

Parte Uno

Embriología general



Capítulo 1

Embriología: antiguas y nuevas fronteras y una introducción a la regulación y la señalización moleculares



RELEVANCIA CLÍNICA

Desde el estadio unicelular hasta el recién nacido transcurren 9 meses (véase fig. 1.1A,B). Un proceso de desarrollo que representa la asombrosa integración de un número cada vez mayor de fenómenos complejos. El estudio de estos fenómenos se denomina **embriología**, y el campo abarca investigaciones de factores moleculares, celulares y estructurales que contribuyen a la formación de un organismo. Estos estudios son importantes porque proporcionan el conocimiento esencial para la creación de estrategias en el cuidado de la salud con el propósito de obtener mejores resultados reproductivos. De este modo, nuestra comprensión cada vez mayor de la embriología ha llevado a nuevas técnicas de diagnóstico y tratamiento prenatales, a procedimientos terapéuticos para resolver los problemas de infertilidad y a mecanismos para impedir anomalías congénitas, la principal causa de mortalidad infantil. Estos progresos en los cuidados de la salud prenatal y reproductiva son importantes no solo porque mejoraron los resultados en los nacimientos sino también por sus efectos posnatales a largo plazo. En realidad, nuestra capacidad cognitiva y nuestras características conductuales son afectadas por las experiencias prenatales, y factores como una madre fumadora, la nutrición, el estrés, la diabetes, etc., tienen un papel en nuestra salud posnatal. Además, estas experiencias, en combinación con factores celulares y moleculares, determinan la posibilidad de desarrollar ciertas enfermedades del adulto, por ejemplo, cáncer y afecciones cardiovasculares. De tal manera, nuestro desarrollo prenatal presenta numerosas ramificaciones que

afectan la salud tanto a corto como a largo plazo, y hace que el estudio de la embriología y del desarrollo fetal sea un tema importante para todos los profesionales de la atención de la salud. Además, con la excepción de unas pocas especialidades, la gran mayoría de los médicos y de los trabajadores de la salud tendrán la oportunidad de interactuar con mujeres en edad fértil, y se genera de este modo la posibilidad de que ejerzan un impacto mayor en los resultados de esos procesos de desarrollo y sus secuelas.

BREVE HISTORIA DE LA EMBRIOLOGÍA

El proceso que transcurre desde el estadio unicelular y cursa el período de establecimiento de los primordios o esbozos de los órganos (las primeras 8 semanas del desarrollo humano) se denomina de **embriogénesis** (a veces denominado de **organogénesis**), y el que se extiende desde ese momento hasta el nacimiento se conoce como **período fetal**, etapa durante la cual continúa la diferenciación mientras que el feto crece y aumenta de peso. Los enfoques científicos para el estudio de la embriología han progresado a lo largo de varios siglos. No es sorprendente que los criterios anatómicos hayan dominado las investigaciones iniciales. Las observaciones se volvieron cada vez más precisas con el perfeccionamiento de los instrumentos ópticos y las técnicas de disección. Los estudios comparativos y evolutivos fueron parte de esta ecuación cuando los científicos efectuaron comparaciones entre especies y comenzaron a comprender la evolución de los fenómenos del desarrollo. También se investigaron los descen-

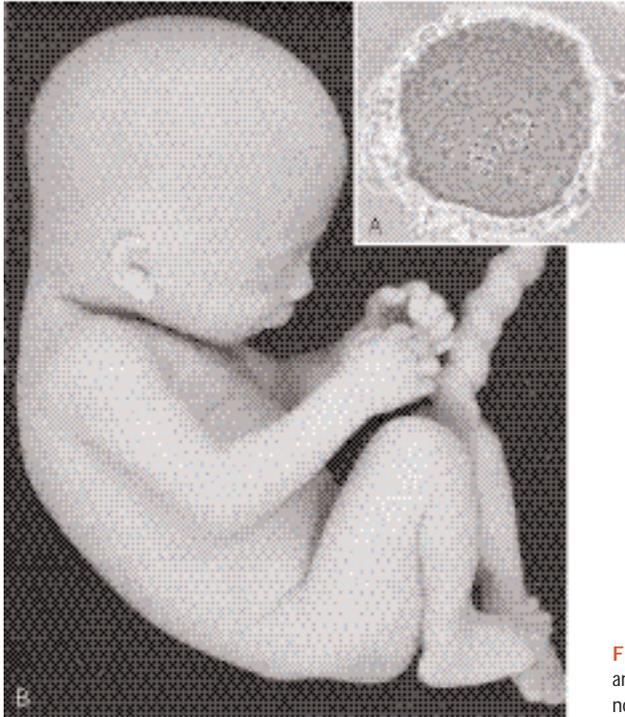


Figura 1.1 A. Célula huevo o cigoto inmediatamente antes de la fusión de los pronúcleos masculino y femenino. B. Feto de 7 meses de edad.

dientes con anomalías del desarrollo, y se compararon con organismos que presentaban patrones de desarrollo normal. El estudio de los orígenes embriológicos y las causas de estas anomalías del desarrollo se denominó **teratología**.

