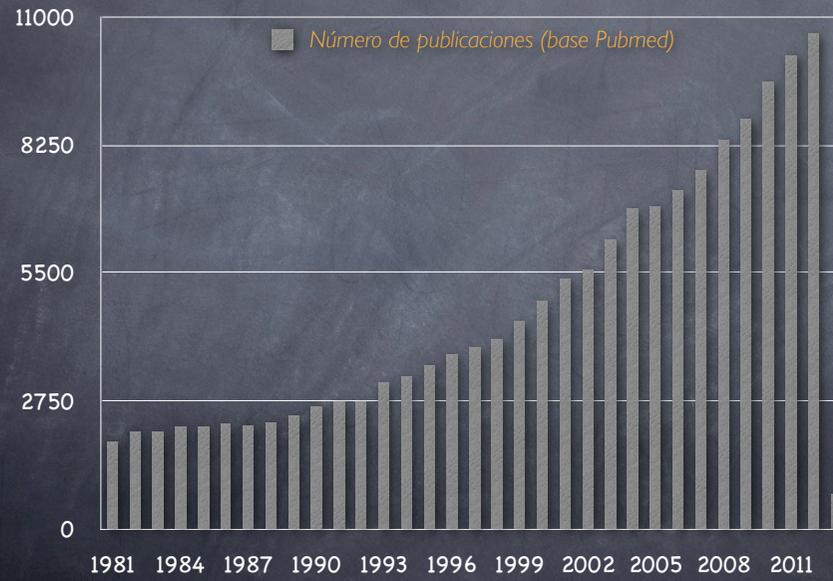




Migración celular in vitro e in vivo

Germán Reig

Migración celular a través del tiempo...



Migración celular: conservación evolutiva



Invertebrados

Vertebrados



Crestas
Neurales



HSN

Genes & Dev. 21, 391-396. 2007.

Table 1. *C. elegans* HSN migration genes and their putative vertebrate orthologs in neural crest migration

<i>C. elegans</i> HSN genes	Vertebrate orthologs	Type of proteins encoded	Similarity*	Expression in chick cranial NC		
				pNC	mNC (MB)	mNC (HB)
<i>egl-5</i>	Hoxb-8	TF (homeobox)	2e-13	-	-	-
<i>egl-18</i>	GATA-1 ^b	TF (Zn ²⁺ finger)	1e-13	+	+	+
<i>egl-20</i>	Wnt-16	Signaling ligand	6e-06	+	+	+
<i>egl-27</i>	Atrophin-2	TF (corepressor)	4e-09	+	+	-
<i>egl-43</i>	Evi-1	TF (Zn ²⁺ finger)	1e-03	-	-	+
<i>epi-1</i>	Laminin α5	ECM	0.0	+	+	-
<i>ham-1</i>	Stox1	TF (winged helix)	1e-23	+	-	-
<i>ham-2</i>	cK2	TF (Zn ²⁺ finger)	6e-07	+	+	-
<i>ina-1</i>	Integrin α6	Cell adhesion	2e-07	-	-	+
<i>mis-1</i>	Frizzled-4	Signaling receptor	6e-08	-	-	-
<i>mis-2</i>	Rac1	Small GTPase	3e-02	+	+	-
<i>mis-10</i>	Mena IP	Signaling adapter	2e-03	+	+	+
<i>unc-34</i>	Mena	Signal transduction	6e-14	+	+	+
<i>unc-71</i>	Adam-13	Protease	2e-71	-	-	+
<i>unc-73</i>	Trio	GNEF	0.0	+	+	+

[mNC] Migratory neural crest, [pNC] premigratory neural crest, [MB] midbrain, [HB] hindbrain, [ECM] extracellular matrix, [GNEF] guanine nucleotide exchange factor, [TF] transcription factor, [IP] interacting protein, (+) detected, (-) not detected.

