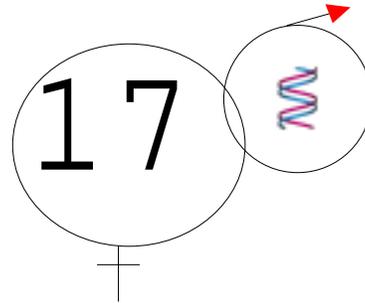


DEFECTOS CONGÉNITOS DE ORIGEN GENÉTICO Y AMBIENTAL

Araceli Lantigua Cruz



Se describe como un defecto congénito toda aquella anormalidad de estructura anatómica visible al examen clínico del recién nacido, o posterior al nacimiento, cuando se hace patente el defecto funcional de un órgano interno afectado anatómicamente, por ejemplo cardiopatías, defectos renales o del sistema excretor, defectos de las vías biliares, de las vías digestivas, etc.

Estos defectos pueden ocurrir de forma aislada, o como defectos congénitos múltiples, y la mayoría de las veces sus factores causales son interpretados como enfermedades genéticas o "taras familiares". Los padres de un bebé que nace con algún tipo de defecto congénito generalmente se preguntan: ¿Por qué a mi, si en nuestras familias no hay estos antecedentes? O cuando el defecto realmente es de origen hereditario y el neonatólogo los envía a consulta de genética, afirman casi con alegría ..."es la marca de la familia", sobre todo si el defecto procede por la vía paterna, y en estos casos le restan importancia al mismo, ya que se conoce en la familia la historia natural del defecto y tienen experiencia de cómo abordar por su cuenta el defecto, o si tienen mayor severidad, exigen la atención temprana que ya conocen resulta más efectiva para tratar el problema de su hijo lo más adecuadamente posible.

Por otra parte, como se analizó en el Capítulo 1, los defectos congénitos también aparecen por la acción de agentes ambientales a los que se expone la embarazada y que interfieren en el desarrollo normal del embrión.

Dos conclusiones pueden estar latentes en esta introducción:

No todos los defectos congénitos tienen una etiología genética, ni todas las enfermedades genéticas presentan defectos congénitos.

En este capítulo se abordarán los factores etiológicos que determinan la presencia de los defectos congénitos y esperamos que el lector aclare sus dudas en relación con este tema.

TIPOS DE DEFECTOS CONGÉNITOS

Teniendo en cuenta que las anomalías congénitas pueden tener un factor causal genético o ambiental, es preciso utilizar el término defecto al referirnos a los mismos mientras no se tenga conocimiento del factor causal que pudo originarlo.

Los defectos congénitos por su magnitud se distinguen como mayores y menores. Los primeros, relativos a los defectos que tienen un compromiso funcional importante para la vida del individuo, tienen consecuencias médicas, estéticas, requieren de atención temprana, algunas veces de urgencia y por tanto tienen también repercusión social. Tienen una frecuencia del 2 al 3 % de los recién nacidos (Figura 17.1).



Figura 17. 1. A: Defecto congénito mayor. B: Defecto congénito menor. C: Signo dismórfico.

Los denominados defectos menores son defectos estructurales relativamente frecuentes, que denotan un crecimiento desproporcionado de una parte anatómica, que no tienen un significado relevante en la atención médica y que tampoco tienen un significado especial a nivel social. Son defectos que tienen más bien un significado predictivo sobre el origen prenatal de un estado patológico específico, como por ejemplo el retraso mental. Estas anomalías menores se sobrelapan con pequeñas anomalías descritas como signos dismórficos, se presentan con una frecuencia aproximada del 15%.

También se ha observado que en recién nacidos con ausencia de signos dismórficos, la frecuencia de defectos congénitos mayores es menor al 1%, mientras que cuando hay un solo signo dismórfico, la probabilidad de un defecto mayor es del 3%. Cuando hay dos defectos menores el riesgo de que se presente un defecto mayor es del 10% y cuando hay tres o más defectos menores la frecuencia de un defecto mayor se eleva al 20%, por lo que el examen y detección de defectos menores o signos dismórficos, es importante para el diagnóstico o detección de defectos mayores estructurales o funcionales, sobre todo de órganos internos que no pueden ser detectados fácilmente por la simple observación.

