

EMBRIOLOGÍA

HUMANA INTEGRADA



Colección Salud

Saldarriaga Gil, Wilmar, 1974-
Embriología humana integrada / Wilmar Saldarriaga Gil, Carolina Isaza de Lourido, Julián Ramírez Cheyne. -- Segunda edición. -- Cali : Programa Editorial Universidad del Valle, 2019.
288 páginas : ilustraciones, gráficos, fotografías ; 28 cm. -- (Colección salud)
Incluye glosario e índice.
1. Embriología humana 2. Desarrollo biológico 3. Crecimiento fetal I. Isaza de Lourido, Carolina, 1981- , autora II. Ramírez Cheyne, Julián, 1984- , autor. III. Tit. IV. Serie.
612.646 cd 22 ed.
A1634382

CEP-Banco de la República-Biblioteca Luis Ángel Arango

Universidad del Valle
Programa Editorial

Título: *Embriología humana integrada*

Autor: Wilmar Saldarriaga Gil, Carolina Isaza de Lourido,
Julián Ramírez Cheyne

ISBN: 978-958-765-966-5

ISBN PDF: 978-958-765-967-2

DOI: 10.25100/peu.317

Colección: Salud

Primera edición 2015

Segunda edición

Rector de la Universidad del Valle: Edgar Varela Barrios

Vicerrector de Investigaciones: Jaime R. Cantera Kintz

Director del Programa Editorial: Omar J. Díaz Saldaña

© Universidad del Valle

© Wilmar Saldarriaga Gil, Carolina Isaza de Lourido,
Julián Ramírez Cheyne

Diseño y diagramación: Hugo H. Ordóñez Nievas

Corrección de estilo: Luz Stella Grisales Herrera

Ilustraciones: Hugo H. Ordóñez Nievas, Isabella Manjarrés Melo

Libro publicado con recursos del proyecto de inversión 36205517

Este libro, o parte de él, no puede ser reproducido por ningún medio sin autorización escrita de la Universidad del Valle.

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión del autor y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad del Valle, ni genera responsabilidad frente a terceros. El autor es el responsable del respeto a los derechos de autor y del material contenido en la publicación, razón por la cual la Universidad no puede asumir ninguna responsabilidad en caso de omisiones o errores.

Cali, Colombia, junio de 2019

EMBRIOLOGÍA

HUMANA INTEGRADA

WILMAR SALDARRIAGA GIL

• CAROLINA ISAZA DE LOURIDO •

JULIÁN RAMÍREZ CHEYNE



Colección Salud

PRÓLOGO

Cuando recibí la solicitud del profesor Wilmar Saldarriaga de elaborar el prólogo del libro titulado *Embriología humana integrada*, del cual él es autor en compañía de la Dra. Carolina Isaza de Lourido, me imaginé que me encontraría un texto de contenido denso, enfocado a la descripción de los cambios morfológicos que facultan a los gametos para que se dé la fecundación del huevo y los cambios que se dan posteriormente hasta el fin del período embrionario. No alcancé a sospechar la cantidad y profundidad de la información que se brinda en el texto respecto a las bases genéticas; la expresión molecular de los genes que originan las proteínas y enzimas que conducen los procesos de diferenciación celular normal, que regulan la formación del espermatozoide y el cigoto; la fecundación misma; el desarrollo del embrión, y las consecuencias de una expresión alterada de estas proteínas, que son la causa de variadas alteraciones congénitas.

El libro se puede dividir en cuatro grandes secciones. La primera brinda al lector las bases anatómicas, fisiológicas, endocrinas y moleculares de la diferenciación y maduración de los gametos femenino y masculino, que terminan con la formación de una célula haploide en preparación para la fecundación. Describe en detalle el proceso de la fecundación que origina un nuevo ser, con un material genético único obtenido a partir de la unión del material genético aportado por el padre y la madre, seguido de una serie de mecanismos moleculares que dan como resultado el desarrollo del nuevo individuo. Además describe en detalle los procesos de biología molecular que originan, controlan y ejecutan los procesos de transcripción y expresión génica, que determinan la producción de enzimas y proteínas intracelulares y los procesos de diferenciación celular de las múltiples estructuras orgánicas que se forman en el embrión. Todos estos capítulos están descritos con gran detalle e hilados de una manera clara y coherente.

La segunda sección describe el proceso que ocurre de la primera a la octava semana del desarrollo del embrión humano. En estos capítulos no solo se abordan los cambios morfológicos, clásicamente descritos en los textos de embriología, que sufre el huevo para transformarse en un embrión, sino que también se abordan en una muy completa descripción las funciones de las estructuras moleculares que soportan los procesos de división celular

del embrioblasto y del trofoblasto, de la preparación del endometrio para la implantación y de la invasión al endometrio; los aspectos inmunológicos que evitan el rechazo del producto de la concepción, diferenciación de las capas que originan todos los tejidos del organismo: el ectodermo, mesodermo y endodermo; el establecimiento de los ejes corporales, la gastrulación, los plegamientos del embrión, la neurulación, el desarrollo de los somitas y el desarrollo del endodermo. También aborda aspectos de interés para el obstetra clínico que cubren desde aspectos relacionados con el modo de acción de algunos métodos anticonceptivos, causas de aborto temprano, del embarazo ectópico, diagnóstico temprano del embarazo basado en producción de hormonas placentarias y los hallazgos morfológicos detectados por ultrasonido, ya sean en el embarazo normal o en los casos de alteraciones congénitas tempranas. Además, inicia la descripción de las malformaciones congénitas que resultan de las fallas en los procesos normales de transcripción génica (anomalías génicas o cromosómicas), alteraciones en la función o estructura de mensajeros bioquímicos, alteraciones en la multiplicación o la migración celular, o como consecuencia de noxas externas (tóxicas, infecciosas o procesos de desarrollo morfológico anormal del amnios, tejidos placentarios o fetales).

La tercera sección aborda aspectos de la función del feto y el recién nacido, como también de la placenta. Como en las secciones anteriores, no solo se describen los cambios en el desarrollo de los sistemas orgánicos ya formados, cómo inician las funciones, las que se van incrementando en el trascurso del embarazo y sus cambios al momento del nacimiento, sino que también aporta importante información sobre los factores que soportan estos cambios, ya sean genéticos o endocrinos. Esta sección brinda las bases para la clasificación de las alteraciones del crecimiento fetal de aparición

tanto temprana como tardía. También los autores aportan conceptos que son de interés para la práctica obstétrica y ofrecen una correlación morfológica con las imágenes del feto y la placenta obtenidas por ultrasonido.

Por último, los autores abordan el tema de las anomalías congénitas desde el punto de vista de su clasificación, diagnóstico y consejería.

Estamos, pues, ante un texto que combina de una manera sencilla y clara una gran cantidad de información que resulta útil para los estudiantes de pregrado de medicina, como también para los estudiantes de posgrado de las ciencias básicas tales como los genetistas y aquellos dedicados a la biología molecular, o para los residentes de obstetricia y pediatría, como instrumento de consulta para los médicos especialistas de las áreas de obstetricia, perinatología y pediatría.