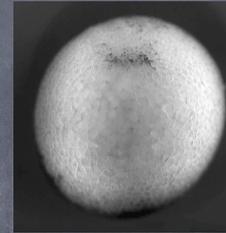
Migración celular: funcionalidad

Gastrulación Rep. Tejidos Sist. Inmune Cáncer P. inflamatorios



Morfogénesis

↳ Gastrulación



Homeostasis de tejidos

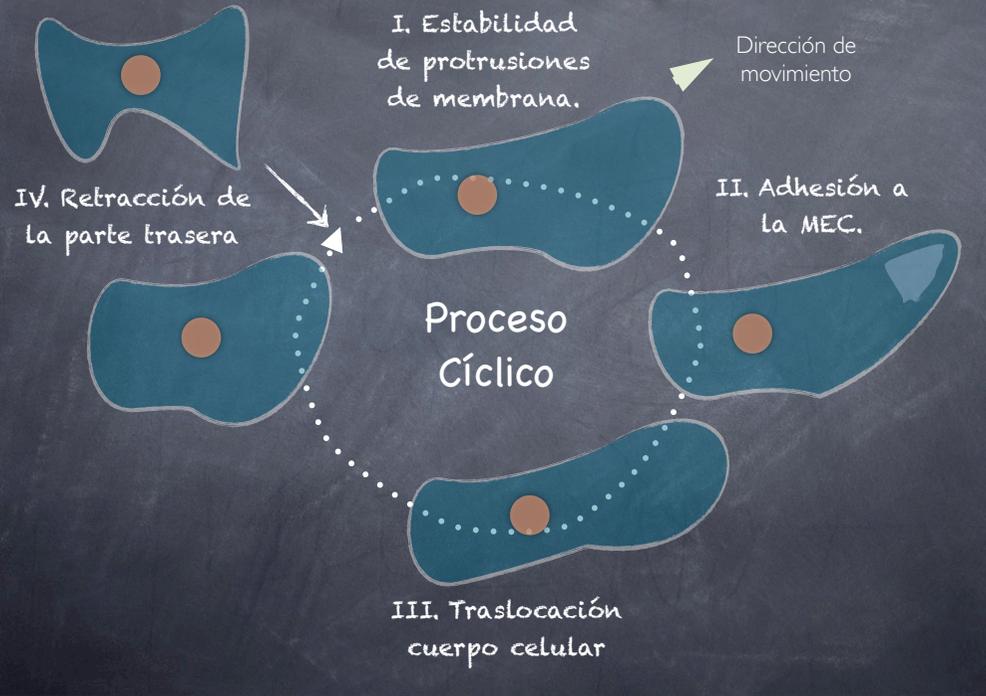
↳ Reparación de tejidos
↳ Respuesta inmune



Patología → Metástasis en cáncer

I. MIGRACION DE CELULAS INDIVIDUALES

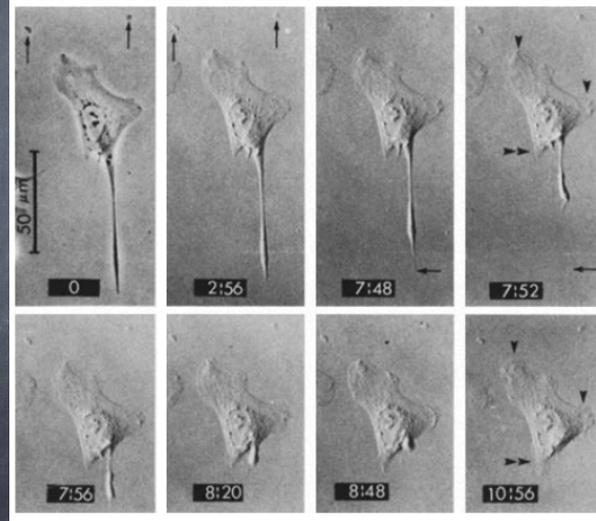
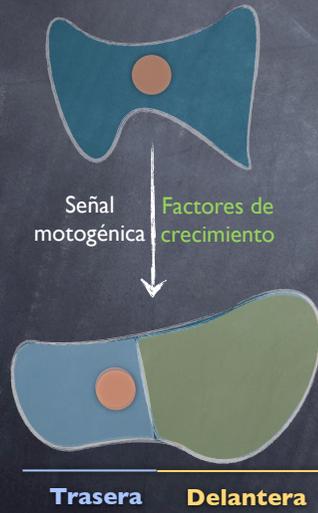
Migración celular: **Conceptos básicos.**



Migración celular: protrusiones.

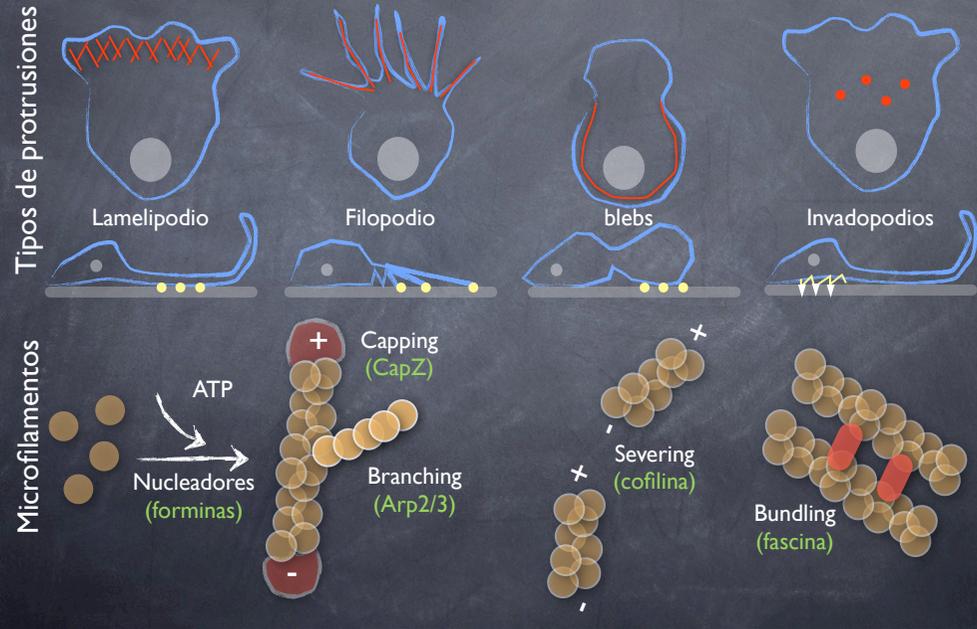
Polaridad celular: **Forma**

"Cell polarity refers to spatial differences in the shape, structure, and function of cells" (Wikipedia).