En el siglo XX floreció el campo de la embriología experimental. Se idearon numerosos experimentos para seguir a las células durante el desarrollo y determinar sus linajes. Estos estudios se basaron en observaciones de embriones transparentes de tunicados que contenían células pigmentadas que podían ser visualizadas con el microscopio. Luego se utilizaron colorantes vitales para teñir células vivas y seguir sus destinos. Más adelante, en la década de 1960, se emplearon las técnicas de marcación radiactiva y de radioautografía. En esa época también se concibió uno de los primeros marcadores genéticos con la creación de las quimeras pollo-codorniz. En este modelo, células de codorniz, que tienen un patrón único de distribución de su cromatina alrededor del nucléolo, fueron injertadas en embriones de pollo en estadios tempranos del desarrollo. Posteriormente, los embriones huésped se examinaron histológicamente y se determinaron los destinos de las células de la codorniz. Una variante de este enfoque fue el desarrollo de anticuerpos específicos para antígenos de células de codorniz que contribuyeron en gran medida a la identificación de estas células. El seguimiento del destino

celular con estas técnicas y otros procedimientos aportó una información valiosa acerca del origen de los diferentes órganos y tejidos.

Los experimentos de injertos también proporcionaron los primeros índices para comprender la señalización entre tejidos. Ejemplos de tales experimentos fueron los injertos de nódulo primitivo de su posición normal en el eje corporal a otro sitio, lo cual llevó a demostrar que esta estructura puede inducir un eje corporal secundario. En otro ejemplo en el que se emplearon esbozos de extremidades en desarrollo, se demostró que si una parte de un tejido del borde axial posterior de una extremidad era injertado en el borde anterior de la otra extremidad, los dedos sobre la extremidad huésped se duplicaban como imagen en espejo entre sí. Esta región señalizadora posterior fue denominada **zona de actividad polarizante (ZPA)**, y ahora se sabe que la molécula señalizadora es **sonic hedgehog**.

En esa época (1961), la ciencia de la teratología pasó a ocupar una posición destacada porque la talidomida se empleó como antiemético y sedante en las mujeres embarazadas. Infortunadamente, el fármaco causó anomalías congénitas, como ausencia de un miembro o de varios miembros (amelia) o ausencia en éstos de los huesos largos, caso en el cual solamente la mano o el pie estaba unido al torso (focomelia; fig. 1.2). Esta asociación entre el fármaco y la anomalía del desarrollo fue reconocida indepen-

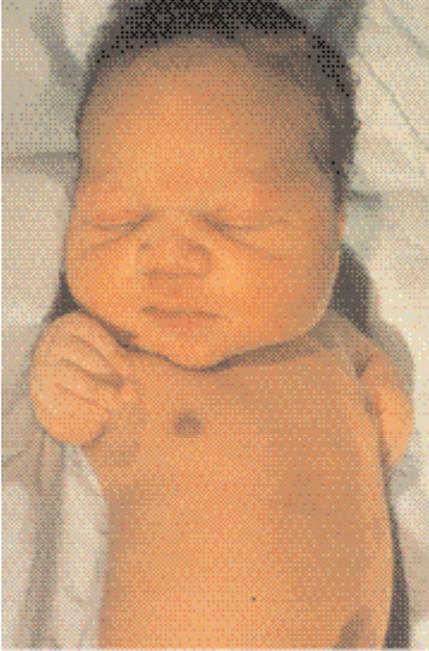


Figura 1.2 Niño con focomelia (ausencia de huesos largos en las extremidades) causada por la talidomida.

dientemente por dos clínicos, W. Lenz y W. McBride, quienes demostraron que el producto de la concepción era vulnerable a factores maternos que atravesaban la placenta. Rápidamente, numerosos modelos animales que demostraron una asociación entre factores ambientales, drogas y genes proporcionaron una mejor comprensión entre los procesos del desarrollo y el origen de las anomalías del desarrollo.

Actualmente, los estudios moleculares han sido incorporados a la lista de paradigmas experimentales utilizados para estudiar el desarrollo normal y anormal. Numerosos medios de identificación de células que utilizan genes marcadores, sondas fluorescentes y otras técnicas de marcación mejoraron nuestra capacidad para mapear el destino celular. Utilizando otras técnicas para alterar la expresión génica, como la inactivación génica dirigida (*knock-out*), la activación génica dirigida alterada (*knock-in*) y las tecnologías de antisentido, se crearon nuevos caminos para producir desarrollo anormal y permitir el estudio de la función de un único gen en tejidos específicos. De tal modo, el advenimiento de la biología molecular llevó al campo de la embriología al siguiente nivel, y a medida que se descifró el papel de determinados genes y su interacción con factores ambientales, ha progresado nuestra comprensión de los procesos de desarrollo normal y anormal.