DEFECTOS CONGÉNITOS Y MORFOGÉNESIS

Los defectos congénitos, en sentido general, ocurren durante la morfogénesis, en el periodo embrionario, desde la tercera semana hasta la octava semana con prolongación hasta la semana 12 del desarrollo, ya que hay estructuras como el cerebro, los dientes, los genitales, los órganos de la audición y de la visión, y los pliegues de flexión de las manos y pies, que se extienden más allá de las ocho semanas.

Hay al menos cuatro tipos de problemas o patogénesis que afectan la morfogénesis generando los defectos congénitos (Figura 17.2), ellos son:

1. La pobre formación de un tejido debido a defectos genéticos propiamente dichos y que ya han sido estudiados, pero en los cuales la anomalía genética afecta a genes involucrados en el desarrollo. Son a estos tipos de defectos congénitos, a los que se les denomina *malformación*.
2. Efecto de fuerzas inusuales sobre los tejidos genéticamente bien formados, a estos defectos congénitos se les denomina *deformidad*.
3. Ruptura de tejidos y red de vasos sanguíneos genéticamente bien formados y que se conocen como *disrupción*.
4. Un cuarto tipo de problema de la morfogénesis se conoce como *displasia* y se refiere a la organización anormal de las células de un tejido. Las displasias tienen un origen genético.



Figura 17.2 A: Disrupción. B: Deformidad. C: Malformación. D: Displasia

En ocasiones hay solapamiento entre estos tipos de defectos, que están en correspondencia con el momento del desarrollo embrionario en el que hacen su aparición. Cuando esto ocurre en estadios muy tempranos del desarrollo, es difícil su determinación y quedan en la mayoría de las veces, enfocados como malformaciones, sobre todo cuando no hay evidencia alguna de deformidades o interrupciones.

MECANISMOS MOLECULARES Y CELULARES DEL DESARROLLO EMBRIONARIO

Cuando se produce la fecundación, comienza un nuevo ciclo celular en el que se enfrentan los cromosomas y genes homólogos de los 23 cromosomas que contienen los pronúcleos masculinos y femeninos. Durante las primeras divisiones mitóticas del cigoto, el ciclo celular se distingue por presentar solamente las fases de síntesis y división celular.

Cuando las células comienzan a diferenciarse, de nuevo en el ciclo celular se evidencian sus cuatro fases y esto está en correspondencia con la producción de ARNm de la expresión de proteínas, a partir de los genes del nuevo genoma.

Esto nos permite reflexionar sobre el origen materno de las proteínas utilizadas en G1, S, y G2, y probablemente en la totalidad de las primeras divisiones mitóticas del periodo de segmentación. Los ARNm para la síntesis de estas proteínas provienen exclusivamente de genes maternos, como ocurre en la *Drosophila melanogaster*, o sea de las células maternas de origen folicular que rodean al óvulo o corona radiante que permanecen hasta la formación del blastocisto rodeando a esta estructura.

Recordemos además que el genoma mitocondrial es transmitido solamente por la vía materna.

Existen genes de la polaridad que pertenecen al genoma de la madre, que tienen la información que establece la polaridad céfalocaudal, dorsoventral, mediolateral y que definen lateralidad derecha e izquierda del cuerpo. Esto se ha observado en el modelo corporal de la *Drosophila melanogaster* y se supone pudiera ser similar en el humano.

Ahora bien, a partir del cigoto ocurren un número de eventos, todos regulados y programados genéticamente, que se describen tanto en la embriología descriptiva como en la embriología experimental, esta última ya cuenta con muchos avances que explican desde el punto de vista celular y molecular, los cambios que se describen en la primera.

Eventos moleculares

Los genes involucrados en todos los mecanismos celulares son en su mayoría factores de transcripción, que tienen una función específica en el desarrollo embrionario.

Estos factores de transcripción, se clasifican, atendiendo a su especificidad sobre genes o tejidos, como inespecíficos (porque actúan sobre gran variedad de genes) y específicos de tejidos, por su acción sobre genes específicos que van a determinar el destino de un tejido determinado.

Estos factores de transcripción de genes involucrados en el desarrollo funcionan al unirse al promotor del gen en cuestión, cambiando la estructura del ADN, que contiene el gen, de modo tal, que se inicia la transcripción del mensaje en el ARN m y posteriormente, la proteína que será la estructura molecular que regula la realización de un proceso celular específico.