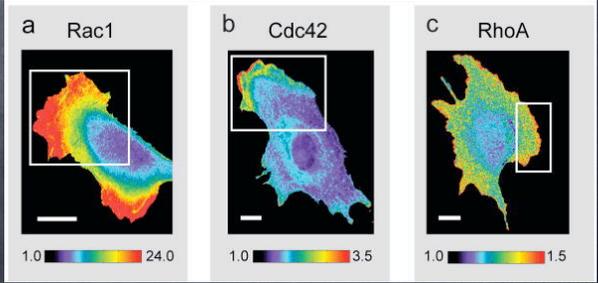
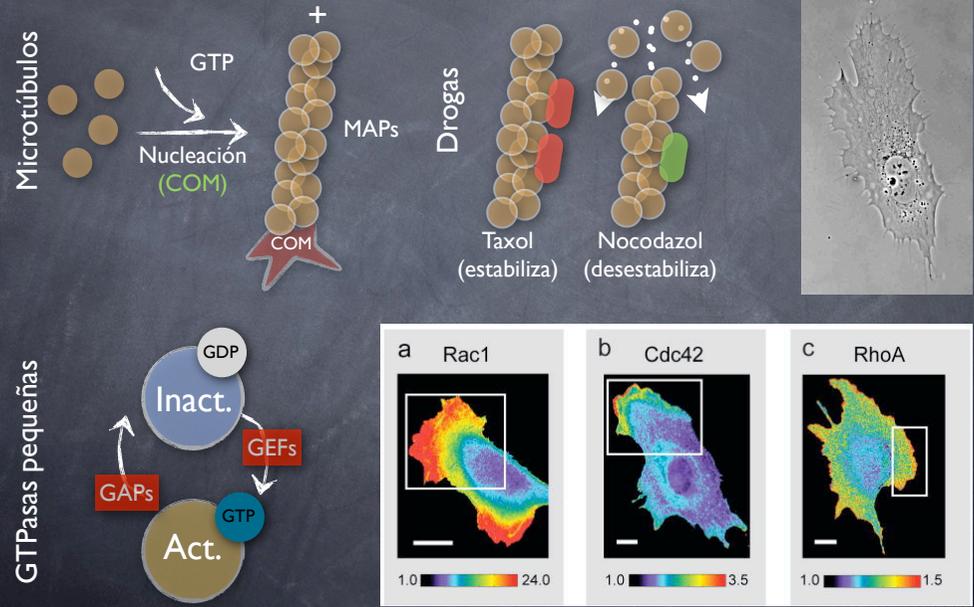
Migración celular: protrusiones.

Polaridad celular: **Estructura**



Migración celular: **protrusiones.**

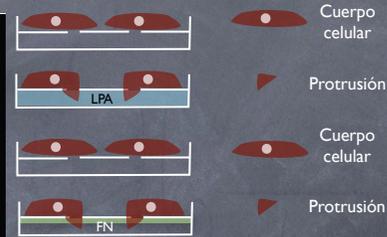
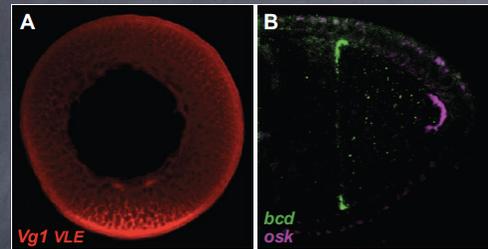
Polaridad celular: **Estructura**



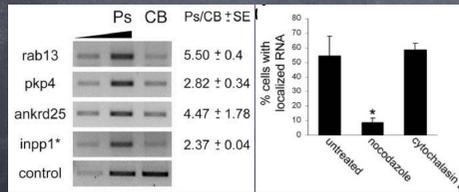
Nature **461**, 99-103. 2009.

Migración celular: protrusiones.

Polaridad celular: Localización ARNm



Modif. de Nature **453**, 115-119, 2008.



Nature **453**, 115-119, 2008.



Modif. de Development **139**, 3263-3276.

Migración celular: **protrusiones.**

Dirección de movimiento: **Factores.**



Migración
Direccionada



Migración
Random

Modif. de Nat.Rev.Mol.CelBio. **10**, 538-549. 2009.