INTRODUCCIÓN A LA REGULACIÓN Y SEÑALIZACIÓN MOLECULAR

La biología molecular ha abierto las puertas a nuevos caminos para el estudio de la embriología y mejorar el conocimiento del desarrollo normal y anormal. La secuenciación del genoma humano, junto con la creación de técnicas para investigar la regulación génica a muchos niveles de complejidad, ha llevado a la embriología al siguiente nivel. De este modo, desde el nivel anatómico hacia el bioquímico y el molecular, la historia de la embriología ha progresado, y cada capítulo perfeccionó nuestro conocimiento.

Hay aproximadamente 35 000 genes en el genoma humano, que representan apenas un tercio del número que había sido calculado antes de que se completara el Proyecto del Genoma Humano. Sin embargo, como existen varios niveles de regulación, el número de proteínas derivadas de estos genes se aproxima al número original de genes que había sido estimado. Lo que quedó desvirtuada es la hipótesis de un gen-una proteína. En efecto, mediante una variedad de mecanismos, un solo gen puede dar origen a muchas proteínas.

La expresión génica puede ser regulada en varios niveles: 1) pueden ser transcritos diferentes genes; 2) el DNA nuclear transcrito a partir de un gen puede ser procesado selectivamente para regular que los RNA alcancen el citoplasma y se conviertan en RNA mensajeros (mRNA); 3) los mRNA pueden ser traducidos selectivamente, y 4) las proteínas formadas a partir de mRNA pueden ser modificadas diferencialmente.

Transcripción génica

Los genes están contenidos en un complejo de DNA y proteínas (en su mayor parte histonas) denominado **cromatina**, cuya unidad básica de estructura es el **nucleosoma** (fig. 1.3). Cada nucleosoma está compuesto por un octámero de **proteínas histónicas** y por aproximadamente 140 pares de bases de DNA. Los nucleosomas se hallan reunidos en grupos por la unión del DNA presente entre los nucleosomas (**DNA conector**) con otras proteínas histónicas (histonas H1; fig. 1.3). Los nucleosomas mantienen al DNA estrechamente enrollado, de modo tal que no puede ser transcrito. En este estado inactivo, la cromatina aparece como pequeñas esferas de nucleosomas sobre un corde de DNA y es denominada **heterocromatina**.

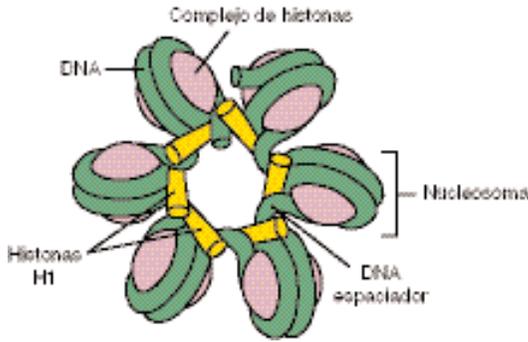


Figura 1.3 Dibujo en el cual se observan los nucleosomas que constituyen la unidad básica de la cromatina. Cada nucleosoma consiste en un octámero de proteínas histónicas y aproximadamente 140 pares de bases de DNA. Los nucleosomas están agrupados por un DNA espaciador y por otras proteínas histónicas.

Para que se produzca la transcripción, el DNA debe ser desenrollado. El estado desenrollado de la cromatina recibe el nombre de **euromatina**.

Los genes se localizan dentro de la cadena de DNA y contienen regiones que pueden ser traducidas a proteínas, los **exones**, y otras que están intercaladas entre los exones y que no son traducidas a proteínas (fig. 1.4), los **intrones**. Además de exones e intrones en un gen típico se halla: una **región del promotor** que une a la **RNA polimerasa** para el comienzo de la **transcripción**; un **sitio de comienzo de la transcripción**; un **sitio de comienzo de la traducción** para indicar el primer aminoácido en la proteína; un **codón de terminación de la traducción**, y una **región 3' sin traducir** portadora de una secuencia (el sitio de agregado del poli A) que ayuda a la estabilización del mRNA, le permite salir del núcleo y facilita su traducción en proteína (fig. 1.4). Por convención, las regiones 5' y 3' son especificadas en relación con el RNA

transcripto a partir del gen. Por lo tanto, el DNA es transcripto del extremo 5' hacia el 3', y la región del promotor precede al sitio de comienzo de la transcripción (fig. 1.4). La región del promotor, donde se une la RNA polimerasa, por lo general contiene la secuencia TATA, y este sitio se denomina **caja TATA** (fig. 1.4). Sin embargo, para unirse a este sitio la polimerasa requiere de proteínas adicionales denominadas **factores de transcripción** (fig. 1.5). Los factores de transcripción también tienen un **dominio de unión al DNA** específico además de un **dominio transactivador** que activa o inhibe la transcripción del gen a cuyo promotor o intensificador se ha unido. En combinación con otras proteínas, los factores de transcripción activan la expresión génica mediante el desenrollamiento del complejo DNA nucleosoma, por la liberación de la polimerasa de manera que puede transcribir el molde de DNA, y evitando que se formen nuevos nucleosomas.