Los invito a hacer una inmersión en el estudio del desarrollo embrionario y fetal, sus bases genéticas, moleculares y bioquímicas no solo desde la estructura, sino también abordando su función y las consecuencias de su mal desarrollo o mal funcionamiento; dando luces también sobre cómo acercarse a los sujetos con estas alteraciones o sus familiares.

Felicito a los autores no solo por atreverse a salir de los conceptos clásicos de la embriología general, sino por el resultado obtenido que ofrece un texto útil para diferentes audiencias objetivo del texto.



Hernando Gaitán D.

Profesor titular

Departamento de Obstetricia y Ginecología

Universidad Nacional de Colombia

Editor *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*

AGRADECIMIENTOS

A todos los estudiantes de Medicina y Odontología que estimularon la escritura del libro al solicitar bibliografía para sus lecturas previas y posteriores a las clases; a los pacientes y padres de los casos que permitieron que sus fotos fueran publicadas; a profesores y colegas de la Universidad del Valle; al Programa Editorial de la Universidad del Valle.

A mi esposa e hijos: Claudia Valencia, Manuela y Juan Diego Saldarriaga, quienes además de inspirar el libro participaron con la toma de imágenes *in utero*.

AUTORES Y COLABORADORES

Wilmar Saldarriaga Gil. MD., MSc., Ph.D.
Ginecólogo-Obstetra. Ciencias Biomédicas.
Genética Médica.
Profesor Titular
Vicedecano de Investigaciones
Facultad de Salud, Universidad del Valle

Claudia Valencia Peña. MD., ESP.
Oftalmóloga. Glaucomatóloga.
Estudiante de Doctorado
Ciencias Biomédicas
Profesora Auxiliar
Universidad del Valle

Felipe Ruiz Botero. MD., MSc.
Ciencias Biomédicas, Genética Médica.
Profesor Asistente Universidad del Valle
Investigador en Universidad ICESI

Laura Camila Molina Barrera. MD.
Médico y cirujano
Universidad del Valle

Julián Andrés Ramírez Cheyne. MD., MSc
Ciencias Biomédicas, Genética Médica.
Profesor Asistente
Universidad del Valle

Carolina Isaza de Lourido. MD., MSc.
Morfología.
Profesora Titular Jubilada
Universidad del Valle
Directora Médica
Clínica Neurocardiovascular DIME

CONTENIDO

Capítulo 1

REGULACIÓN CELULAR Y SEÑALIZACIÓN

Felipe Ruiz Botero, Wilmar Saldarriaga Gil,

Claudia Valencia Peña

Introducción	19
Transcripción génica	20
Genes	21
Factores de transcripción	24
Factores de transcripción hélice-lazo-hélice.	25
Metilación	26
Otros reguladores.	27
Inducción molecular para la formación de órganos	28
Señalización celular	28
Factores de señalización paracrina.	30
Otras moléculas paracrinas.	31

Capítulo 2

ESPERMATOGÉNESIS

Felipe Ruiz Botero, Wilmar Saldarriaga Gil

Introducción	35
Anatomía	35
Células de Sertoli	38
Células de Leydig	40
Síntesis de testosterona	41
Espermatogénesis.	41
Espermioogénesis	44
Integración medica	46
Espermatozoide	47
Glándulas accesorias	48
Vesículas seminales	48
Próstata	48
Glándulas bulbouretrales	48
Anexo.	50

Capítulo 3

CICLO MENSTRUAL FEMENINO

Wilmar Saldarriaga Gil, Claudia Valencia Peña

Ciclo hormonal	52
Ciclo ovárico	56
Foliculogénesis.	56

Reclutamiento, selección y dominancia	59
Ruptura folicular	63
Oogénesis y óvulo	64
Cuerpo lúteo	68
Ciclo endometrial.	70
Fase proliferativa	70
Fase secretora	73
Fase menstrual	75
Integración a la obstetricia	76

Capítulo 4

LA FECUNDACIÓN

<i>Wilmar Saldarriaga Gil, Julián Andrés Ramírez Cheyne</i> .81	
Atracción de los espermatozoides	82
Los gametos de los mamíferos	84
Desplazamiento y capacitación	84
Hiperactivación y quimiotaxis	85
Unión de gametos y de reconocimiento en mamíferos	87
Inducción de la reacción acrosómica de mamíferos por glucoproteínas ZP	88
Paso por la zona pelúcida	89
Fusión de las membranas celulares del gameto femenino y del espermatozoide	90
La prevención de la polispermia	91
El calcio como iniciador de la reacción de los gránulos corticales	94
La activación del metabolismo del cigoto.	94
Respuestas tempranas	98
Respuestas tardías	99
Fusión del material genético en mamíferos y reorganización del citoplasma del huevo	99

Capítulo 5

PRIMERA Y SEGUNDA SEMANAS DEL DESARROLLO HUMANO

<i>Wilmar Saldarriaga Gil, Julián Andrés Ramírez Cheyne</i>	
Segmentación	105
Formación del blastocisto	108
Integración a la obstetricia	108
Día 8	110
Días 9 y 10	110
Días 11 y 12	111
Días 13 y 14	114
Integración a la obstetricia	114

Capítulo 6

IMPLANTACIÓN

<i>Wilmar Saldarriaga Gil</i>	117
Preparación del producto de la concepción	118
Preparación del endometrio	118
Aposición, adhesión e invasión	119

Inmunología de la implantación121
Regulación hormonal y paracrina de la implantación122
Integración a la obstetricia124
Insuficiencia del cuerpo lúteo126

Capítulo 7

TERCERA SEMANA DEL DESARROLLO HUMANO

<i>Wilmar Saldarriaga Gil, Laura Camila Molina Barrera,</i> <i>Carolina Isaza de Lourido</i>	.129
Formación de la notocorda134
Establecimiento de los ejes corporales138
Ordenamiento de la migración celular durante la gastrulación141
Desarrollo del disco embrionario143
Formación de las vellosidades coriónicas143

Capítulo 8

CUARTA SEMANA DEL DESARROLLO

<i>Wilmar Saldarriaga Gil, Laura Camila Molina Barrera,</i> <i>Carolina Isaza de Lourido</i>	.149
Plegamientos del embrión150
Plegamiento en el plano medio: pliegues cefálico y caudal150
Plegamiento cefálico152
Plegamiento caudal154
Plegamiento transversal156
Neurulación158
Integración a defectos del tubo neural, cráneo y columna vertebral.162
Integración con la regulación molecular de la inducción neural165
Formación de la cresta neural.166
Neurocristopatías169
Derivados de la capa germinal mesodérmica170
Mesodermo paraxial: somitas.170
Integración a la regulación molecular de la formación de los somitas172
Diferenciación de los somitas.172
Integración a la regulación molecular de la diferenciación de los somitas.175
Mesodermo intermedio: sistema urogenital.176
Mesodermo de la placa lateral: somático y esplácnico176
El corazón empieza a latir178
Integración con la inducción molecular de los vasos sanguíneos179
Arcos faríngeos.181
Desarrollo de la capa germinal endodérmica182
Integración con la inducción molecular del endodermo184

Integración a los defectos congénitos de los derivados endodérmicos184
Aspecto del embrión en la cuarta semana.184

Capítulo 9.