Migración celular: **protrusiones.**

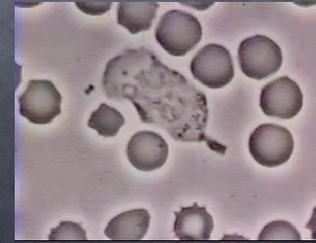
Dirección de movimiento: **Quimioatracción.**

Dictyostelium

Neutrófilos

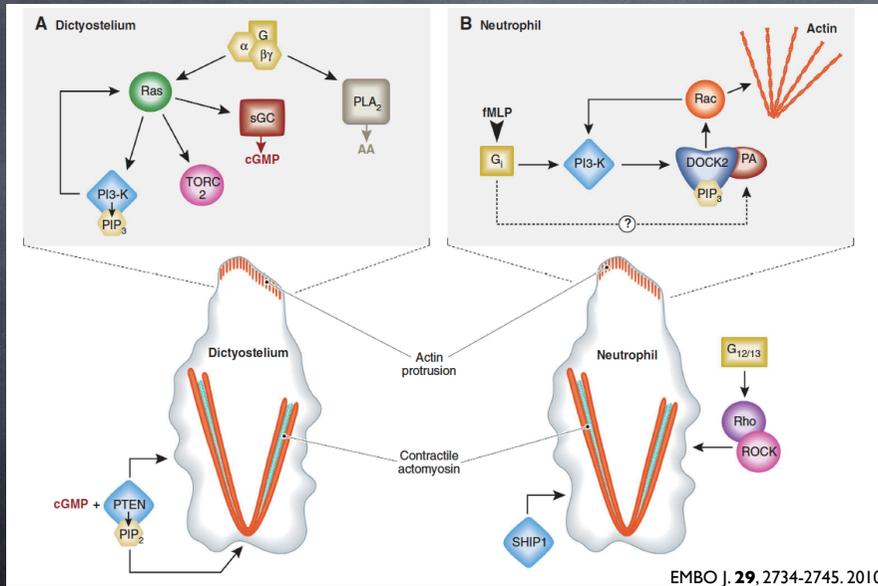
AMPC

fMLP



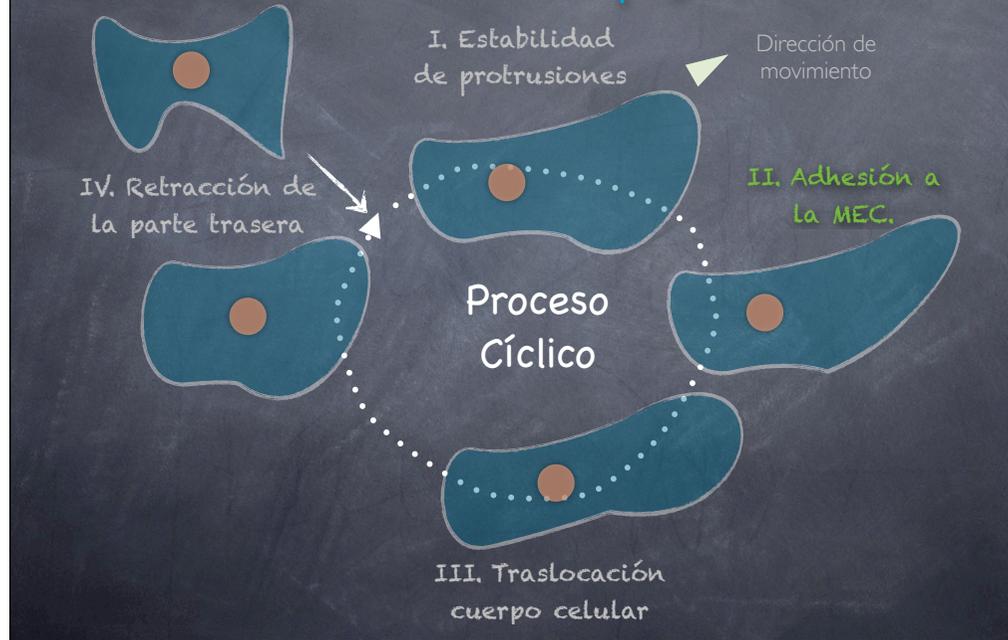
Migración celular: protrusiones.

Dirección de movimiento: Quimioatracción.



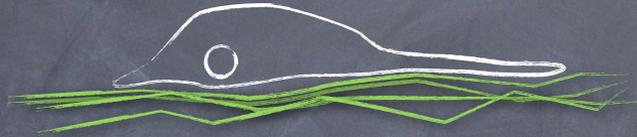
Migración celular: protrusiones.

Dirección de movimiento: Topografía sustrato.



Migración celular: protrusiones.

Dirección de movimiento: Topografía MEC.