Las secuencias de ADN con funciones de promotores se encuentran adyacentes al ADN con funciones codificantes, o muy cerca de estas regiones, pero las secuencias de ADN con funciones de potencializadores o amplificadores de los promotores, son segmentos del ADN, que pueden estar físicamente muy lejos del gen y que como su nombre lo indica, modifican la acción del promotor como se esquematiza en la Figura 17.3.

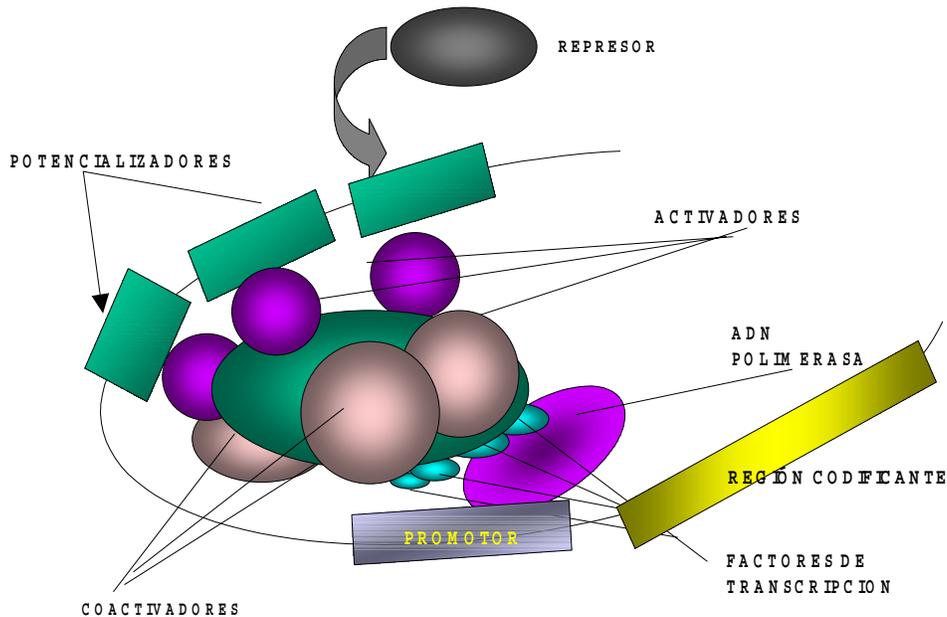


Figura 17.3. Grupos de proteínas que se unen para activar, inhibir o potencializar la acción de los genes involucrados en el desarrollo.

Los factores de transcripción en un papel regulador también pueden inhibir la expresión del gen. Estos factores de transcripción son estructuras proteicas que generalmente requieren de la acción de otras proteínas con funciones de activadores y de coactivadores, y que son reguladas por la acción de proteínas represoras (Figura 17.3). Todas estas proteínas están codificadas por genes que funcionan durante el desarrollo embrionario.

Como el proceso del desarrollo embrionario requiere de la acción simultánea de muchos genes, se estima que existen genes rectores, regulados por factores de transcripción maestros, similares a los directores de una gran orquesta sinfónica, que dirigen a uno o a grupos de genes de forma simultánea, pero siguiendo un afinado cronograma de activación y de inactivación, y al propio tiempo de retroalimentación, ya que los factores de transcripciones también se encuentran regulados genéticamente.

El esquema que representa la figura 17.3, da una idea de lo complicado de este proceso molecular y de cómo el plegamiento de la molécula de ADN permite que estructuras de ADN, con funciones de potencializadores y que se encuentran muy alejadas de una región codificante de un gen y de su promotor, se acerquen con la acción conjunta de proteínas específicas, para cada estructura génica que requiera ser expresada o inhibida en un momento determinado.

Se describen diferentes estructuras de las proteínas que actúan como factores de transcripción, tres de ellas se mencionan a continuación.