DE LA QUINTA A LA OCTAVA SEMANA DEL DESARROLLO

Wilmar Saldarriaga Gil, Julián Andrés Ramírez Cheyne, Claudia Valencia Peña

Quinta semana del desarrollo.	
Séptima semana por FUM189
Sexta semana del desarrollo.	
Octava semana por FUM190
Séptima semana del desarrollo.	
Novena semana por FUM192
Octava semana del desarrollo.	
Décima semana por FUM193
Alcances de la ecografía en el período embrionario hasta el último día de la octava semana por fecha de concepción196

Capítulo 10.

FISIOLOGÍA FETAL Y NEONATAL

Wilmar Saldarriaga Gil, Carolina Isaza de Lourido, Julián Andres Ramirez Cheyne

Biología del crecimiento fetal201
El crecimiento fetal está determinado por factores genéticos primarios y factores epigenéticos203
El crecimiento de la placenta ocurre en períodos de rápido crecimiento fetal.204
Insulina. Los factores de crecimiento similares a la insulina y la tiroxina estimulan el crecimiento fetal.	205
Factores de crecimiento similares a la insulina205
Factor de crecimiento epidérmico206
Hormonas tiroideas206
Hormonas peptídicas206
Restricción del crecimiento.206
Desarrollo y maduración del sistema respiratorio	.210
Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido212
Movimientos respiratorios fetales214
Circulación fetal214
Placenta215
Ductus venoso215
Foramen oval215
Ductus arterioso216
Asfixia fetal218
Ajustes respiratorios al nacimiento218
Eliminación de la circulación placentaria220
Fisiología neonatal222

El recién nacido moviliza glucosa y ácidos grasos poco después del parto222
---	------

Capítulo 11

PLACENTA Y MEMBRANAS FETALES

Wilmar Saldarriaga Gil, Julián Andrés Ramírez Cheyne

Placenta225
Integración a la obstetricia232
Estructura de la placenta232
Placenta a término234
Circulación placentaria234
Circulación placentaria fetal234
Circulación placentaria materna235
Membrana placentaria.236
Funciones de la placenta236
Cordón umbilical240
Amnios241
Líquido amniótico241
Saco vitelino243
Embarazo múltiple243
Gemelos y membranas fetales.244
Gemelos monocigóticos245
Gemelos dicigóticos.245
Integración a la obstetricia247

Capítulo 12

ANOMALÍAS CONGÉNITAS249

*Julián Andrés Ramírez Cheyne, Carolina Isaza de Lourido,
Wilmar Saldarriaga Gil*

Clasificación de las anomalías congénitas250
---	------

Capítulo 13

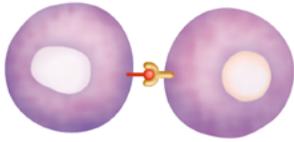
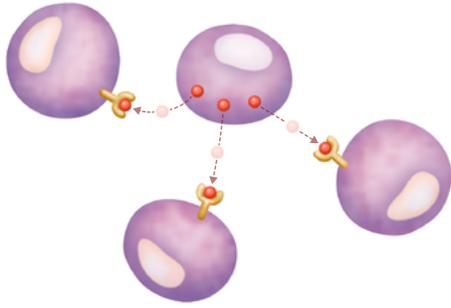
**DIAGNÓSTICO PRENATAL Y CONSIDERACIONES
EN EL RECIÉN NACIDO Y PACIENTE PEDIÁTRICO
CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS**

Wilmar Saldarriaga Gil, Claudia Valencia Peña

Diagnóstico prenatal257
Clasificación de embarazos según el riesgo de anomalías congénitas258
Tamizaje de anomalías congénitas y alteraciones cromosómicas259
Pacientes de alto riesgo262
Procedimientos invasivos263
Enfoque del recién nacido y paciente pediátrico con anomalías congénitas.265
Anamnesis.265
Examen físico265
Interpretación de hallazgos.266

GLOSARIO.271
--------------------------	-------------

ÍNDICE283
-------------------------	-------------



CAPÍTULO I

REGULACIÓN CELULAR Y SEÑALIZACIÓN

Felipe Ruiz Botero • Wilmar Saldarriaga Gil • Claudia Valencia

INTRODUCCIÓN

El permanente desarrollo de metodologías en la biología molecular ha permitido avances de gran importancia sobre la composición química y los procesos celulares, particularmente en lo referente a las propiedades fisicoquímicas, funciones del genoma, de los genes y la regulación de su expresión en términos de la producción de moléculas de ARN y de proteínas, permitiendo una mayor comprensión de procesos normales y patológicos del desarrollo humano¹⁻². Así, se plantean posibles intervenciones para corregir procesos biológicos y prevenir enfermedades genéticas o anomalías congénitas.

Diferentes adelantos y conocimientos generados a partir del desarrollo de técnicas moleculares han permitido investigar la regulación genética en el desarrollo humano; que en conjunto con la secuenciación del genoma humano han llevado a avanzar en el conocimiento de la embriología, pasando del desarrollo anatómico y bioquímico a la inducción molecular¹.

El proyecto *Genoma Humano* permitió identificar un estimado de 20 000 a 25 000 genes en el ADN humano. Sin embargo, el número de proteínas diferentes codificadas a partir de estos genes es mayor, llevándonos a la nueva concepción de que una misma secuencia genética codificadora (gen), mediante una variedad de mecanismos, puede codificar diferentes proteínas¹.

La expresión génica es regulada en múltiples niveles¹:

- En el proceso de transcripción durante el cual la información genética contenida en el ADN se transcribe en términos de moléculas de ARN mensajero (ARNm)
- Con el procesamiento selectivo del ARNm transcrito, en el que el mensajero producido alcanza el citoplasma para ser traducido produciendo proteínas diferentes mediante *splicing* alternativo, según la especialización de la función celular.
- El ARNm puede ser traducido de manera selectiva según la función y necesidades celulares.
- Las proteínas fabricadas a partir de ARNm pueden ser modificadas de manera diferencial.
- Cuando las proteínas sintetizadas se modifican químicamente de modo diferencial para el cumplimiento de su función específica.

Es importante tener en cuenta que existen iniciativas como el proyecto ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements), el cual tiene como objetivo delinear todos los elementos funcionales codificados en el genoma humano³. Y considera como genes “todos los elementos del ADN a los que se atribuye, además de la función biológica de la codificación de proteínas, otras como la regulación de la expresión genética, el mantenimiento de la estructura de los cromosomas y la mediación en la dinámica de la replicación del ADN”³.

