen entre una célula y otra o entre una célula y la matriz circundante. Combinamos esas técnicas con el análisis computacional de la forma y la velocidad de las células para caracterizar con detalle la dinámica de los tejidos. Nuestros trabajos han permitido describir las fuerzas que dirigen la migración conjunta de las células, un conocimiento que arroja nueva luz sobre procesos donde esta interviene, como la formación de los órganos, la reparación de las heridas y el cáncer, y del que pueden derivarse importantes aplicaciones clínicas.

#### DESCUBRIENDO LAS FUERZAS CELULARES

La noción de que las fuerzas físicas podrían explicar procesos biológicos esenciales ya existía mucho antes de que la misma mecanobiología se considerara una disciplina científica. Hace más de un siglo, el biólogo matemático D'Arcy Thompson publicaba su célebre obra *Sobre el crecimiento y la forma*, donde explicaba cómo las fuerzas definen el tamaño y la forma de los seres vivos. Pero no fue hasta 1980 cuando los avances tecnológicos

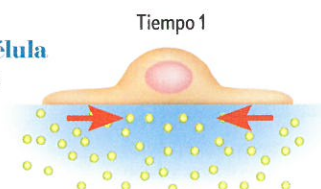
PÁGINAS ANTERIORES: IMAGEN CEDIDA POR CARLOS PÉREZ GONZÁLEZ

## Medir las fuerzas celulares

**Cuantificar las fuerzas celulares** que intervienen en procesos fundamentales de nuestro organismo supone un reto. El desarrollo de la técnica de microscopía de tracción ha permitido medirlas. Esta consiste en sembrar las células de interés sobre un gel que contiene esferas fluorescentes, las cuales sirven de marcadores. Las fuerzas que imprimen las células sobre el gel se calculan a partir de los desplazamientos de las esferas en un tiempo dado. Abajo se detalla el estudio de una sola célula y de grupos de ellas en movimiento.

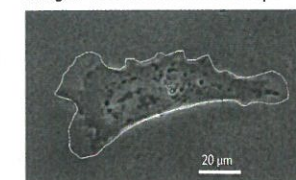
### Las fuerzas en una célula

La célula sembrada se adhiere al sustrato y lo deforma. En el interior del gel, las esferas fluorescentes se desplazan solidariamente.

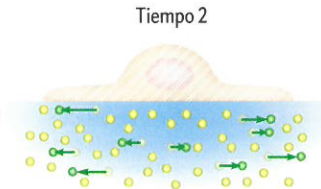


Tiempo 1

Imagen de la célula al microscopio

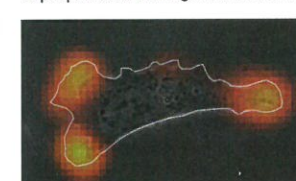


Cuando se elimina la célula del sustrato, el gel vuelve a su posición relajada y las esferas fluorescentes también.

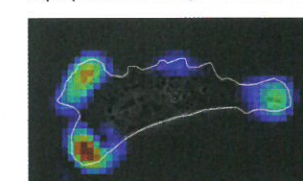


Tiempo 2

Mapa de los desplazamientos superpuesto a la imagen de la célula



Mapa de las fuerzas de tracción superpuesto a la imagen de la célula



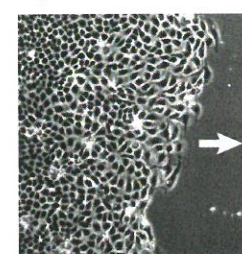
A partir de la diferencia entre la posición inicial (*tiempo 1*) y la final (*tiempo 2*) de las esferas, se consigue un mapa de desplazamientos que refleja las deformaciones que la célula adherente había ejercido en el gel.

0 1 2 micras

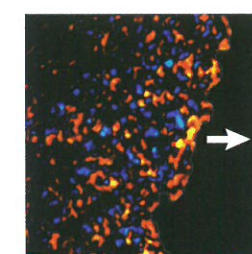
0 350 700 pascales

A partir de los datos de los desplazamientos, mediante la aplicación de las leyes de Newton para los medios continuos, se obtienen las fuerzas de tracción que las células estaban ejerciendo sobre el sustrato mientras estaban adheridas. (Las fuerzas se miden respecto a superficies, por lo que se expresan en unidades de presión: pascales.)