Los **intensificadores** son elementos reguladores del DNA que activan el empleo de los promotores para controlar su eficiencia y la velocidad de la transcripción a partir del promotor. Los intensificadores pueden estar en cualquier sitio a lo largo de la cadena de DNA y no tienen que localizarse cerca de un promotor. Al igual que los promotores, los intensificadores unen factores de transcripción (a través del dominio transactivador del factor de transcripción) y son utilizados para regular el ritmo de expresión de un gen y su localización celular específica. Por ejemplo, intensificadores separados en un gen pueden ser utilizados para que el mismo gen sea expresado en diferentes tejidos. De este modo, el factor de transcripción PAX6, que participa en el desarrollo del páncreas, del ojo y del tubo neural, contiene tres intensifica-

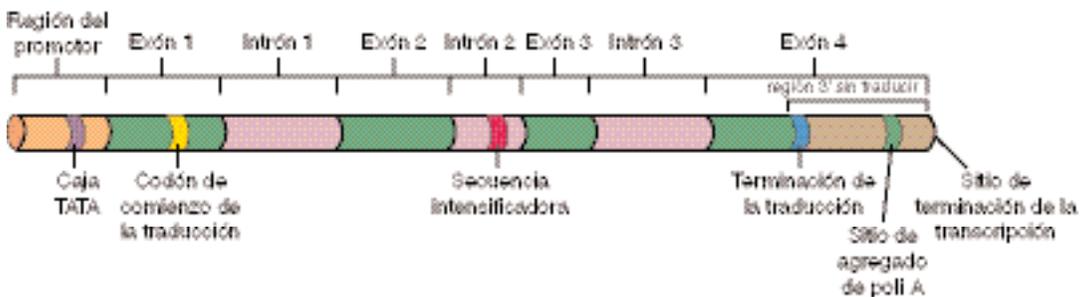


Figura 1.4 Dibujo de un gen "típico" que muestra la región del promotor que contiene la caja TATA; exones que contienen secuencias de DNA que son traducidas a proteínas; intrones; el sitio de comienzo de la transcripción; el sitio de comienzo de la traducción que indica el código para el primer aminoácido en la proteína; y la región 3' sin traducir que comprende el sitio de agregado de poli A que participa en la estabilización de mRNA y permite que la molécula pueda salir del núcleo y se lleve a cabo su traducción a proteína.

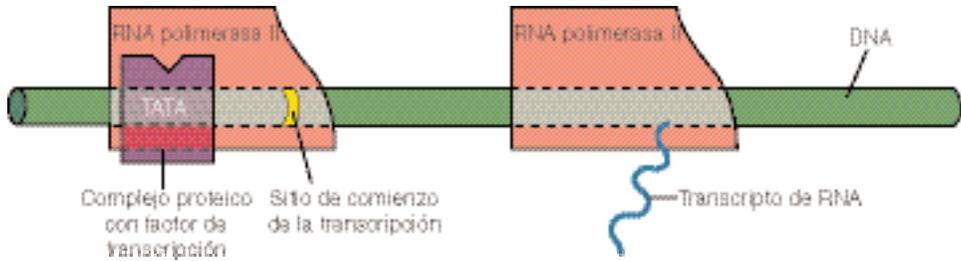


Figura 1.5 Esquema que muestra la unión de la RNA polimerasa II al sitio de la caja TATA de la región del promotor de un gen. Esta unión requiere de un complejo de proteínas y de una proteína adicional denominada factor de transcripción. Los factores de transcripción tienen su propio dominio de unión específico al DNA y funcionan regulando la expresión génica.

dores separados, cada uno de los cuales regula la expresión génica en el tejido correspondiente. Los intensificadores actúan alterando la cromatina que se expone al promotor o facilitando la unión de la RNA polimerasa. A veces los intensificadores pueden inhibir la transcripción y son denominados **silenciadores**. Este fenómeno permite que un factor de transcripción pueda activar a un gen mientras silencia a otro por la unión de diferentes intensificadores. De tal modo, los factores de transcripción tienen un dominio específico de unión al DNA, además de un dominio transactivador que se une a un promotor o intensificador y activa o inhibe al gen regulado por esos elementos.

Otros reguladores de la expresión génica

El transcrito inicial de un gen se denomina **RNA nuclear (nRNA)** o a veces RNA pre-mensajero. El nRNA es más largo que el mRNA porque contiene intrones que son eliminados a medida que el nRNA se dirige del núcleo al

citoplasma. En efecto, este proceso proporciona un medio para que las células produzcan diferentes proteínas a partir de un solo gen. Por ejemplo, mediante la eliminación de diferentes intrones, los exones son “empalmados” en diferentes patrones, proceso denominado **corte y empalme alternativo** (fig. 1.6). Éste es llevado a cabo por los **esplíceosomas**, complejos de **pequeños RNA nucleares (snRNA)** y de proteínas que reconocen los sitios de corte y empalme específicos en los extremos 5' o 3' del nRNA. Las proteínas derivadas de un mismo gen se llaman **isoformas alternativas** (o también **variantes alternativas** o **formas de corte y empalme alternativo**), y se crea de este modo la oportunidad de que diferentes células utilicen el mismo gen para producir proteínas específicas de este tipo celular. Por ejemplo, las isoformas del gen *WT1* tienen distintas funciones en el desarrollo gonadal y en el renal.