Estabilidad protrusiones

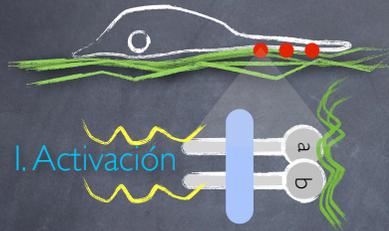
Aspectos físicos
(restricción adhesión)



Migración celular: protrusiones.

Dirección de movimiento: Topografía MEC.

Estabilidad protrusiones



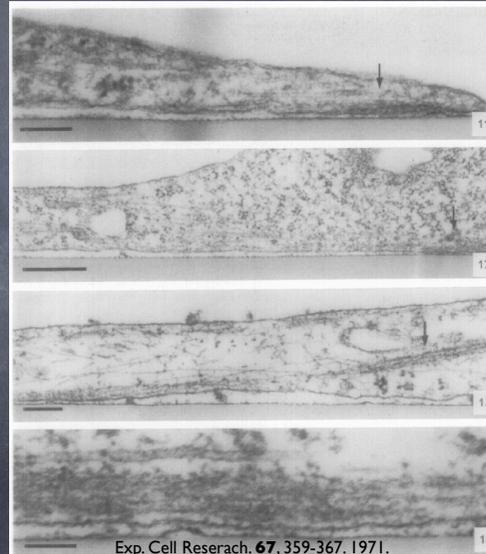
I. Activación

II. Maduración

Complejo focal

Adhesión focal

Adhesión fibrilar



Exp. Cell Reserach. **67**, 359-367. 1971.

Migración celular: protrusiones.

Dirección de movimiento: Topografía MEC.

Estabilidad protrusiones

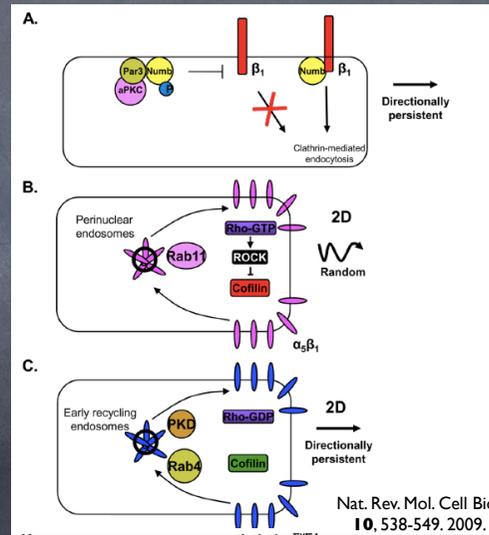


II. Maduración

Complejo focal

Adhesión focal

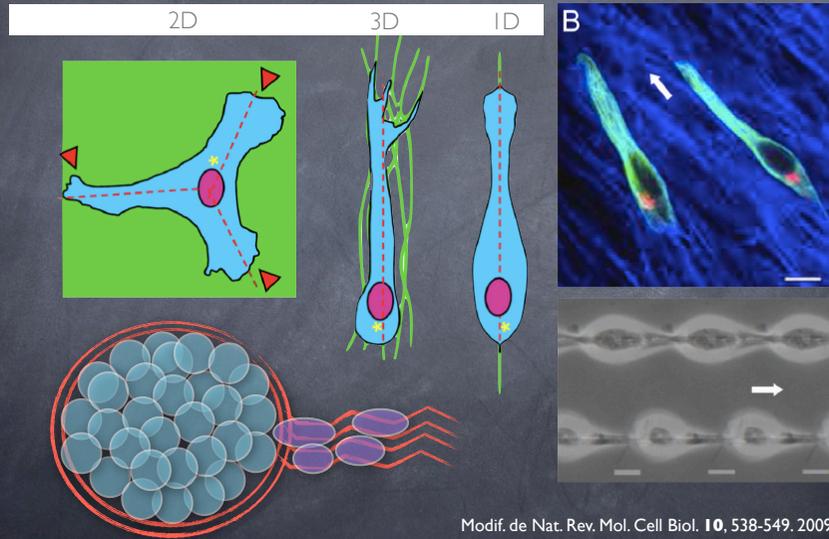
Adhesión fibrilar



Migración celular: protrusiones.

Dirección de movimiento: Topografía MEC.

Aspectos Físicos



Modif. de Nat. Rev. Mol. Cell Biol. **10**, 538-549, 2009.