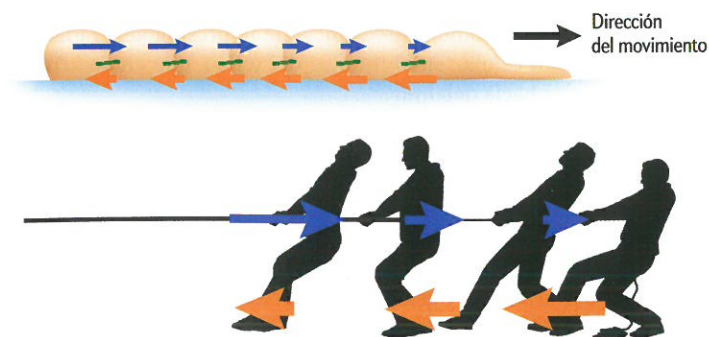
Monocapa de células migrando colectivamente



Mapa de las fuerzas de tracción en la dirección del movimiento



-100 -50 0 50 100 pascales



### Las fuerzas en grupos de células

Cuando se aplica la técnica a una monocapa de células que se están desplazando, se obtiene un mapa de las fuerzas de tracción para el conjunto de las células. En él se observa que las células del borde tienden a ejercer fuerzas negativas (*amarillo y naranja*), hacia el interior de la monocapa. En el resto de la monocapa, las fuerzas fluctúan entre valores negativos y positivos (*lila y azul*).

El movimiento no es producido por las células del borde, ni solo por las divisiones del interior de la monocapa; la migración es un fenómeno colectivo, donde todas las células intervienen ejerciendo fuerzas que globalmente dan lugar al desplazamiento del tejido.

Gracias a la distribución local de fuerzas, el tejido mantiene el equilibrio mecánico global, igual que lo hacen los miembros de un equipo en el juego del «tira y afloja».

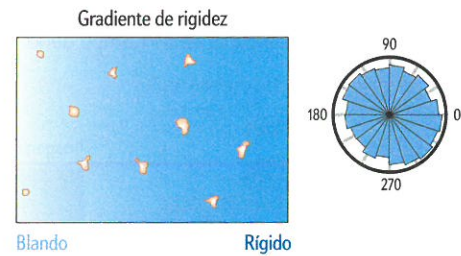
CORTESÍA DE LOS AUTORES. © NATURE (micrografías inferiores)

## La influencia del entorno celular

Las células tienden a moverse de las zonas más blandas a las más rígidas del sustrato en el que se desplazan, un fenómeno denominado *durotaxis*. Se trata de un mecanismo relevante en nuestro organismo, en el que existe una gran variedad de rigideces entre tejidos. Una serie de experimentos ha demostrado la orientación de la migración y las fuerzas implicadas en la *durotaxis*.

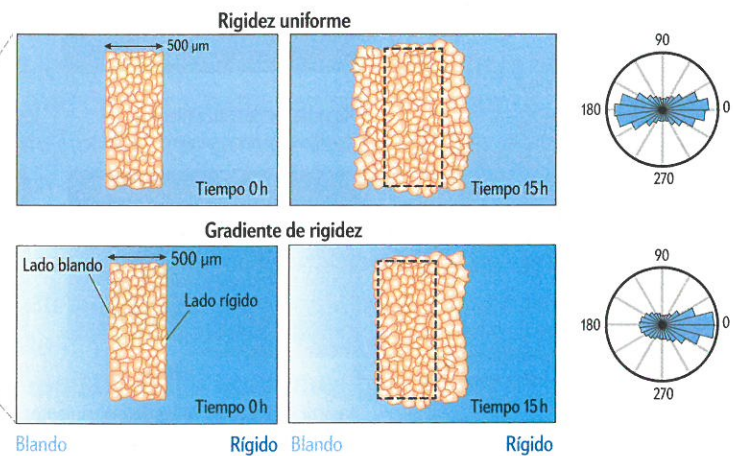
### Orientación de la migración:

Cuando se siembran células por separado en un sustrato que presenta un gradiente de rigidez, estas solo se mueven ligeramente hacia la zona más rígida, según indica el histograma de la dirección de los desplazamientos (*derecha*).