1. Helice-giro-hélice. Formada por 2 pequeñas cadenas de aminoácidos en forma de hélice, una que reconoce al promotor y a la otra que mantiene a la hélice lectora en la posición correcta.
2. Cremallera de leucima. La leucima se repite en las cadenas que se alinean a modo de una cremallera, que se abre al reconocimiento de la secuencia de ADN promotor.
3. En dedos de zinc. Esta proteína se estructura alrededor de átomos de zinc, de modo tal que se producen prolongaciones que semejan dedos, y de esta forma se mantienen estables y reconocen secuencias de ADN que corresponden a promotores de genes específicos.

Además de los factores de transcripción, existen otros mecanismos de control de la expresión genética que corresponden con patrones de metilación del ADN y que están en relación con el fenómeno explicado en el Capítulo 10, y que recibe el nombre de *impronta genómica*. La tasa de metilación de bases de citosina, varía (aumenta o disminuye), a lo largo del desarrollo embrionario, regulando la expresión de los genes en estado diploide o haploide.

Otro mecanismo de regulación de la expresión génica, está relacionado con la condensación que experimenta la molécula de ADN al formar la cromatina y enrollarse de forma más compacta, con las proteínas histonas, propias del empaquetamiento del ADN.

La condensación del ADN o heterocromatina, en la que la compactación de los genes no permite la función de grupos de genes adyacentes, y la eucromatina, en la que la molécula de ADN está más desenrollada y permite la función de genes específicos con sus potencializadores y promotores.

Estos mecanismos moleculares mantienen un lenguaje genético, que se traduce en los cambios de diferenciación, movimientos celulares y comunicaciones celulares. Una vez que una célula se diferencia, mantiene en las clones que derivan de ella, el mismo esquema de expresión de los genes que tuvo lugar en la primera célula, es decir hay un registro de pasos que queda como una "memoria celular".

Eventos celulares

Existen un número de eventos celulares importantes en el desarrollo embrionario:

- Crecimiento (basado fundamentalmente en mitosis).
- Diferenciación celular (basado en mecanismos bioquímicos, moleculares y celulares).
- Motilidad celular (fenómeno de migración celular).
- Muerte celular programada (fenómeno que permite el modelado de órganos, eliminando estructuras embrionarias transitorias).

Finalmente, el fenómeno de inducción embrionaria permite el destino de determinados grupos celulares y se encuentra subordinado a los fenómenos celulares anteriores.

Crecimiento

El crecimiento del embrión es un aspecto que comienza con las primeras divisiones celulares aún no diferenciada.

Se supone que el cuerpo humano adulto, está compuesto por unos diez billones (10) de células.

El incremento numérico se relaciona con el índice de divisiones mitóticas y el control de la velocidad con que este fenómeno se produce está también regulado, de forma similar a como lo hacen los factores de transcripción de genes, pero en este caso son proteínas específicas que regulan el ciclo celular incluyendo por supuesto la mitosis. Dentro de este grupo proteico se encuentran dos tipos fundamentales de proteínas:

- Las ciclinas.
- Las proteínas quinasas dependientes de ciclinas. (Proteínas del ciclo de división celular Cdk).

Se han aislado un gran número de proteínas denominadas factores de crecimiento que tienen funciones en el crecimiento y la diferenciación celular, entre ellas:

- El factor de crecimiento neuronal (NGF).
(crecimiento de axones).
- El factor de crecimiento epidérmico (EGF).
- El factor de crecimiento de insulina I (IGF-I).
- Los factores de crecimiento fibroblástico (FGF).
- Los factores de crecimiento eritroyetria (EPO).

Las hormonas también actúan sobre el crecimiento:

- La hormona del crecimiento.
- La lactógeno placentaria.

La especialización de cada célula, finalmente, regula los mecanismos de diferenciación, división, destino, crecimiento e inducción embrionaria.

Motilidad o migración celular

La motilidad celular es un mecanismo por el cual muchas de las estructuras corporales se distribuyen y ordenan.

Hay estructuras orgánicas cuyas células se originan en distintos puntos del embrión y tienen un destino específico por lo que están obligadas a migrar. Se reconocen dos mecanismos biológicos para que ocurra este fenómeno: el reconocimiento y la adhesividad celular.

Generalmente en la embriogénesis las células migran en grupos.