Incluso después de que una proteína es producida (traducida), pueden recibir **modificaciones postraduccionales** capaces de afectar su función. Por ejemplo, algunas proteínas tienen

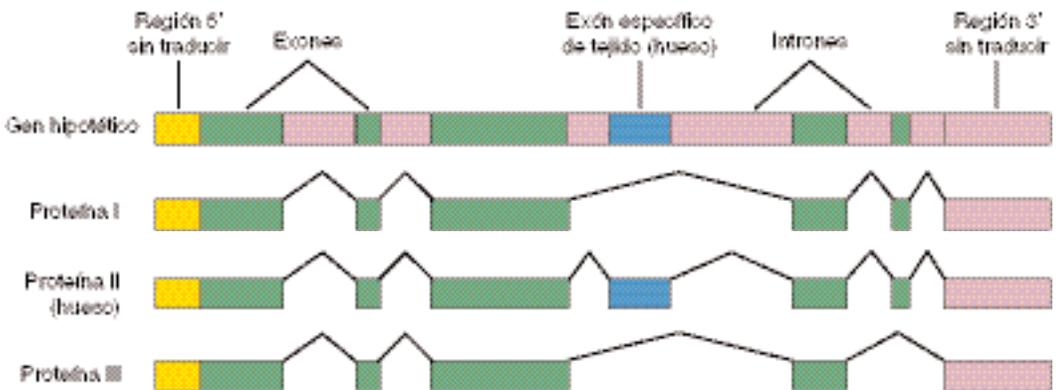


Figura 1.6 Esquema de un gen hipotético que representa el proceso de corte y empalme alternativo para formar diferentes proteínas a partir del mismo gen. Los esplíceosomas reconocen sitios específicos sobre el transcrito inicial de RNA nuclear de un gen. En relación con estos sitios, los diferentes intrones son “suprimidos” para crear más de una proteína a partir de un solo gen. Las proteínas que derivan del mismo gen se conocen como isoformas de corte y empalme alternativo.

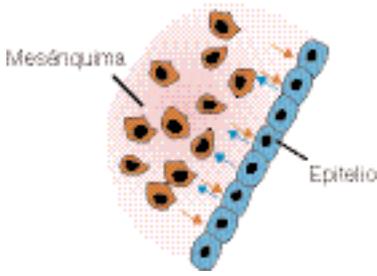


Figura 1.7 Dibujo que representa una interacción epitelio-mesenquimatosas. Después de la señal inicial a partir de un tejido, un segundo tejido es inducido para diferenciarse en una estructura específica. El primer tejido constituye el inductor, y el segundo tejido es el que tiene la capacidad de responder. Una vez que el proceso de inducción ha comenzado, se transmiten señales (*flechas*) en ambas direcciones para completar el proceso de diferenciación.

que ser escindidas para que se tornen activas o deben ser fosforiladas. Otras necesitan combinarse con otras proteínas o ser liberadas desde sitios en los que se encuentran secuestradas o ser dirigidas hacia regiones celulares específicas. De tal forma, hay muchos niveles reguladores para la síntesis y activación de una proteína, de modo que aun cuando existan solamente 35 000 genes, el número de proteínas que puede ser sintetizado es probablemente cercano a tres veces el número de genes.

Inducción y formación de órganos

Los órganos son formados por interacciones entre las células y los tejidos. Más frecuentemente, un grupo de células o tejidos hace que otro grupo cambie su destino, proceso denominado **inducción**. En cada una de tales interacciones, un tipo celular o tejido es el **inductor** que produce una señal, y otro es el que **responde** a la señal. La capacidad de responder a esta señal se denomina **competencia**, y la competencia requiere de la activación del tejido que responde por un **factor de competencia**. Se producen muchas interacciones inductivas entre células epiteliales y mesenquimatosas y son denominadas **interacciones epitelio-mesenquimatosas** (fig. 1.7). Las células epiteliales se unen entre sí formando tubos o láminas, mientras que las células mesenquimatosas son fibroblásticas en su aspecto y se dispersan en las matrices extracelulares (fig. 1.7). Son ejemplos de estas interacciones los siguientes: endodermo del tubo digestivo y mesénquima que lo rodea para producir órganos derivados del tubo digestivo, como el hígado y el páncreas; el mesénquima de la extremidad con el ectodermo suprayacente (epitelio) para que

tenga lugar y la diferenciación de la extremidad, y el endodermo del brote ureteral y el mesénquima del blastema metanéfrico para formar nefronas en el riñón. Se pueden producir interacciones inductivas entre dos tejidos epiteliales, como en la inducción del cristalino por el epitelio de la cúpula óptica. Aunque una señal inicial por el inductor al competente inicia el proceso inductivo, el **diálogo** entre los dos tejidos o tipos celulares es esencial para que la diferenciación continúe (fig. 1.7, *flechas*).