En el histograma, cada barra indica la frecuencia con la que se desplazan las células en una dirección.

Cuando se siembra un grupo de células en una zona inicialmente confinada se observa que los desplazamientos del grupo varían en función del gradiente de rigidez del sustrato.

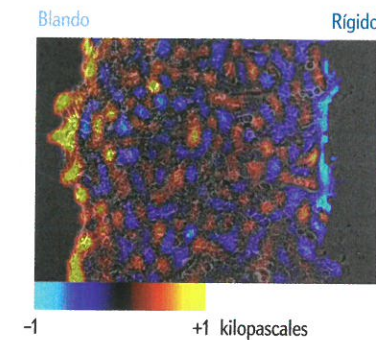
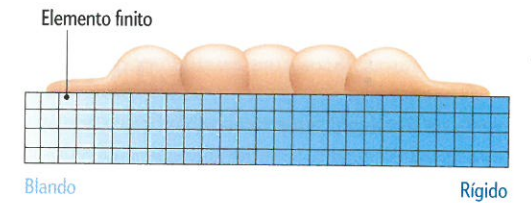


En geles uniformes, los tejidos se expanden de manera uniforme hacia ambos lados. El histograma de la dirección de los desplazamientos es simétrico.

En gradientes de rigidez, los tejidos se expanden de manera más eficiente hacia el lado rígido. El histograma de la dirección de desplazamiento está sesgado hacia la zona rígida.

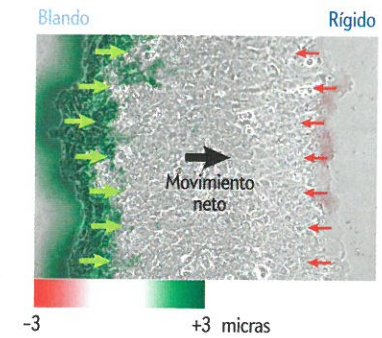
### Las fuerzas implicadas:

Para calcular las tracciones en un sustrato de rigidez variable hemos usado el método de elementos finitos. Consiste en dividir el gel en pequeñas porciones, o elementos finitos, cada uno de los cuales tiene una rigidez constante que aumenta de izquierda a derecha. Resolver las ecuaciones de Newton dentro de cada elemento permite saber qué fuerzas desempeñan las células situadas encima del gel (*derecha*).



### Fuerzas

El mapa de fuerzas revela grandes tracciones en los dos bordes, que favorecen la expansión. En ambos, los valores son equivalentes, pese a corresponder a rigideces muy distintas.

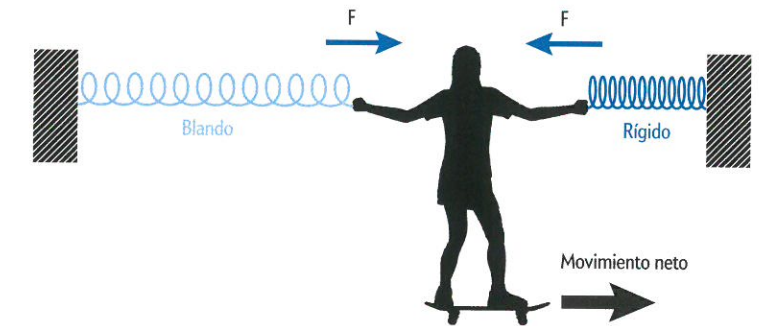


### Desplazamientos

La *durotaxis* colectiva se explica por el hecho de que las deformaciones del sustrato blando (*flechas verdes*) son mayores que las del rígido (*flechas rojas*).

