

## **El desarrollo de las extremidades: una nueva visión genómica del desarrollo**

Fabio Salamanca Gómez\*

*Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México*

**E**n los países que han logrado controlar adecuadamente variables ambientales del tipo de las infecciones y de las complicaciones del parto, las malformaciones congénitas son la causa más frecuente de muerte del lactante. En nuestro medio, que afronta una transición epidemiológica bien conocida, se calcula que anualmente nacen más de trescientos mil niños con malformaciones congénitas y la prevalencia de los abortos, en los cuales hay causas genéticas bien reconocidas, es incluso mayor.

Desde el punto de vista etiológico, hay también factores ambientales, conocidos como agentes teratogénicos, que pueden inducir malformaciones congénitas principalmente en el periodo más sensible de la embriogénesis que corresponde al primer trimestre de la gestación. Estos agentes teratogénicos, pueden ser de naturaleza física, como las radiaciones; químicos, en los que se incluyen algunos agentes empleados en el armamentario terapéutico tales como los anticonvulsivantes o los anticoagulantes; y agentes biológicos, tales como virus de la rubéola, citomegalovirus, la toxoplasmosis, etcétera. También es importante reconocer como factores etiopatogénicos algunos síndromes metabólicos maternos como la diabetes gestacional, desafortunadamente frecuente en nuestro medio por falta de control prenatal adecuado.

Con esta gama de factores etiológicos de las malformaciones congénitas, éstas pueden aparecer en forma aislada o formar parte de algunos de los más de tres mil síndromes genéticos bien reconocidos que pueden corresponder a alteraciones del número o de la estructura cromosómica, o a mutaciones génicas que se transmiten con patrones de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X.

Desde el punto de vista funcional, el desarrollo puede definirse como el proceso mediante el cual el óvulo fecundado se transforma en un organismo maduro capaz de reproducirse. Una célula inicial, el cigoto se divide innumerables veces y es capaz de formar distintos tipos de células, tejidos y órganos que se organizan en un esquema corporal único de cada especie. Las instrucciones necesarias para este desarrollo normal están cifradas en el genoma de cada sujeto.

La biología del desarrollo se ha encargado de investigar cómo de una célula inicial pueden derivarse células y tejidos con funciones tan diferentes como las células cerebrales, las células de la retina, las del hígado o las del riñón.

Existen varios procesos implicados en el desarrollo del embrión tales como la determinación de los ejes, la formación de patrones y la organogénesis. La formación de patrones implica que las células diferenciadas se reacomodan para formar tejidos y órganos, y en este proceso participa la inducción que se explica como la influencia que un grupo de células tiene sobre otras en la organización y diferenciación de otro grupo de células. La determinación implica la definición de los ejes principales del organismo: ventral/dorsal, anterior/posterior, medial/lateral y derecho/izquierdo. La determinación de esta polaridad es una parte fundamental de este proceso. A medida que se determinan los ejes comienza la formación de los órganos y de las extremidades (organogénesis).

En este proceso participan numerosos genes que codifican para muchas proteínas diferentes, las cuales proporcionan las señales que permiten coordinar este maravilloso y preciso mecanismo del desarrollo embrionario. La mayor parte de genes que participan en este proceso y cuyas mutaciones producen malformaciones congénitas en el ser humano tienen que ver con la síntesis de factores de transcripción, entre los cuales algunos de los más importantes son: los genes HOX,<sup>1</sup> los genes PAX, los genes Sonic Hedgehog (SHH),<sup>2</sup> la familia de genes de factores de crecimiento,<sup>3</sup> la familia Wingless (WNT)<sup>4</sup> y la familia de factor de crecimiento transformante Beta (TGF-Beta).

El desarrollo de las extremidades es uno de los modelos de desarrollo mejor conocidos dado que la manipulación quirúrgica, la expresión ectópica de genes y la modificación dirigida de algunos de ellos en modelos animales ha permitido la identificación y caracterización de los genes que controlan el crecimiento y la formación de patrones de las extremidades.

Las extremidades de los vertebrados están constituidas por elementos derivados del mesodermo lateral (hueso, cartílago y tendones) y del mesodermo de las somitas

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Fabio Salamanca-Gómez. Apartado Postal 12-951, 03020 México D.F., México.