Señalización celular

La señalización entre las células es fundamental para la inducción, para otorgar competencia para responder y para el diálogo entre las células inductoras y las competentes. Las líneas de comunicación son establecidas por **interacciones paracrinas**, en las cuales las proteínas sintetizadas por una célula se difunden por cortas distancias para interactuar con otras células, o por **interacciones yuxtacrinas**, que no involucran proteínas difusibles. Las proteínas difusibles responsables de la **señalización paracrina** se denominan **factores paracrinicos** o **factores de crecimiento y diferenciación (GDF)**. Hay gran número de GDF, pero en general se agrupan en cuatro familias, y los miembros de estas familias son utilizados repetidamente para regular el desarrollo y la diferenciación de los sistemas de órganos. Además, estos mismos GDF regulan el desarrollo de los órganos en el reino animal desde la *Drosophila* hasta el ser humano. Los cuatro grupos de GDF incluyen a las familias del **factor de crecimiento fibroblástico (FGF)**, **WNT**, **hedgehog** y **factor de crecimiento transformador β** .

FGF

Se han identificado aproximadamente dos docenas de genes **FGF**, que pueden producir cientos de isoformas de proteínas mediante la alteración del corte y empalme alternativo de su RNA o de sus codones de iniciación. Las proteínas FGF elaboradas por estos genes activan a un grupo de **receptores de tirosina cinasa** denominados **receptores de factores de crecimiento fibroblástico (FGFR)**. A su vez, estos receptores activan varias vías de señalización. Los FGF son particularmente importantes para la angiogénesis, el crecimiento axónico y la diferenciación del mesodermo. Aunque hay redundancia en la familia, ya que los FGF pueden sustituirse entre sí, cada FGF puede ser responsable de acontecimientos específicos del desarrollo. Por ejemplo, FGF8 es importante para el desarrollo de las extremidades y de partes del cerebro.

Proteínas hedgehog

Hay tres genes hedgehog, *Desert*, *Indian* y *sonic hedgehog*. *Sonic hedgehog* participa en gran número de acontecimientos del desarrollo, como el establecimiento del patrón de la extremidad, la inducción y establecimiento del patrón del tubo neural, la diferenciación de los somitas, la regionalización del intestino y otros. El receptor para la familia hedgehog es **Patched**, que se une a la proteína **Smoothened**. La proteína Smoothened **transduce** la señal de hedgehog, pero es inhibida por Patched hasta que la proteína hedgehog se une a este receptor. Por lo tanto, el papel del factor paracrino hedgehog en este ejemplo es unirse a su receptor para eliminar la inhibición de un transductor que normalmente podría estar activo, no para activar directamente al transductor.

Proteínas WNT

Hay al menos 15 proteínas **WNT** diferentes que están involucradas en las vías de desarrollo. Sus receptores son miembros de proteínas **frizzled**. Las proteínas WNT intervienen en la regulación del establecimiento del patrón de la extremidad, el desarrollo del mesencéfalo y en algunos aspectos de la diferenciación de los somitas y urogenital, entre otras acciones.

La superfamilia TGF β

La superfamilia **TGF β** tiene cerca de 30 miembros y comprende al **factor de crecimiento**

transformador β , a las **proteínas morfogénicas del hueso**, a la **familia activina**, al **factor inhibidor de Müller (FIM)** y otras. Los miembros de TGF β son importantes para la formación de la matriz extracelular y para que se produzcan ramificaciones epiteliales en el desarrollo del pulmón, el riñón y la glándula salival. La familia BMP induce la formación de hueso y está ligada a la regulación de las divisiones celulares, la muerte celular (apoptosis) y la migración celular entre otras funciones.

Vías de transducción de la señal

Factores paracrinos

Los factores paracrinos actúan por medio de **vías de transducción de la señal** sea activando una vía directamente o bloqueando la actividad del inhibidor de una vía (inhibiendo un inhibidor, como es el caso de la señalización de hedgehog). La vía de transducción de la señal consiste en una **molécula de señalización** (el **ligando**) y un **receptor** (fig. 1.8). El receptor atraviesa la membrana celular y tiene un **dominio extracelular** (la **región de unión al ligando**), un **dominio transmembrana** y un **dominio citoplasmático**. Cuando un ligando se une a su receptor, induce un cambio conformacional en el receptor que activa su dominio citoplasmático. Generalmente, el resultado de la activación es otorgar actividad enzimática al receptor, y más a menu-