### Analogía mecánica

La *durotaxis* colectiva puede equipararse al movimiento de una persona en un monopatín que agarra dos muelles: uno de constante elástica pequeña (blando) y otro de constante elástica grande (duro). Si tira con la misma fuerza de los dos muelles ( $F$ ), el blando se deformará más que el duro, por lo que se deslizará hacia el lado de este.



permitieron obtener pruebas directas de que las fuerzas existían también a escala celular y se pudo medir su magnitud. Así, en un trabajo histórico, científicos de la Universidad de Carolina del Norte observaron que las células adherentes (las que necesitan una superficie para crecer, a diferencia de las que se hallan en suspensión, como las sanguíneas) tenían la capacidad de arrugar el sustrato elástico sobre el que se habían sembrado.

Dos décadas después, Micah Dembo, de la Universidad de Boston, y Yu-Li Wang, de la Universidad Carnegie Mellon, desarrollaron un marco experimental y matemático capaz de cuantificar esas fuerzas. Su enfoque fue simple y solo era aplicable a células adherentes aisladas. En primer lugar, sembraron las células que querían estudiar sobre un sustrato elástico, de rigidez conocida y en el que se habían incluido esferas fluorescentes que hacían de marcadores. Tomaron imágenes microscópicas de las células y de las esferas, respectivamente. Los investigadores observaron que, cuando las células ejercían fuerzas sobre el sustrato, este se deformaba y, como consecuencia, las esferas fluorescentes se desplazaban respecto a su posición relajada inicial. Para poder cuantificar estos desplazamientos, retiraron las células mediante un tratamiento con tripsina (una proteína que rompe los enlaces peptídicos que unen la célula con el sustrato) al final del experimento. Esto les proporcionó una imagen de la configuración relajada del sustrato. Comparando en las dos imágenes la posición de las esferas fluorescentes —deformadas y relajadas—, y teniendo en cuenta las propiedades mecánicas del sustrato, calcularon un mapa preciso de las fuerzas ejercidas por la célula contra el sustrato, conocidas como fuerzas de

tracción. Esta técnica, que se denominó *microscopía de fuerzas de tracción*, marcó un punto de inflexión en la comprensión de la célula como un elemento mecánico. Más tarde, el desarrollo detallado —matemático y tecnológico— de este principio permitiría el descubrimiento de fenómenos inherentes a la dinámica de tejidos, capaces de explicar la migración celular colectiva o la curación de heridas.

### LAS FUERZAS AL SERVICIO DE LA MIGRACIÓN

En numerosos procesos biológicos, como la formación de los tejidos durante el desarrollo embrionario o durante la cicatrización de las heridas, las células se desplazan en grupos, en lo que se conoce como *migración celular colectiva*. Desde hacía mucho tiempo, el funcionamiento de este fenómeno había permanecido oculto. ¿Es la acción de las células líderes en la parte delantera del tejido el origen del movimiento global? ¿O este se produce como consecuencia de la presión generada por la división celular en el interior del tejido, que empujaría a las células hacia delante?

La *microscopía de fuerzas de tracción*, que nuestro grupo ha adaptado para estudiar tejidos, ha proporcionado una respuesta a esas preguntas. Como modelo experimental, hemos empleado monocapas de células epiteliales de riñón canino (de la línea celular Madin-Darby). Hemos investigado el comportamiento migratorio de grupos de células de manera muy controlada, al cultivarlas sobre geles de poliacrilamida. Se trata de un material elástico y transparente que las células pueden deformar y que, además, nos permite trabajar con un microscopio. Otra

CORTESÍA DE LOS AUTORES

de las ventajas de estos geles es la posibilidad de controlar sus propiedades mecánicas con mucha exactitud, de forma que podemos fabricarlos más duros o más blandos en función del tipo celular con el que trabajemos o del experimento que realicemos. Durante el proceso de fabricación, incorporamos al gel esferas fluorescentes de unos centenas de nanómetros de diámetro. La técnica resulta muy robusta y nos permite hacer experimentos que duran desde decenas de segundos hasta varios días, con lo que podemos estudiar un gran número de fenómenos celulares.