TRANSCRIPCIÓN GÉNICA

Los genes son la unidad funcional de la herencia, cada gen es una secuencia de nucleótidos dentro del genoma que da origen transcrito de ARN, que puede ser o no traducido a una proteína. El comportamiento básico de los genes fue definido por Mendel hace más de un siglo,

resumido en las leyes de segregación, uniformidad y recombinación independiente de factores. Un gen puede existir en formas alternativas, por lo que se les ha denominado alelos⁴.

En organismos diploides con dos sets de cromosomas, cada padre hereda un set, principio que se respeta también a nivel de los genes, en donde una copia de un gen corresponde a un alelo paterno y la otra a un alelo materno. Dicho patrón de herencia llevó al descubrimiento de que los cromosomas llevan en sí genes⁴ (véase Figura 1.1).

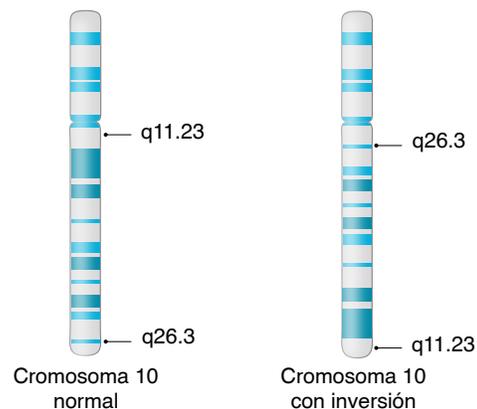


Fig. 1.1.

Inversión cromosomal. Al lado izquierdo se observa un cromosoma humano 10 normal y al lado derecho un cromosoma 10 con una inversión paracéntrica del brazo largo.

Cada cromosoma consta de un arreglo lineal de una variedad de genes, cada uno de los cuales hace parte de una secuencia de ADN y tiene una localización particular (*locus*).

El ADN y los genes están organizados y empaquetados en una estructura cuaternaria denominada cromatina, la cual se encuentra en el núcleo de las células eucariotas y está conformada por ADN y proteínas en su mayoría histonas; su unidad estructural básica es el nucleosoma^{1, 4}. El nucleosoma es el octámero de histonas (2H2a, 2H2b, 2H3, 2H4) sobre el cual se enrollan 200 pares de nucleótidos del ADN.

Los nucleosomas se unen por ADN desnudo (ADN linker), sobre el cual se ubica la histona 1 (H1) y mantienen el ADN enrollado.

La cromatina tiene una organización compacta en la cual la mayor parte de las secuencias de ADN son estructuralmente inaccesibles y funcionalmente inactivas. Este nivel de empaquetamiento sugiere que el ADN no puede ser organizado así totalmente, sino que requiere una organización jerárquica y funcional^{1,5}.

Este concepto incluye dos estados físicos de la cromatina: la menos condensada o *eucromatina* y que es codificadora, y la más condensada o *heterocromatina* (Figuras 1.2 y 1.3); de esta última se pueden distinguir dos tipos: la más condensada o heterocromatina constitutiva que no se expresa y ocupa en el cromosoma regiones como la del centrómero; y la heterocromatina facultativa que puede pasar por procesos de regulación a eucromatina para expresarse^{1,5-6}.

En el estado eucromatina (ADN menos condensado), la cromatina se observa en forma de collar de perlas, en este caso de nucleosomas. Para que la transcripción ocurra, el ADN debe ser desenrollado de los nucleosomas¹ (véase Figuras 1.2 y 1.3). En el humano, el genoma está constituido por 46 cromosomas presentes en las células somáticas y 23 en las células sexuales⁶.

GENES

Los genes son las unidades funcionales y de almacenamiento de información genética de los organismos en el mundo biológico, se encuentran presentes en el ADN celular y la mayoría de ellos se transcriben como ARNs⁷⁻⁹ (ARN mensajeros, ARN de transferencia, ARN ribosomales y otros).

En las moléculas de ADN, los genes son secuencias de nucleótidos que se transcriben en

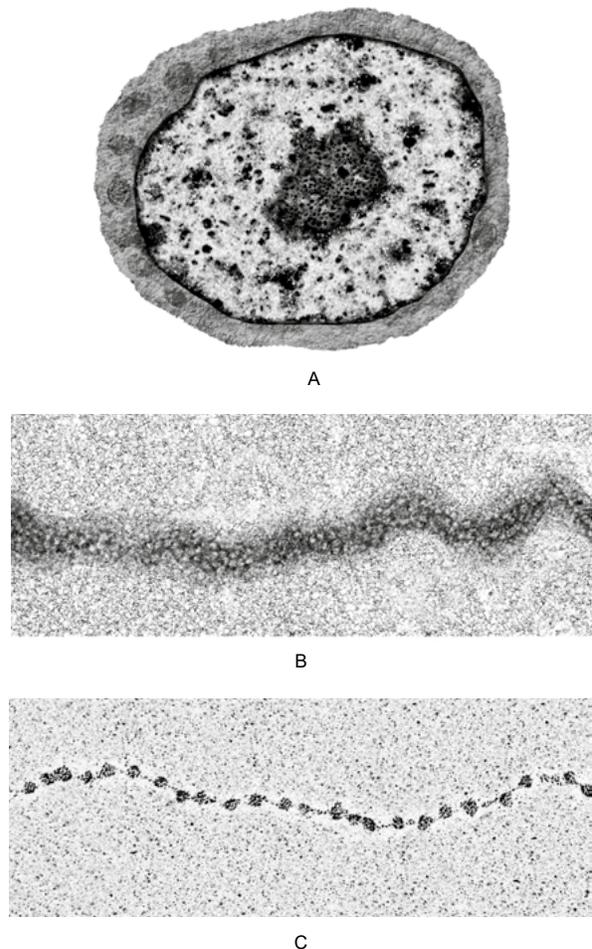


Fig. 1.2.

Estados de condensación del ADN. A. Microfotografía electrónica en la que se muestran los diferentes estados de condensación del ADN en el núcleo: heterocromatina y la eucromatina. B-C. Microfotografías electrónicas que muestran un acercamiento a la heterocromatina y eucromatina, respectivamente.

ARN mensajeros (ARNm) mediante la actividad de la enzima ARN polimerasa. Inicialmente hay actividad de desenrollamiento del complejo ADN-nucleosoma y las proteínas denominadas *factores de transcripción* reconocen en el ADN un dominio específico o sitio de iniciación denominado *región promotora* que puede incluir la secuencia denominada caja TATA y que facilita la llegada al ADN de la enzima ARN polimerasa para la transcripción