Migración celular: **protrusiones.**

Traslación del cuerpo celular: **Tensión.**



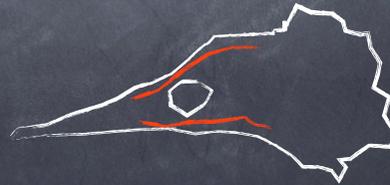
Migración celular: **protrusiones.**
Traslocación del cuerpo celular: **Tensión.**

John Phillip Trinkaus
(1918-2003)



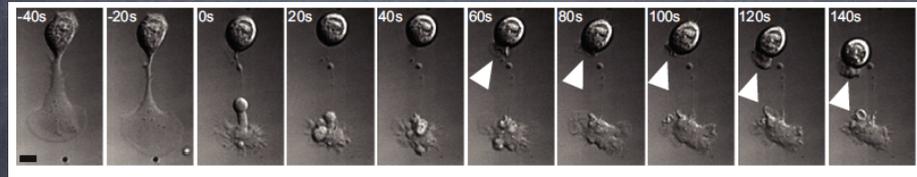
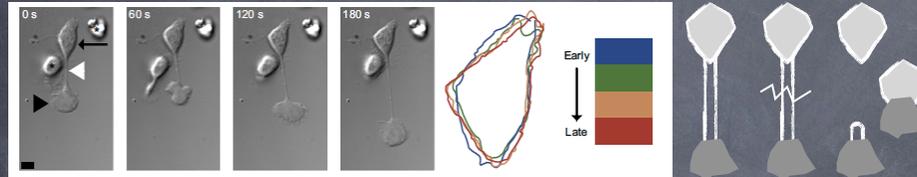
...."A common cellular force that appears to be antagonistic to protrusive activity is tensión. As long as the sides of a moving fibroblast are under tension, as indicated by their concave contour, they do not tend to spread"

Cells into organs:
The forces that shape
the embryo. (1981)

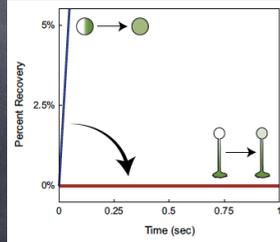
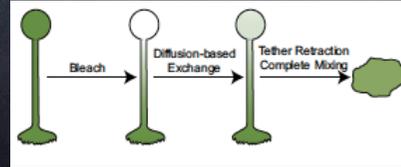


Migración celular: **protrusiones.**

Traslocación del cuerpo celular: **Tensión.**



Experimento FRAP

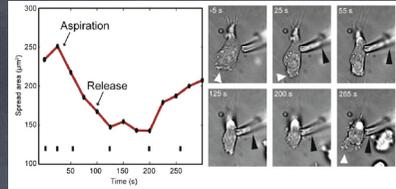


¿Cómo tensión regula actividad de membrana?

Cell 148, 175-188, 2012.

Migración celular: **protrusiones.**

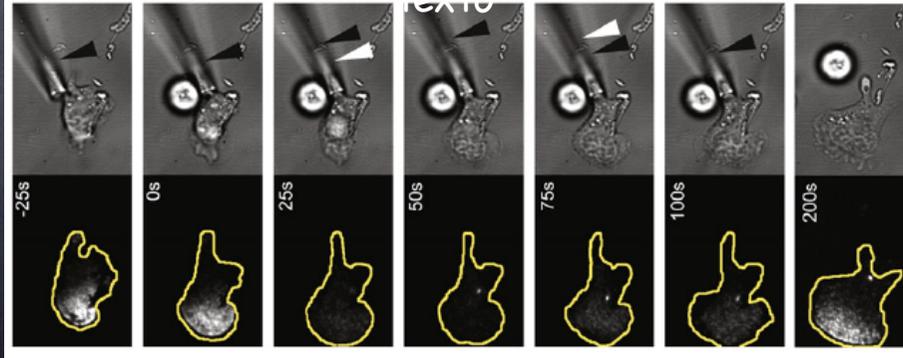
Traslocación del cuerpo celular: **Tensión.**



Cell **148**, 175-188, 2012.

Increase aspiration

Release aspiration



Migración celular: **protrusiones.**

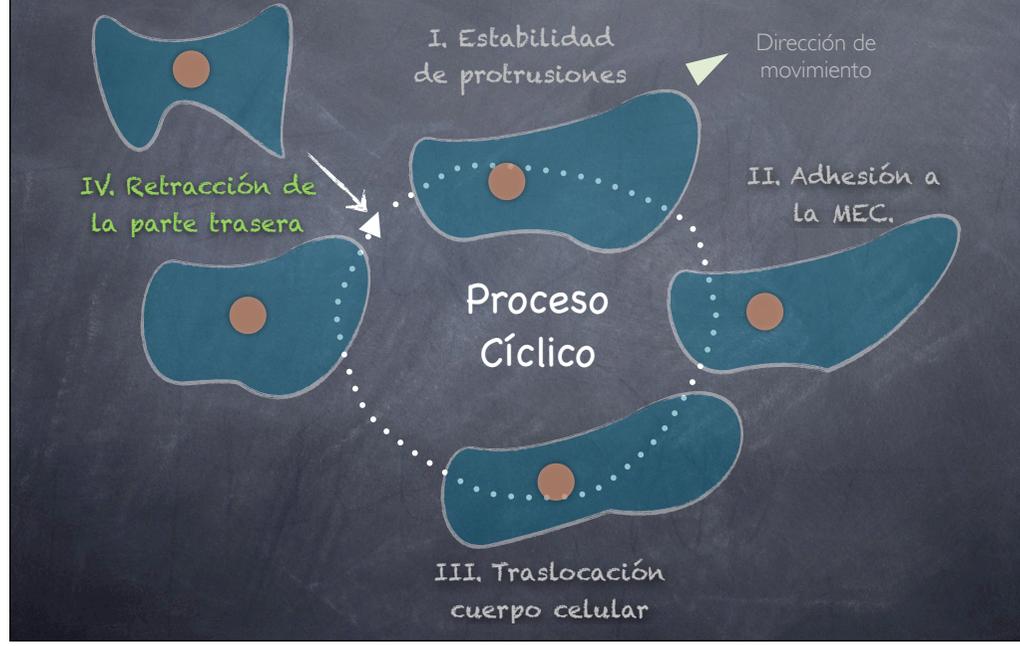
Traslación del cuerpo celular: **Tensión.**