Los resultados de nuestros experimentos de *microscopía de tracción* permiten obtener un mapa de las fuerzas que ejercen las células durante la migración. Estos mapas nos han ayudado a entender mejor el mecanismo que subyace a este fenómeno colectivo. En primer lugar, hemos observado que no solo las células líderes del tejido ejercen tracción, sino que muchas otras participan activamente de la migración y aplican fuerzas sobre el sustrato. Además, estas fuerzas se transmiten de una célula a otra a través de las uniones celulares (unos diminutos ganchos que las unen entre sí) y se propagan a través de largas distancias. Hemos comprobado que la fuerza de tracción promedio en la monocapa de células no se concentra en los bordes, sino que se reduce progresivamente hacia el interior del tejido.

¿Cómo podemos interpretar ese resultado? Básicamente, los mapas de tracción revelan que las células del tejido no son arrastradas por las células líderes ni tampoco son empujadas por la presión de las divisiones dentro del tejido, sino que todas las células están globalmente implicadas en un «tira y afloja»

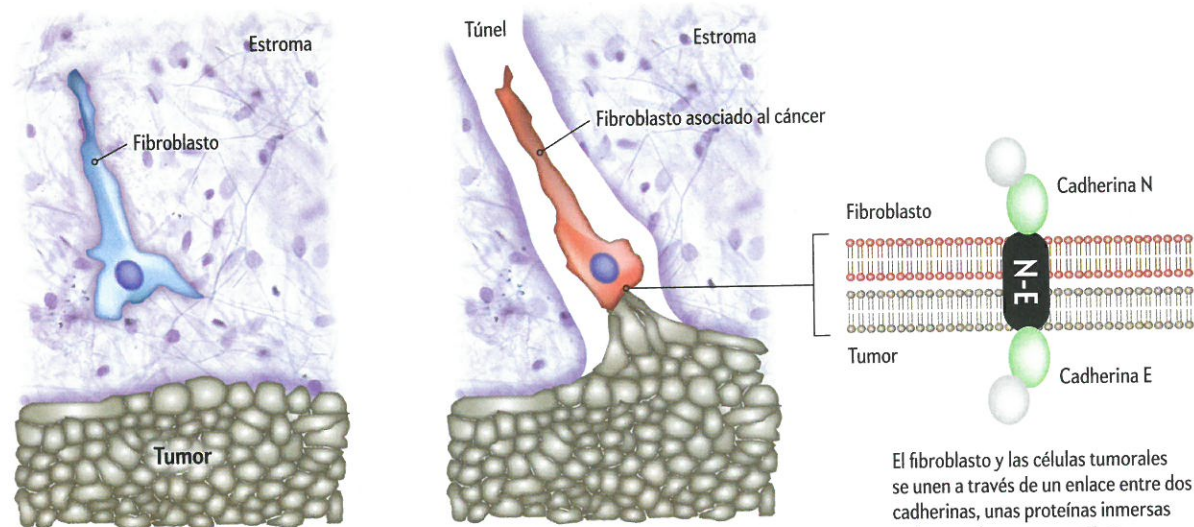
entre ellas, similar al que encontramos en un patio de colegio. Este aparente juego de niños entre células es en realidad un fenómeno colectivo emergente, parecido al que se observa en un hormiguero, un banco de peces o una bandada de pájaros. Este tipo de movimiento de tira y afloja entre células ha sido observado en otros contextos, como en la cicatrización de heridas y la progresión del cáncer.

### LAS FUERZAS QUE GUÍAN A LAS CÉLULAS

Partiendo de esta visión basada en el «tira y afloja» local e incesante entre células vecinas, cabe preguntarse cómo las células deciden avanzar en conjunto en una dirección particular del espacio y no en otra. Muchas veces, esta migración direccional es promovida por estímulos externos que guían el movimiento. El ejemplo más conocido es la *quimiotaxis*, que es la capacidad de las células de seguir gradientes de concentración de sustancias químicas. Durante mucho tiempo, se había propuesto que los estímulos mecánicos también podían ejercer un papel relevante. Aunque parezca un parámetro sin importancia, la rigidez del entorno celular puede variar mucho entre diferentes tejidos, incluso en varios órdenes de magnitud. Ello depende, básicamente, de la composición de la matriz extracelular, la sustancia donde se hallan inmersas las células. De este modo, el cerebro es unas 4000 veces más blando que el cartílago, mientras que el músculo esquelético tiene una rigidez intermedia. El entorno celular también puede cambiar su rigidez debido a factores patológicos, como en el caso de los tumores malignos, que son más rígidos que el tejido sano que los rodea.