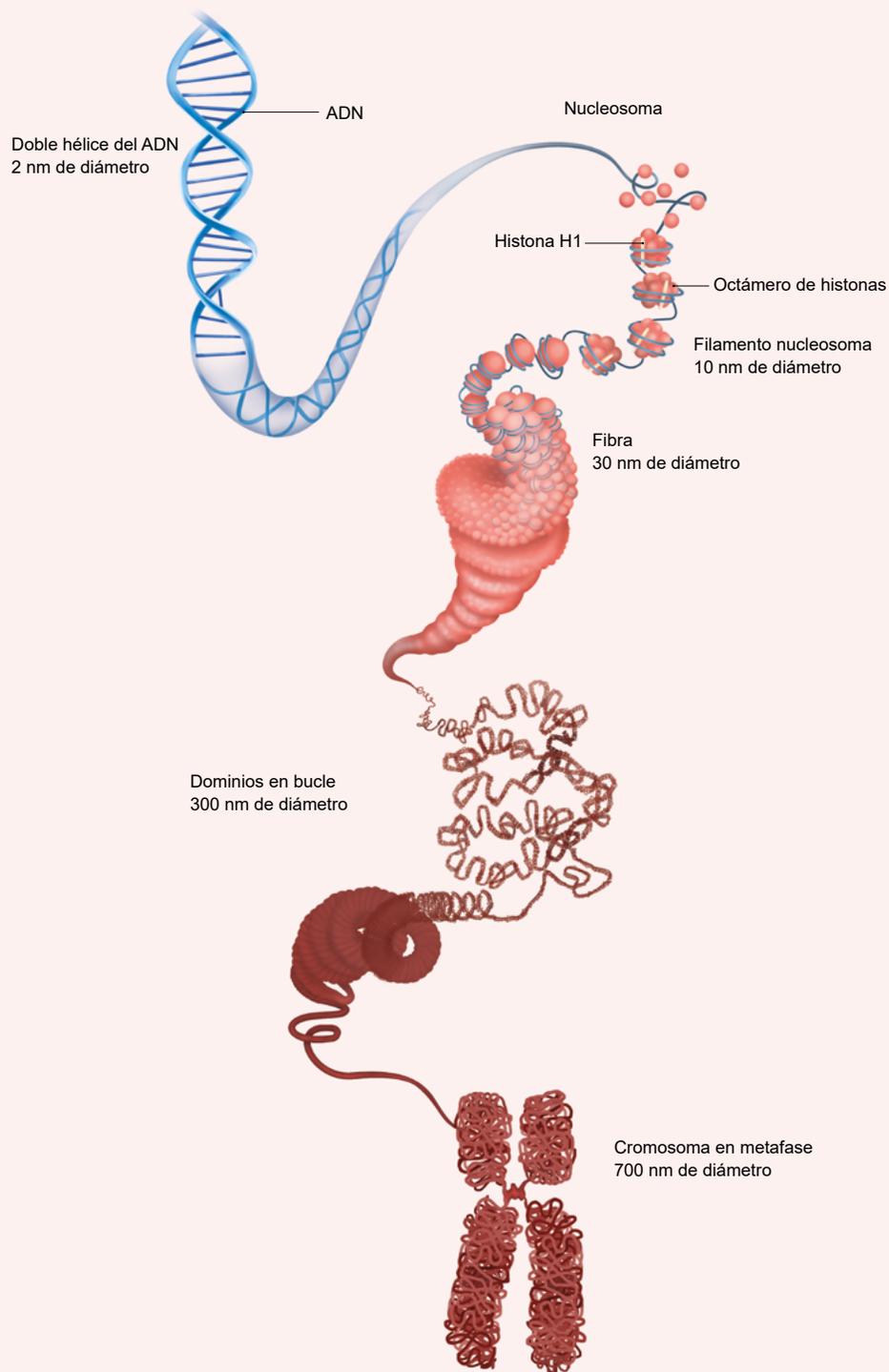


Fig. 1.3.

Enrollamiento del ADN. La cadena de ADN de doble hélice se enrolla alrededor de proteínas, histonas, formando nucleosomas. A la secuencia de nucleosomas se les denomina filamento nucleosómico, este filamento se enrolla sobre sí mismo en forma de espiral, donde en cada vuelta hay seis nucleosomas, constituyendo un solenoide. El ADN de las células en interfase se suele encontrar en estado de eucromatina, es decir, en filamento nucleosómico. Mientras que cuando se halla en estado de heterocromatina se empaqueta en solenoide. En la fase de mitosis se hallan niveles superiores de enrollamiento, el solenoide se organiza en dominios estructurales en forma de bucle que contienen entre 20 000 y 70 000 pares de bases. Estos últimos se pueden enrollar sobre sí mismos y producir el nivel de condensación de un cromosoma mitótico, visible a la microscopía de luz.

del gen correspondiente (síntesis de ARN) y como copia complementaria del gen en cuestión. La síntesis del ARN se hace en sentido $5' \rightarrow 3'$, mediante la lectura de la cadena del ADN de sentido $3' \rightarrow 5'$ ¹⁰⁻¹¹.

El proceso biológico de la traducción de la secuencia de nucleótidos del ARNm maduro a la proteína codificada se realiza en dirección $5' \rightarrow 3'$. En este proceso cada tripleta de nucleótidos (codón) corresponde a un aminoácido de la proteína de acuerdo con el código genético. El ARNm maduro tendrá un protector 7 metilguanosa, un codón de iniciación, la secuencia de nucleótidos a ser traducidos, un codón de terminación y una región no traducible $3'$, que incluye una secuencia que ayuda a la estabilización del ARNm (sitio de adición poly A), facilita la salida del núcleo y permite que sea traducido a proteína^{1, 12-13}.

Por convención, las regiones $5'$ y $3'$ del gen son especificadas en relación al ARN transcrito del gen. Además, el ADN es transcrito en sentido $5' \rightarrow 3'$, y la región promotora se encuentra antes del sitio de inicio de la transcripción. La necesidad de precisión probablemente explica por qué la replicación del ADN ocurre en el sentido $5' \rightarrow 3'$. Si la ADN polimerasa adicionara desoxirribonucleótidos trifosfatos en el sentido $3' \rightarrow 5'$, la cadena creciente $5'$ proveería el trifosfato de activación necesario para la formación de enlaces covalentes, por lo cual los errores de la polimerización no podrían ser corregidos simplemente mediante un proceso de hidrólisis¹.

La región promotora, donde ocurre la unión con la ARN polimerasa, usualmente contiene la secuencia TATA (caja TATA). Para la unión de la polimerasa a este sitio, se requiere de la acción de proteínas adicionales conocidas como factores de transcripción, estas son moléculas adaptadoras que detectan secuencias reguladoras en el ADN y orientan el montaje de complejos de proteínas que controlan la expresión génica^{1, 14}.

Los factores de transcripción también tienen un dominio específico de unión al ADN, más un dominio de transactivación que activa o inhibe la transcripción del gen cuyo promotor (o *enhancer*) se ha unido. En combinación con otras proteínas, los factores de transcripción activan la expresión génica al desenrollar el complejo ADN nucleosoma, al liberar la polimerasa (para que así pueda transcribir la plantilla de ADN) y al prevenir la formación de nuevos nucleosomas^{1, 12, 15}.

También son importantes las secuencias del ADN denominadas *enhancers*, que son regiones reguladoras del ADN que activan la utilización de secuencias promotoras para controlar la eficiencia y la tasa de transcripción del gen. Pueden residir en cualquier lugar a lo largo de la hebra de ADN y no necesitan estar localizadas cerca a la secuencia promotora.