**Aspiration induces
pseudopod retraction
(Fig. 6B)**

Cell **148**, 175-188, 2012.

Migración celular: protrusiones.

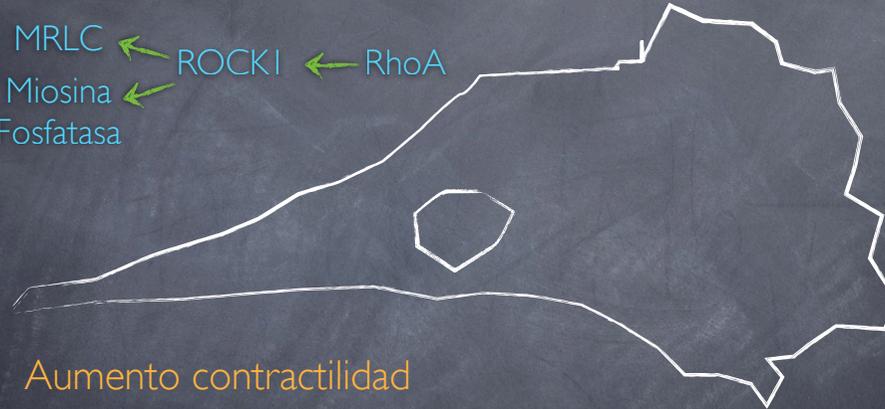
Retracción de la parte trasera: Rho GTPasa



Migración celular: protrusiones.

Retracción de la parte trasera: Rho GTPasa

MRLC ← ROCK1 ← RhoA
Miosina ←
Fosfatasa ←



Aumento contractilidad

Desensamblaje de
adhesiones focales

Dirección
movimiento →

II. MIGRACION DE GRUPOS DE CELULAS

Migración celular en grupos

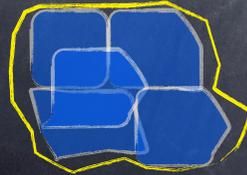
Definición estricta:

"Células íntimamente unidas que migran como estructura cohesiva"

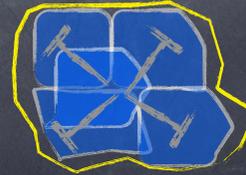
Definición más inclusiva:

"Grupos de células que se mueven juntas y se afectan unas a otras a lo largo de su trayectoria"

Interacción célula-sustrato



Interacción célula-célula



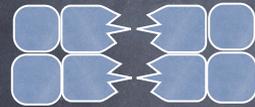
Migración celular en grupos

In vitro

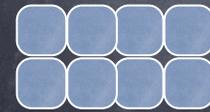
In vivo



Oogenesis *Drosophila*



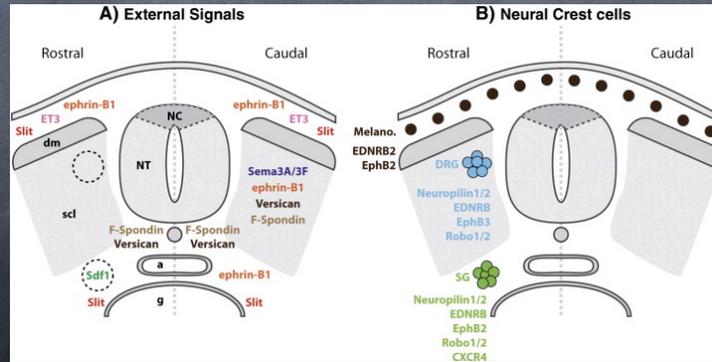
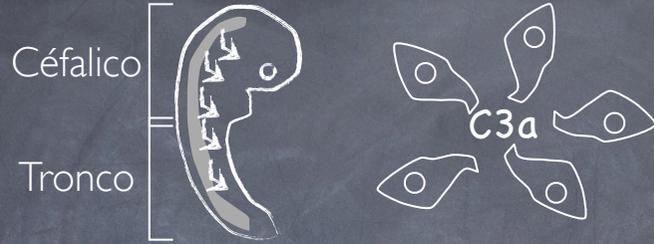
Línea lateral pez cebra