## Las fuerzas en el cáncer

Además de intervenir en procesos biológicos normales, las fuerzas se hallan también implicadas en varias enfermedades, como el cáncer. Se sabe que este suele extenderse siguiendo gradientes de rigidez en su entorno. Pero, además, se ha descubierto un nuevo mecanismo de metástasis: los tumores atrapan fibroblastos, un tipo de células que organizan la matriz circundante del tumor, y se valen de ellos para propagarse a otros tejidos.



El tumor «secuestra» un fibroblasto en la matriz circundante del tumor, o estroma. Este modifica la actividad del fibroblasto, que se convierte en un fibroblasto asociado al cáncer.

El fibroblasto modificado arrastra las células tumorales y las ayuda a invadir tejido sano a través de los túneles que ha creado en el estroma.

El fibroblasto y las células tumorales se unen a través de un enlace entre dos cadherinas, unas proteínas inmersas en las membranas respectivas.

Imaginemos ahora que una célula se sitúa sobre un sustrato con regiones de diferente rigidez. En el año 2000, Dembo y Wang observaron que las células individuales tienden a moverse de las regiones blandas a las rígidas de la matriz extracelular. Esta migración se denomina durotaxis, término que proviene del latín *durus* (duro) y el griego *taxis* (acción ordenada). Aun así, este mecanismo siempre había demostrado ser poco eficiente en los estudios con células aisladas, los cuales indicaban solo una leve tendencia en la migración dirigida.

Intrigados por este peculiar mecanismo, en nuestro laboratorio decidimos sembrar grupos de células, en vez de células individuales, sobre sustratos que presentaban un gradiente de rigidez (obtenidos mediante una técnica denominada fotopolimerización), lo cual reproduce de manera más fidedigna la disposición de las células en los órganos y los tejidos. Para simplificar el experimento, confinamos inicialmente las células en patrones rectangulares, mucho más cortos en la dirección del gradiente que en su dirección perpendicular. Esta configuración nos permitió hacer una importante aproximación: despreciar los movimientos y las fuerzas del lado largo (perpendicular al gradiente) y concentrarnos en la dinámica del lado corto (paralelo al gradiente). Sorprendentemente, observamos que el conjunto de células sí detectó de forma clara el gradiente y, de hecho, se desplazó en masa hacia el lado rígido del sustrato. ¿Qué explicaba el distinto comportamiento de nuestro tejido celular respecto al de las células individuales de los experimentos anteriores al nuestro?

Mediante la aplicación de una técnica conocida como análisis de elementos finitos obtuvimos mapas de fuerzas. Estos

demonstraban que en los bordes del tejido se producían grandes tracciones que favorecían la expansión, mientras que en el centro tenían lugar tracciones más bajas y sin una orientación característica. Los dos bordes opuestos mostraban unos valores de fuerza equivalentes, pese a corresponder a fuerzas ejercidas por el tejido sobre sustratos de rigideces muy distintas: blandas como el tejido adiposo en un extremo, y duras como el tejido muscular en el otro. Entonces, ¿cómo podíamos explicar lo que observábamos, que el tejido migrara de forma conjunta en una dirección y no en la otra? La respuesta la hallamos en las deformaciones provocadas en el gel. Los desplazamientos del sustrato sí que mostraban diferencias entre los dos bordes: eran mayores en el borde blando que en el rígido. Por consiguiente, el avance neto del tejido hacia la región de mayor rigidez se debe a la deformación distinta del sustrato entre el borde blando y el rígido. Una analogía mecánica para entenderlo sería imaginar a una persona subida en un monopatín y agarrada, a un lado y al otro, a dos muelles de distinta rigidez (o constante elástica). Si la persona tira de los dos muelles con la misma fuerza, deformará mucho más el muelle blando que el duro y, como consecuencia, se deslizará sobre el monopatín hacia el lado más rígido, el del muelle más duro. Lo mismo sucede con las células.