Como los promotores, los *enhancers* se unen a factores de transcripción (a través del dominio transactivador del factor de transcripción) y son usados para regular el tiempo de la expresión de un gen y su localización celular específica. Por ejemplo, diferentes *enhancers* en un gen pueden ser utilizados para dirigir que el mismo gen sea expresado en diferentes tejidos^{1, 8}. Un ejemplo es el factor de transcripción PAX6, que participa en el desarrollo del tubo neural, páncreas y ojo, este es mediado por diferentes *enhancers*, cada uno de los cuales regula la expresión génica en el tejido apropiado.

Los *enhancers* actúan alterando la cromatina para exponer el promotor o al facilitar la unión de la ARN polimerasa. Algunas veces pueden inhibir la transcripción y son conocidos como silenciadores. Este fenómeno permite a un factor de transcripción activar un gen, mientras silencia otro al unirse con diferentes *enhancers*. Así, los factores de transcripción en sí tienen un dominio específico sobre una región de ADN, además de un dominio transactivador que se une a un

promotor o *enhancer* y activa o inhibe el gen al regular estos elementos¹.

Un gen puede poseer fragmentos suyos denominados exones y separados por secuencias también de DNA que no serán traducidas y que se denominan intrones y que deben ser eliminadas; durante este proceso los exones resultantes se unen (proceso de “corte y empalme”) y constituyen una molécula única de ARN mensajero maduro que saldrá al citoplasma para ser traducido a proteína^{1, 5}. Además, se ha observado que dependiendo del tipo de célula la remoción de intrones varía con respecto a otras células y por tanto el producto proteico de la traducción del ARN mensajero también^{12, 16-17}.

FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN

Los genes que codifican proteínas se encuentran en las secuencias de nucleótidos presentes en la hebras de ADN y serán transcritos dentro del núcleo celular como moléculas de ARN mensajero (ARNm), como se describió anteriormente. El proceso requiere de familias de moléculas que actúan como factores de transcripción. Algunos pueden ser factores generales, los cuales se encuentran presentes en la mayoría de las células de un organismo, y otros, factores específicos, que cumplen funciones en ciertos tipos celulares o en fases determinadas del desarrollo, y suelen ser fundamentales para la iniciación de los patrones de expresión génica.

Basándose en sus mecanismos de interacción con el ADN y su estructura, estos factores de transcripción se subdividen en Proteínas homeodominio y secuencia homeobox¹⁸.

En humanos se han identificados 39 genes HOX localizados en cuatro *clusters* en los cromosomas 2, 7, 12 y 17. Estas proteínas presentan un homeodominio con un alto grado de conservación, el cual se encuentra constituido

por 60 aminoácidos del tipo hélice-lazo-hélice. El gen del homeodominio es codificado por 180 nucleótidos, los cuales se denominan como homeosecuencia o homeobox¹⁸.

Genes Hox

Juegan un rol importante en la segmentación rostrocaudal. Estos genes se activan en una secuencia estricta en dirección 3' → 5', y siguiendo sus posiciones en los cromosomas. Aunque inicialmente se describió que actuaban sobre el eje principal del cuerpo, como en el desarrollo del romboencéfalo y la aparición de los rombómeros, también se ha evidenciado su expresión secuencial en órganos o regiones en desarrollo, entre los cuales se incluyen: el intestino, miembros, células sanguíneas, genitales internos y externos¹⁸.

Su función principal es la de establecer diversas estructuras a lo largo del eje corporal principal; de manera secundaria, estos genes pueden actuar posteriormente en la formación de estructuras específicas no axiales. La mutación de estos genes da lugar a alteraciones morfológicas de las estructuras segmentarias en las que suele expresarse un gen específico¹⁸.

Genes Pax

Son una familia compuesta por nueve genes conocidos, los cuales están implicados en varios aspectos del desarrollo de los mamíferos. Estos desempeñan varias funciones relevantes en el sistema nervioso, órganos de los sentidos, y participan en procesos de diferenciación celular que implican transiciones epitelio-mesenquimatosas; tienen un importante papel en múltiples órganos, entre ellos, el páncreas y el ojo¹⁸.

Genes Dlx

Posee un alto grado de conservación filogenética. Estos genes desempeñan funciones importantes en los procesos de establecimiento

de los patrones corporales en las fases tempranas del desarrollo embrionario, en la morfogénesis de los maxilares y del oído interno. En los mamíferos estos genes actúan en parejas y en estrecha asociación a los genes HOX¹⁸.

Genes Msx

Esta familia tiene dos representantes en humanos. Las proteínas Msx desempeñan importantes papeles en el desarrollo embrionario, especialmente en las interacciones epitelio-mesénquima de los miembros y la cara. Las proteínas Msx son inhibidoras generales de la diferenciación celular en el desarrollo prenatal y mantienen la capacidad proliferativa de los tejidos en el período postnatal¹⁸.

Familia génica T-box

Los genes T-Box (TBX) son una familia génica con más de 100 miembros, estos genes cumplen importantes funciones en el desarrollo: inducción de la capa mesodérmica, especificación de la capa germinal mesodérmica y especificación de miembros en desarrollo (brazo o pierna); además, participan en el desarrollo del corazón. Estos contienen una región conservada (T-box) que codifica de 180 a 200 aminoácidos enlazados a una secuencia nucleótida específica del ADN¹⁸.

Otras familias génicas homeobox

La familia de genes *POU*, que obtiene su nombre del acrónimo de los primeros genes identificados (Pit-1, Oct-1, Oct-2, Unt-86), presenta una homeosecuencia, una región que codifica 75 aminoácidos¹⁸.

Las proteínas LIM participan en diversas fases de la formación de la totalidad del cuerpo. Es una familia numerosa; algunas de sus proteínas se localizan en el citoplasma y otras se unen al ADN¹⁸.

FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN HÉLICE-LAZO-HÉLICE

Proteínas básicas hélice-lazo-hélice

Son proteínas en las cuales dos hélices alfa se encuentran separadas por una “vuelta o lazo al azar”. Esta región, en conjunto con otra región básica, permite la unión de la proteína reguladora a una secuencia específica del ADN. La región hélice-lazo-hélice participa en procesos de homodimerización o heterodimerización¹⁸.

Familia génica cabeza de tenedor (genes Fox)

Estos genes constituyen una familia de factores de transcripción de más de 100 miembros. Los genes Fox se expresan durante el desarrollo de diversos órganos. Estos presentan dominios microscópicos dentro del órgano en desarrollo y pueden actuar de manera conjunta para guiar la morfogénesis de una estructura¹⁸.

La desregulación de genes de la familia Fox es responsable de anomalías congénitas, diabetes mellitus y carcinogénesis. El conocimiento de procesos como formas de expresión, alteraciones genéticas y cambios epigenéticos de genes que interactúan con factores de transcripción de la familia Fox probablemente permitirá el desarrollo de herramientas preventivas y terapéuticas¹⁹.