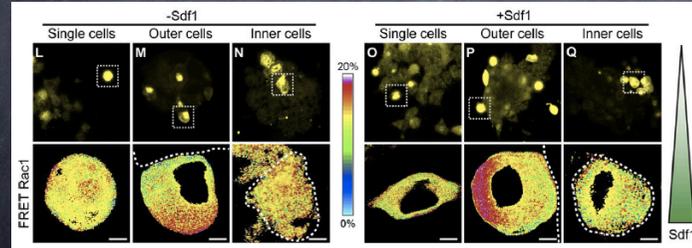
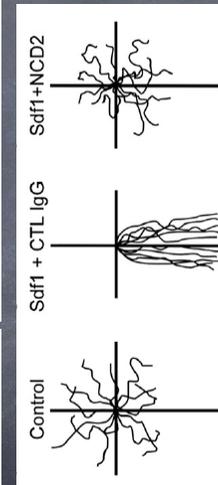
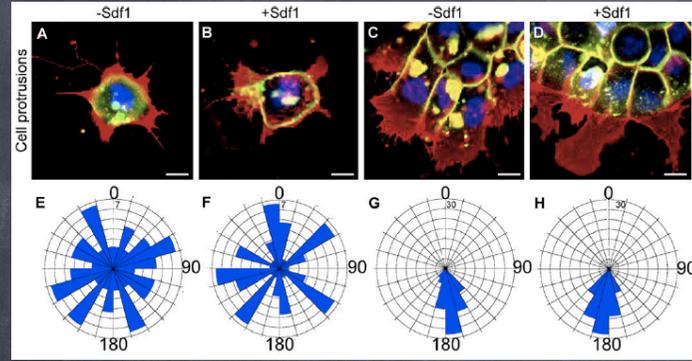
Wound healing

Crestas neurales (*Xenopus/pollo*)

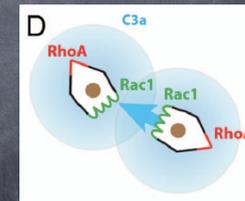
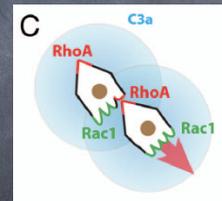
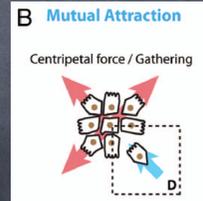
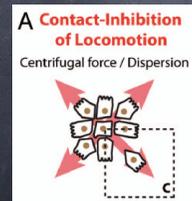
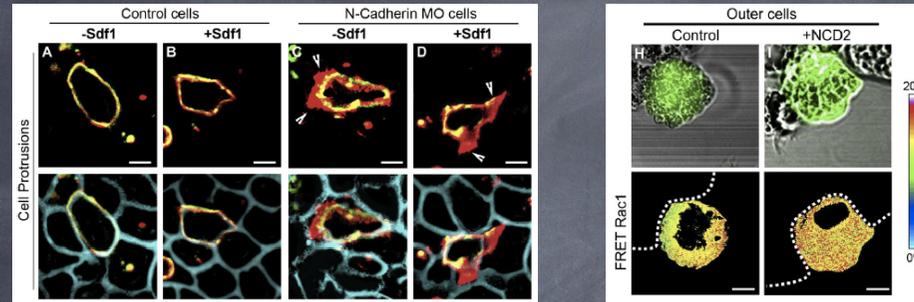
Migración celular en grupos: Crestas neurales: Señales externas



Migración celular en grupos: Crestas neurales: contacto célula-célula

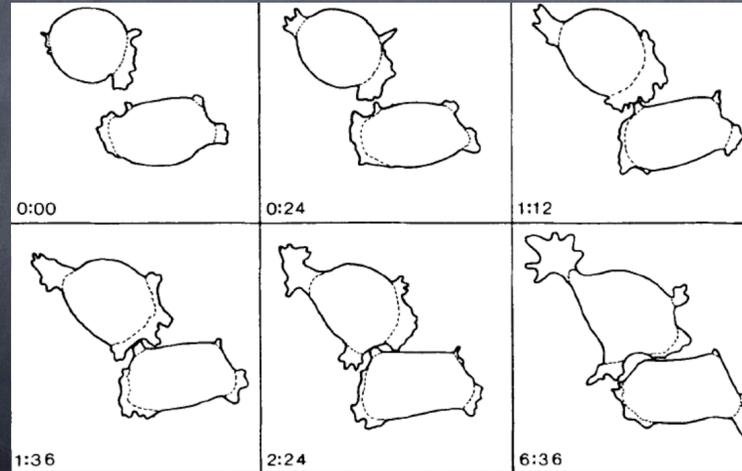


Migración celular en grupos: Crestas neurales: contacto célula-célula



Migración celular en grupos: Inhibición por contacto de locomoción:

"Termino inicialmente descrito por Abercrombie en 1954 para describir el cambio en la dirección del movimiento experimentado por una célula cuando coaliciona con otra"





Gracias