Estos resultados explican por qué la durotaxis es menos eficiente en las células individuales que en tejidos multicelulares. En una célula aislada, la diferencia en la rigidez de un extremo al otro de ella no es lo suficientemente grande como para activar la durotaxis de manera efectiva. En cambio, los grupos multicelulares actúan como una «supercélula»: debido al gran tamaño del grupo, la variación en la rigidez de un extremo al

otro del tejido será mucho mayor que en las células individuales. En consecuencia, la durotaxis será más eficiente. El hecho de que un grupo de individuos de un colectivo respondan de forma más eficiente a los estímulos de su entorno en conjunto que por separado a menudo se conoce como inteligencia colectiva. Este fenómeno se ha observado en los grupos de células durante la quimiotaxis, en los bancos de peces durante la fototaxis (que se mueven siguiendo un gradiente de luz) e incluso en los grupos de personas que juegan a videojuegos de rol en línea.

### LA MECÁNICA ENTRE EL TUMOR Y SU ENTORNO

Aunque tal vez se piense que la descripción del fenómeno de la durotaxis no tiene una aplicación directa, lo cierto es que podría ser de gran relevancia en el estudio del cáncer. Desde la antigüedad se sabe que los tumores son más rígidos que el tejido que los rodea. Ahora que sabemos que las células migran preferentemente hacia regiones de mayor rigidez, podríamos pensar que, a través de mecanismos físicos, este endurecimiento estuviera facilitando la invasión de células cancerosas más allá del tumor inicial.

Aún más sorprendentes resultan las últimas observaciones realizadas por nuestro laboratorio, las cuales ofrecen un nuevo paradigma en nuestra comprensión de cómo se expanden los tumores y progresa el cáncer. Hemos comprobado que las células cancerosas se enganchan a un tipo de células sanas y utilizan la fuerza física de estas para escapar de los tumores e iniciar la metástasis. Las víctimas de este «secuestro» son los fibroblastos, células encargadas de sintetizar y organizar la matriz extracelular y que crean corredores en los tejidos para desplazarse a través de ellos. Los fibroblastos no solo construyen corredores más allá del tumor, sino que ejercen fuerzas físicas para arrastrar las células cancerosas a través de ellos, lo que promueve la invasión directa del tejido sano. El mecanismo puede equipararse a un tren circulando por un túnel: los fibroblastos son las locomotoras y las células cancerosas, los vagones.

El principal reto ha radicado en identificar el modo mediante el que las células cancerosas se adhieren a los fibroblastos. Al medir las fuerzas mediante microscopía de tracción hemos descubierto que se producía una interacción biofísica entre dos proteínas, una localizada en la superficie de las células cancerosas, la E-cadherina, y otra en la superficie de los fibroblastos, la N-cadherina. Estas proteínas, miembros de la gran familia de las cadherinas, se sitúan en la membrana celular y desempeñan un papel fundamental en las uniones intercelulares: funcionan como ganchos de escala nanométrica que hacen posible la unión entre células y mantienen cohesionados los tejidos. Pese a la distinta naturaleza de ambas proteínas, nuestras observaciones revelan que a través de tal unión se transmite la fuerza necesaria para que los fibroblastos tiren de las células cancerosas más allá del tumor.

Esta comprensión de la mecánica entre fibroblastos y células tumorales puede ayudarnos a encontrar curas para el cáncer. Una posibilidad consistiría en desarrollar fármacos que impidieran las uniones entre ambas células, lo que equivaldría a cortar la cuerda en nuestro modelo del «tira y afloja». De acuerdo con esta idea, hemos demostrado en ensayos *in vitro* que, cuando se cultivan tumores sólidos con fibroblastos mutantes incapaces de establecer uniones entre las dos mencionadas cadherinas, las células cancerosas pierden la capacidad de invadir tejidos sanos. Aunque todavía estamos en una fase muy temprana de desarrollo, este ejemplo ilustra cómo los avances en el tratamiento del cáncer posiblemente incorporarán mecanismos descubiertos desde la mecanobiología.