Factores de transcripción dedo de zinc

Esta familia está constituida por proteínas en las que unidades de cisteína (Cys) e histidina (His) se encuentran unidas por iones de zinc. Esto permite que la cadena polipeptídica se pliegue en estructuras análogas a dedos, las cuales pueden interactuar con regiones específicas de la hélice de ADN¹⁸.

Genes Sox

Los miembros de esta gran familia presentan en común un dominio HMG (*high mobility*

group) en la proteína, el cual es infrecuente en un factor de transcripción. Las proteínas Sox fueron descubiertas en 1990, cuando se mostró que el gen SRY era el factor determinante masculino en la diferenciación sexual. Estas proteínas actúan junto con otros factores de transcripción, modificando la expresión de sus genes objetivo. Las proteínas Sox se expresan en la mayor parte de las estructuras durante el desarrollo, específicamente tienen un papel trascendental en la diferenciación sexual¹⁸.

WT1

El gen supresor del tumor de Wilms (*WT1*) es de gran importancia para el desarrollo morfológico inicial del riñón y para su desarrollo en el adulto; asimismo, tiene un papel relevante en el desarrollo de las gónadas¹⁸.

METILACIÓN

El ADN puede ser modificado de manera covalente, lo cual posibilita la regulación de la expresión génica. En las células de los organismos pertenecientes al subfilum vertebrados, la metilación de citosina provee de un poderoso mecanismo a través del cual los patrones de expresión génica son pasados a células de la progenie (ver Figura 1.4)²⁰.

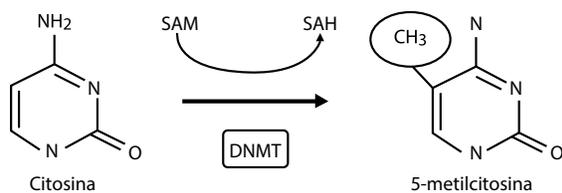


Fig. 1.4

La metilación del ADN ocurre sobre el carbono 5 de la citosina; SAM: S-adenosilmetionina, donador del grupo metilo; SAH: S-adenosilhomocisteína; DNMT: ADN metiltransferasa.

La metilación de ADN en vertebrados se encuentra restringida a nucleótidos de citosina en la secuencia CG. Este sencillo mecanismo permite que el patrón de metilación de ADN sea heredado directamente por las hebras de ADN hijas²⁰. La metilación de ADN tiene múltiples usos en las células de los vertebrados, pero tal vez el uso más importante es el de trabajar en conjunto con otros mecanismos de expresión genética para establecer una forma eficiente de silenciamiento génico que puede ser transmitida a las células progenie²⁰.

La metilación silencia el ADN al inhibir la unión de los factores de transcripción o al alterar su unión al octámero de histonas en el nucleosoma y es uno de los principales mecanismos epigenéticos. Se transfieren grupos metilos en algunas de las citosinas (C) de secuencias CG. Por ejemplo, en caso de que se requiera desactivar total y permanentemente un gen, entonces se metila el ADN sin alterar su secuencia, se modifican histonas de los nucleosomas, añadiendo grupos metil, acetil, fosfato, etc., y como interviene en el silenciamiento génico, el mecanismo epigenético es muy importante en la biología del desarrollo. También las proteínas, que son producto de los genes, pueden ser metiladas por las enzimas, con regulación de su función.

La metilación de las bases de citosina en la región promotora de los genes reprime la transcripción de los mismos; así, algunos genes son silenciados por este mecanismo. Por ejemplo, uno de los cromosomas X en cada célula de un individuo femenino es inactivado (inactivación cromosoma X) por medio de este mecanismo, el de metilación. De manera similar, genes en diferentes tipos de células son silenciados por metilación, como los genes encargados de producir proteínas sanguíneas en las células musculares; en esas células no se encontrarán metilados

los genes encargados de producir las proteínas musculares. De esta manera, cada célula puede mantener sus características en su estado diferenciado^{1,20}.

La metilación del ADN también es responsable de la impronta genética (*genomic imprinting*), por la cual solo un gen heredado de padre o madre es expresado, mientras el otro gen es silenciado. Aproximadamente 40 a 60 genes humanos tienen impronta y sus patrones de metilación son establecidos durante la espermatogénesis y oogénesis. La metilación silencia el ADN al inhibir la unión de los factores de transcripción o alterando la unión a histonas, resultando en estabilización de nucleosomas y un ADN fuertemente plegado que no puede ser transcrito^{1,20}.

Algunos ejemplos de síndromes que pueden generarse por alteración en la metilación son los de Bewith-Wiedemann, Prader-Willi, Angelman, Rett, entre otros; dicha alteración también se ubica dentro de las bases moleculares del cáncer. Las alteraciones de la metilación también son conocidas como alteraciones en la impronta o enfermedades epigenéticas.

OTROS REGULADORES

El transcrito inicial de un gen es llamado ARN nuclear (ARNn) o algunas veces ARN premensajero. El ARNn es más largo que el ARNm porque contiene intrones que son removidos (*spliced out*) cuando el ARNn se mueve del núcleo al citoplasma, de hecho, este proceso de *splicing* provee de un mecanismo a las células para producir diferentes proteínas a partir de un solo gen. Por ejemplo, al remover diferentes intrones, los exones son “spliced out”² en diferentes patrones, un proceso conocido como *splicing alternativo*¹ (véase Figura 1.5).

Este proceso es llevado a cabo por espi-ceosomas, los cuales son complejos de ARN pequeño nuclear (ARNsn) y proteínas que reconocen sitios específicos de corte en las terminaciones 5' o 3' del ARNn. Proteínas derivadas del mismo gen son llamados isoformas de *splicing* (variantes de *splicing* o formas alternativas de *splicing*), y estos pueden permitir que se pueda utilizar el mismo gen para hacer proteínas específicas para ese tipo celular, por ejem-

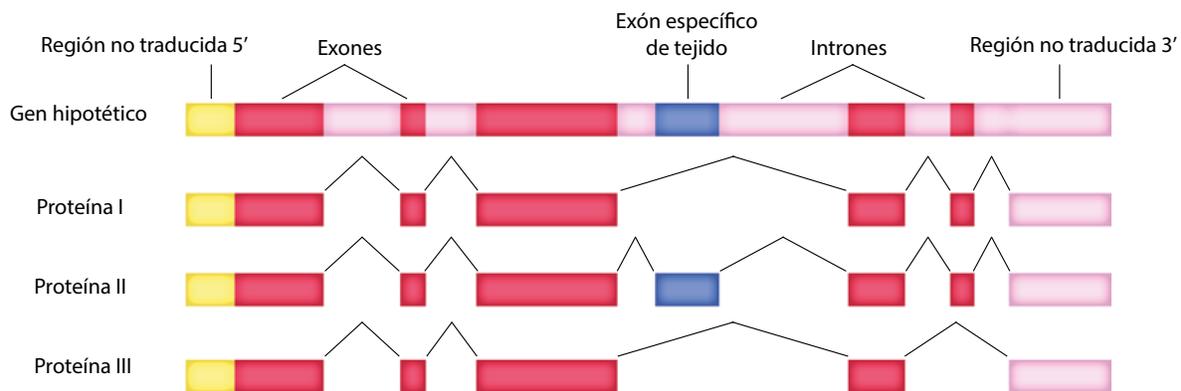


Fig 1.5.