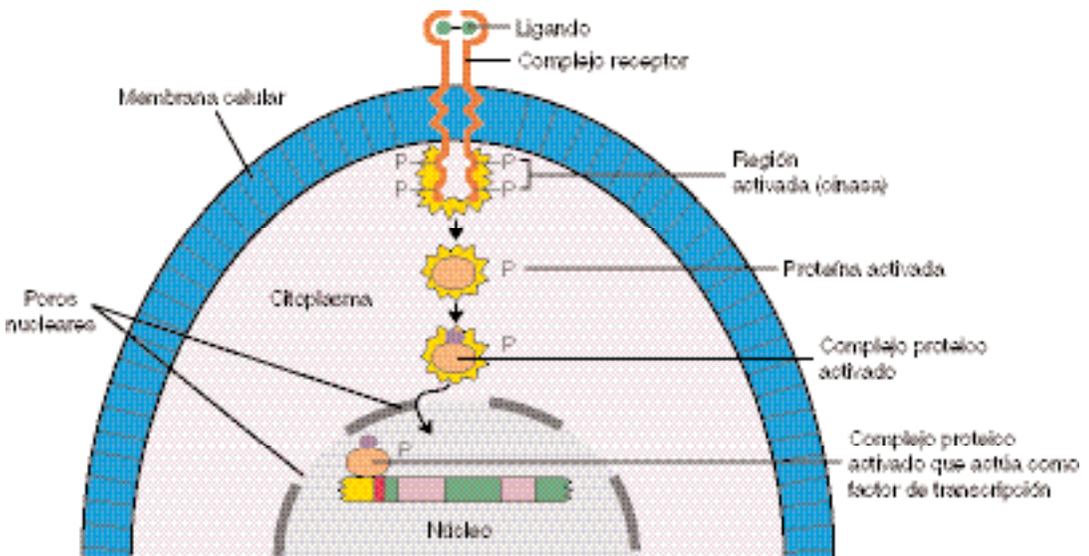


Figura 1.8 Esquema de una vía típica de transducción de la señal que consiste en un ligando y su receptor. La activación del receptor es conferida por la unión al ligando. Típicamente, la activación es enzimática y participa en ella una tirosina cinasa, aunque otras enzimas pueden ser empleadas. Finalmente, la actividad de la cinasa da como resultado una cascada de fosforilación de varias proteínas que activan a un factor de transcripción para regular la expresión génica.

do esta actividad es un **cinasa** que puede **fosforilar** a otras proteínas utilizando ATP como sustrato. A su vez, la fosforilación activa a esas proteínas para fosforilar proteínas adicionales, y de este modo se establece una cascada de interacciones de proteínas que finalmente activa a un **factor de transcripción**. El factor de transcripción luego activa o inhibe la expresión génica. Las vías son numerosas y complejas y en algunos casos están caracterizadas por una proteína que inhibe a otra, la cual por su parte activa a otra proteína (algo parecido a la situación con la señalización de hedgehog).

Señalización yuxtacrina

La **señalización yuxtacrina** también es mediada a través de una vía de transducción de la señal pero no involucra a factores difusibles. En su lugar, hay tres vías de señalización yuxtacrina: 1) Una proteína de la superficie celular interactúa con un receptor sobre una célula adyacente en un proceso análogo a la señalización paracrina (fig. 1.8). La **vía de Notch** representa un ejemplo de este tipo de señalización. La proteína receptora Notch se extiende a través de la membrana celular y se une a células que tienen a las proteínas **Delta**, **Serrate** o **Jagged** en sus membranas celulares. La unión de Notch a una de estas proteínas causa un cambio conformacional en la proteína Notch de modo que parte de ésta es cortada sobre el lado citoplasmático. La porción escindida se une después a un factor de transcripción para activar la expresión génica. La señalización de Notch es especialmente importante en la diferenciación neuronal, la especificación de los vasos sanguíneos y la segmentación de los somitas. 2) Los ligandos de la matriz extracelular secretados por una célula interactúan con sus receptores sobre las células vecinas. La matriz extracelular es el ambiente en el cual residen las células. Este ambiente consiste en grandes moléculas secretadas por las células, como **colágeno**, **proteoglicanos** (**condroitinsulfatos**, **ácido hialurónico**, etc.), y **glucoproteínas**, como **fibronectina** y **laminina**. Las moléculas citadas proporcionan un sustrato para las células sobre el cual pueden anclarse o migrar. Por ejemplo, la laminina y el colágeno tipo IV son componentes de la **lámina basal** para la unión de las células epiteliales, y las moléculas de fibronectina constituyen el andamiaje para la migración celular. Los receptores que unen moléculas extracelulares como fibronectina y laminina a las células son denominados **integrinas**. Estos receptores “integran” moléculas de la matriz con la **maquinaria del citoesqueleto** celular, por ej., los **microfilamen-**

tos de actina, y crean de tal manera la capacidad para migrar a lo largo del armazón de la matriz utilizando proteínas contráctiles como la **actina**. Además, las integrinas pueden inducir la expresión génica y regular la diferenciación como en el caso de los condrocitos que deben ser unidos a la matriz para formar cartílago. 3) Hay una transmisión directa de señales de una célula a otra mediante **uniones en hendidura** o **nexo**. Estas uniones representan canales entre las células a través de los cuales pueden pasar pequeñas moléculas e iones. Esta comunicación es importante en células estrechamente conectadas como el epitelio del tubo digestivo o el tubo neural porque permiten que las células actúen coordinadamente. Las uniones están constituidas por **proteínas conexas** que establecen un canal, y estos canales se hallan “conectados” entre células adyacentes.