### LOS NUEVOS RETOS

A la luz de los últimos avances, no queda duda de que las señales mecánicas son fundamentales para explicar muchos procesos biológicos de relevancia en la salud y la enfermedad. La migración de tejidos epiteliales es solo un ejemplo de cómo un sencillo concepto mecánico —el tira y afloja— nos puede ayudar a entender un mecanismo migratorio universal, presente en procesos biológicos complejos como la morfogénesis o la cicatrización de heridas, así como en enfermedades como la fibrosis y el cáncer. Pero a medida que el campo de la mecanobiología sigue creciendo, se enfrenta a nuevos retos. Uno de los más emocionantes consiste en traducir los hallazgos en aplicaciones clínicas. Los primeros esfuerzos se centran en diagnosticar patologías en las que se ven alteradas las propiedades mecánicas de las células o los tejidos.

El ejemplo más importante lo hallamos en el cáncer, en el que la rigidez de un tejido puede indicar si una célula es tumoral o sana. De esta forma, determinando la dureza de grandes poblaciones celulares procedentes de biopsias, podríamos desarrollar una nueva herramienta de diagnóstico. En este afán por usar marcadores mecánicos para diagnosticar enfermedades destacan los grupos de Jochen Guck, de la Universidad Técnica de Dresde, y Dino Di Carlo, de la Universidad de California en Los Ángeles. Ambos han desarrollado sistemas de microfluídica que permiten medir las propiedades mecánicas de un gran número de células procedentes de muestras de sangre o fluido pleural. Mediante este enfoque, el grupo de Di Carlo ha conseguido evaluar la rigidez de distintas poblaciones de células en derrames pleurales y predecir con precisión el estado de la enfermedad en pacientes con cáncer.

Otra aplicación sería la creación de nuevos fármacos. En el caso de la metástasis, se podrían utilizar las uniones E-N cadherina entre células cancerosas y fibroblastos como diana terapéutica. Este es solo uno de los múltiples ejemplos donde la mecanobiología puede inspirar una herramienta de diagnóstico o incluso un fármaco.

En los últimos 40 años, hemos entendido que las fuerzas físicas tienen un papel muy relevante en múltiples procesos biológicos esenciales. Aun así, la mecanobiología es un campo relativamente joven y desconocemos el posible calado que sus observaciones tendrán en el futuro. En los próximos años, esperamos que sean múltiples las estrategias que se basen en estas nuevas y poderosas observaciones sobre la biología de la célula. ■

#### PARA SABER MÁS

Cell movement is guided by the rigidity of the substrate. Chun-Min Lo et al. en *Biophysical Journal*, vol. 79, n.º 1, págs. 144-152, 2000.

Physical forces during collective cell migration. Xavier Trepat et al. en *Nature Physics*, vol. 5, págs. 426-430, 2009.

Collective cell durotaxis emerges from long-range intercellular force transmission. Raimon Sunyer et al. en *Science*, vol. 353, págs. 1157-1161, 2016.

A mechanically active heterotypic E-cadherin/N-cadherin adhesion enables fibroblasts to drive cancer cell invasion. Anna Labernadie et al. en *Nature Cell Biology*, vol. 19, n.º 3, págs. 224-237, 2017.

#### EN NUESTRO ARCHIVO

Mecánica de la migración celular. Xavier Trepat en *lyC*, noviembre de 2009.

Una forma indirecta de domar el cáncer. Rakesh K. Jain en *lyC*, abril de 2014.

Fuerzas mecánicas en las células. Stefano Piccolo en *lyC*, diciembre de 2014.

Tejidos vivos que se comportan como cristales líquidos. Linda S. Hirst y Guillaume Charras en *lyC*, noviembre de 2017.