Splicing alternativo. Esquema que explica el proceso de cómo a partir de un único gen se producen tres proteínas diferentes.

Fuente: adaptado de Sadler T, Langman J. *Langman embriología médica*. 13.ª ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2016.

plo, isoformas del gen *WT1* tienen funciones diferentes en gónadas versus desarrollo renal¹.

Una vez sintetizada la proteína puede haber modificaciones postraduccionales que pueden afectar su función. Por ejemplo, algunas proteínas tienen que ser fragmentadas para convertirse en activas, o puede que tengan que ser fosforiladas. Otras necesitan ser combinadas con otras proteínas, ser liberadas de sitios de almacenamiento o ser objetivo específico de regiones celulares. Para ejercer su función hay niveles de regulación para sintetizar y activar proteínas; adicionalmente, a pesar de que solamente existen 25 000 genes, el número potencial de proteínas que pueden ser sintetizadas es probablemente cerca de cinco veces el número de genes¹.

INDUCCIÓN MOLECULAR PARA LA FORMACIÓN DE ÓRGANOS

Los órganos son formados por interacciones entre células y tejidos. A menudo, un grupo de células o de tejidos hace que otro grupo de células o tejidos cambie su destino, proceso llamado inducción. En cada una de esas interacciones, un tipo celular o tejido es el inductor, el que produce una señal, y otro es el que responde a esa señal. La capacidad para responder a dicha señal es llamada competencia, y la competencia requiere activación del tejido que responde por un factor de competencia¹.

Muchas de las interacciones inductivas ocurren entre células epiteliales y mesenquimatosas y son conocidas como interacciones epitelio-mesenquimatosas. Células epiteliales se unen en tubos u hojas, mientras que las células mesenquimatosas son fibroblásticas en apariencia y dispersas en matrices extracelulares. Ejemplos de interacciones epitelio-mesenquimatosas: endodermo del intestino

y el mesénquima alrededor para producir los órganos derivados del intestino, que incluyen hígado (SHH, HOX)²¹, páncreas (SHH, PDX1)²¹; mesénquima de las extremidades con el ectodermo que le recubre (epitelio) para producir el crecimiento y diferenciación de las extremidades (TBX4, TBX5, FGF10), y el endodermo de la yema ureteral y el mesénquima del blastema metanéfrico para producir nefronas en el riñón (WT1)^{1, 22}.

Interacciones inductivas pueden también ocurrir entre dos tejidos epiteliales, tal es la inducción de los lentes por el epitelio de la copa óptica. Aunque una señal inicial procede del tejido inductor hacia el tejido inducido, el tejido inducido puede responder con una segunda molécula que induce al tejido en principio inductor a su diferenciación. Así, el diálogo entre los dos tejidos o tipos celulares es esencial para que la diferenciación continúe¹.

SEÑALIZACIÓN CELULAR

La señalización célula a célula es esencial para la inducción, para el diálogo entre las células inductoras y las que responden. Estas líneas de comunicación están establecidas por interacciones paracrinas, ya sea por proteínas sintetizadas por una célula que se difunde sobre distancias cortas para interactuar con otras células, o por interacciones yuxtacrinas que no incluyen proteínas difusibles. Las proteínas difusibles son las responsables de la señalización paracrina, son llamadas factores paracrinos o de crecimiento y factores de diferenciación (GDFs)¹.

Señalización paracrina

Los factores paracrinos actúan por vías de señalización de transducción, ya sea activando directamente una vía o bloqueando la actividad de un inhibidor de una vía (inhibidor

de un inhibidor, como en el caso de la señalización *hedgehog*). Las vías de transducción de señales incluyen una molécula señalizadora (el ligando) y el receptor. El receptor abarca la membrana celular y tiene un dominio extracelular (la región de unión al ligando), un dominio transmembrana, y un dominio citoplasmático¹ (ver Figura 1.6).

Cuando el ligando se une al receptor, induce un cambio conformacional en el receptor que activa su dominio citoplasmático. Usualmente, el resultado de esta activación es el de conferir actividad enzimática al receptor, y muy a menudo esta actividad es de cinasa, la cual puede fosforilar otras proteínas usando ATP como sustrato, y como resultado la fosforilación activa estas proteínas para fosforilar proteínas adicionales, de esta forma una cascada de interacciones de proteínas es establecida y finalmente activa un factor de transcripción que entonces activa o inhibe la expresión de genes¹.

Las vías son numerosas y complejas, y en algunos casos utilizan una proteína inhibidora de otra y como resultado se activa una tercera proteína, similar al caso de señalización *hedgehog*¹.

Señalización yuxtacrina

La señalización yuxtacrina también es mediada a través de señales de las vías de transducción, pero no necesita factores difusibles. Así, hay tres vías para que la señalización yuxtacrina ocurra¹ (ver Figura 1.7).

Una proteína en la superficie de una célula interactúa con un receptor en una célula adyacente en un proceso análogo a la señalización paracrina. La vía Notch representa un ejemplo de este tipo de señalización. La proteína del receptor Notch se extiende a través de la membrana celular y se une a células que tienen proteínas Delta, Serrate o Jagged en sus membranas celulares. La unión de una de

Paracrina

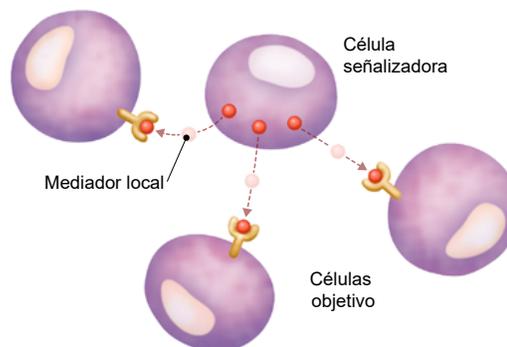


Fig. 1.6. Señalización paracrina.

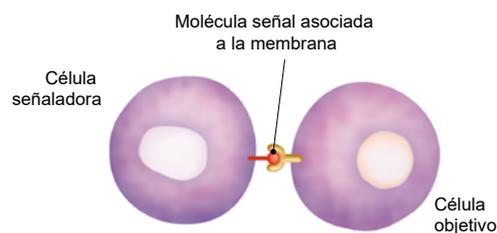


Fig 1.7. Señalización yuxtacrina.

estas proteínas al Notch causa cambios conformacionales en la proteína Notch, parte del lado citoplasmático de la membrana es separado. La porción separada entonces se une a un factor de transcripción para activar la expresión de genes. La señalización Notch es de especial importancia en la diferenciación neuronal, especificación de vasos sanguíneos y segmentación de somitas¹.

Ligandos en la matriz extracelular secretados por una célula interactúan con los receptores de células vecinas. La matriz extracelular es el medio molecular en el cual residen las células. Este medio posee moléculas grandes secretadas por células que incluyen colágeno,