Es importante observar que hay una gran redundancia en el proceso de transducción de la señal, de manera que la pérdida de función de una proteína de señalización mediante una mutación génica no se sigue necesariamente del desarrollo anormal o la muerte porque otros miembros de la familia génica pueden compensar la pérdida. Además, hay diálogo entre las vías, de forma que éstas pueden permanecer íntimamente conectadas. Estas conexiones proporcionan numerosos sitios adicionales para regular la señalización.

RESUMEN



Durante el siglo pasado, la embriología pasó de ser una ciencia basada en la observación a convertirse en una disciplina participante de los adelantos tecnológicos y moleculares. Conjuntamente, las observaciones y las técnicas modernas proporcionan una clara comprensión de los orígenes del desarrollo normal y anormal, y a su vez, sugieren caminos para evitar y tratar las anomalías del desarrollo. En este aspecto, el conocimiento de la función génica ha creado un enfoque totalmente nuevo del tema.

Hay aproximadamente 35 000 genes en el genoma humano, pero estos genes codifican para unas 100 000 proteínas. Los genes están contenidos en un complejo de DNA y proteínas denominado **cromatina**, cuya unidad básica estructural es el **nucleosoma**. La cromatina aparece estrechamente enrollada como esferas de nucleosomas a lo largo de una cuerda y se denomina **heterocromatina**. Para que se produzca la transcripción, el DNA debe ser desenrollado como **eucromatina**. Los genes se localizan den-

tro de las cuerdas de DNA y contienen regiones que pueden ser traducidas en proteínas, denominadas **exones**, y regiones no traducibles, denominadas **intrones**. Un gen típico contiene además una región promotora que se une a la RNA polimerasa para el comienzo de la transcripción; un **sitio de comienzo de la transcripción**, para indicar el primer aminoácido de la proteína; un **codón de terminación de la traducción**, y una **región 3' no traducida** que comprende una secuencia (el sitio de agregado de poli A) que ayuda a la estabilización del mRNA. La RNA polimerasa se une al promotor de esta región que generalmente contiene la secuencia TATA, la **caja TATA**. La unión requiere de proteínas adicionales denominadas **factores de transcripción**.

A partir de un solo gen se pueden producir diferentes proteínas por el proceso de **corte y empalme alternativo** que elimina los diferentes intrones utilizando los **espliceosomas**. Las proteínas originadas de esta forma se denominan **isoformas de corte y empalme alternativo** o **variantes de corte y empalme alternativo**. Además, las proteínas pueden ser alteradas mediante modificaciones postraduccionales, como la fosforilación o la fragmentación.

La **inducción** es un proceso por medio del cual un grupo de células o tejidos (el inductor) hace que otro grupo (el que **responde**) cambie su destino. La capacidad para responder se denomina **competencia** y debe ser conferida por un **factor de competencia**. Muchos fenómenos inductivos involucran **interacciones epitelio-mesenquimatosas**.

La señalización intercelular puede ser **paracrina**, y en ella intervienen **factores difusibles**,

o **yuxtacrina**, en la que participan diversos **factores no difusibles**. Las proteínas responsables de la señalización paracrina se denominan **factores paracrinos** o **factores de crecimiento y diferenciación (GDF)**. Hay cuatro familias de GDF: **los factores de crecimiento fibroblástico (FGF)**, **WNT**, **hedgehogs** y **los factores de crecimiento transformador β (TGFB β)**. Los factores yuxtacrinos pueden abarcar productos de la matriz extracelular, ligandos que se unen a la superficie celular y comunicación directa entre células.

Las **vías de transducción de la señal** consisten en una molécula de señalización (el **ligando**) y un **receptor**. El receptor generalmente atraviesa la membrana celular y es activado mediante la unión con su ligando específico. La activación está dada generalmente por la capacidad para fosforilar a otras proteínas, más frecuentemente a una **cinasa**. Esta activación establece una cascada de actividad enzimática entre proteínas que finalmente activa a un factor de transcripción para dar inicio a la expresión génica.

PROBLEMAS

1. *En condiciones normales, FGF y sus receptores (FGFR) son responsables del crecimiento del cráneo y del desarrollo de las suturas craneales. ¿Cómo podrían llegar a alterarse estas vías de señalización? ¿Es la señalización yuxtacrina o paracrina la que interviene en estas vías? ¿Puede pensar un modo por el cual la pérdida de expresión de un FGF no tendría de todas formas repercusiones en el sistema?*