(músculos, nervios y vasos). La primera señal que inicia la inducción de las partes anterior y posterior surge del mesodermo intermedio y el gen *Fgf8*<sup>5</sup> es uno de los inductores principales del primordio de la extremidad, participan también los miembros de la familia *Wnt*, ya mencionados.

Investigaciones recientes en este campo han arrojado luz sobre los procesos de especificación y determinación en la organogénesis de las extremidades y han permitido establecer las redes de regulación que controlan la progresión ordenada de este patrón. Los principales estudios experimentales han sido realizados en embriones de pollo y en el ratón. En este último, mutaciones que implican pérdida de la función en los derivados del corazón y de la cresta neural alteran la activación de *Shh* en la formación de los primordios de las extremidades. La inactivación genética de *Gli3*<sup>6</sup> resulta en la presentación de polidactilias preaxiales.

En la identidad del desarrollo de los dígitos, la participación de las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP, por sus siglas en inglés) es fundamental ya que sus señales originadas en el mesénquima interdigital actúan directamente en los extremos distales de los primordios de los dedos.<sup>7</sup> La longitud y número de falanges derivados de estos primordios también son regulados por señales de los factores de crecimiento fibroblástico.

Es importante señalar que en este proceso participan también genes relacionados con la muerte celular programada o apoptosis, que si no funcionan en forma adecuada y ordenada originan numerosos síndromes de malformaciones congénitas que fenotípicamente se expresan por la presencia de sindactilias, entre éstos es importante señalar la relevancia de los síndromes de acrocéfalo-sindactilia, tal como el síndrome de Apert.

Estos recientes avances han permitido entender mucho mejor el procesos de organogénesis y, por lo mismo, la etiología de las malformaciones relacionadas con las extremidades en el humano. Se ha pasado del estudio aislado de

genes a un proceso integrativo en el cual las interrelaciones entre los factores de transcripción y las proteínas permite postular nuevos modelos de este patrón de desarrollo. En este sentido, los estudios del transcriptoma, de proteómica y de genómica ampliada,<sup>8</sup> permitirán entender cómo las células localizadas en los primordios de las extremidades integran su información y activan los genes determinantes de la posición y del destino de su diferenciación.

Por otra parte, además de un diagnóstico oportuno y de poder proporcionar un adecuado asesoramiento genético preventivo, el conocimiento más detallado de estas interrelaciones permitirá en el futuro cercano vislumbrar el desarrollo de medidas terapéuticas para estas malformaciones congénitas, relativamente comunes en el humano.

## Referencias

1. **Zakany J, Dubuole D.** The role of Hox genes during vertebrate limb development. *Curr Opin Genet Dev* 2007;17:359-366.
2. **Scherz P, McGlenn E, Nissim S, Tabin CJ.** Extended exposure to Sonic hedgehog is required for patterning the posterior digits of the vertebrate limb. *Dev Bio* 2007;308:343-354.
3. **Mariani AV, Ahn CP, Martin GR.** Genetic evidence that FGFs have an instructive role in limb proximal-distal patterning. *Nature* 2008;453:401-405.
4. **Ten Berge D, Brugmann SA, Helms JA, Nusse R.** Wnt and FGF signals interact to coordinate growth with cell fate specification during limb development. *Development* 2008;135:3247-3257.
5. **Lewandoski M, Sun X, Martin GR.** *Fgf8* signalling from the AER is essential for normal limb development. *Nature Genet* 2000;26:460-463.
6. **Litingtung Y, Dahn RD, Li Y, Fallon JF, Chiang C.** *Shh* and *Gli3* are dispensable for limb skeleton formation but regulate digit number and identity. *Nature* 2002;418:979-983.
7. **Zúñiga A, Haramis AP, McMahon AP, Zeller R.** Signal relay by BMP antagonism controls the SHH/FGF4 feedback loop in vertebrate limb buds. *Nature* 1999;401:598-602.
8. **Vokes SA, Ji H, Wong WH, McMahon AP.** A genome-scale analysis of the cis-regulatory circuitry underlying sonic hedgehog-mediated patterning of the mammalian limb. *Genes Dev* 2008;22:2651-2663.