Las células que tienen estas características se desplazan siguiendo itinerarios predefinidos para cada variedad de células. No se detienen antes ni después de los lugares de su destino y si esto no ocurriera así, se originarían defectos que se conocen con el nombre de heterotopias de tejidos, que cuando ocurren en células del sistema nervioso pueden tener severas consecuencias.

La migración celular entonces no ocurre sin rumbo, sino regulada genéticamente. La fibronectina es una proteína extracelular que se conoce que marca su camino y el colágeno parece ser una proteína extracelular que marca hasta donde debe migrar la célula.

Las células que migran cambian su estructura citoplásmica en su lado frontal, donde aparecen invaginaciones anchas y aplanadas como láminas, que reciben el nombre de lamelipodios, en la formación de estas curiosas estructuras están involucradas proteínas del citoesqueleto. De cada una de estas estructuras pronto aparecen otras en forma de púas como finos pseudópodos, denominados micropúas que en su interior poseen filamentos de actina agrupados en manojos; estas micropúas se adhieren a las zonas marcadas por la fibronectina y se contraen avanzando de este modo hasta sitios específicos, por reconocimiento de las moléculas de proteínas, hasta su destino. Le siguen en propiedad, la adhesividad, determinada por glicoproteínas denominadas moléculas de adhesión celular o CAM (células de adhesión molecular). Estas proteínas desaparecen en cuanto las células comienzan a migrar y reaparecen al llegar a su punto de destino, donde se ensamblan con otras células para formar el tejido determinado.

Otro fenómeno ocurre con las conexiones entre las células nerviosas y de éstas con las células musculares. Las neuronas más que migrar hacen crecer sus axones, permaneciendo en su sitio los cuerpos celulares. Para ello, en el extremo distal de los axones que tomarán contacto, entre ellos o con la fibra muscular, se desarrolla una estructura a la que se le denomina como de crecimiento, muy parecida a los lamelipodios de la célula migratoria, pero en lugar de micropúas son prolongaciones más largas denominadas filipodios.

Muerte celular programada o apoptosis

La muerte celular esta programada en el desarrollo embrionario. Permite la aparición de orificios, la formación de tubos, se eliminan células, estructuras vasculares transitorias. A este tipo de muerte celular se le conoce con el nombre de *apoptosis*.

La apoptosis ocurre durante toda la vida.

Las células en apoptosis, sufren cambios hasta convertirse en fragmentos de derivados nucleares y organoides citoplasmáticos que quedan incluidos en vesículas, que finalmente son fagocitadas por macrófagos y células vecinas que producen su degradación final.

Algunos ejemplos de etapas del desarrollo embrionario que requieren de apoptosis son: la gastrulación, la desaparición del piso de la notocorda, la desaparición de la membrana buco faríngea, la desaparición de las membranas interdigitales, entre otros muchos procesos de la formación de órganos específicos.

Inducción embrionaria

La inducción es un mecanismo regido jerárquicamente desde el punto de vista genético. Es un fenómeno en cascada, donde el destino de una región embrionaria depende de recibir una señal extracelular de una segunda región generalmente adyacente. Por definición, la primera región debe ser competente para responder a las señales de la segunda región, hay situaciones en las que unos tejidos son inductores en tanto que otros son inducidos, lo que explica que el que debe recibir la señal de inducción ha de estar preparado para responder a la señal en cuestión o sea ser competentes y reaccionar a las funciones ordenadas. La competencia abarca un periodo de tiempo muy preciso esto significa que si se producen asincronías de tiempo, la influencia de la señal de inducción sería nula y en consecuencia no se produce el desarrollo de las estructuras esperadas.

La notocorda ejerce inducción sobre el ectodermo que se comporta como competente, pero que a su vez no tiene acción inductiva sobre el endodermo ni sobre el mesodermo.

Los fenómenos inductivos suelen producirse en cadena;

Región A → región b que se transforma en B → región c que se transforma en C → Región d que se transforma en D

La notocorda induce al ectodermo para formar el tejido nervioso, este origina la vesícula óptica que a su vez induce al ectodermo supradyacente para que se desarrolle el cristalino, que junto con la propia vesícula óptica, induce al mesodermo circundante a que se forme la coroides y la esclerótica. Una región inducida pasa a ser inductora.

El fenómeno de inducción comienza al formarse el embrión trilaminar, cuando se establecen relaciones de vecindad entre los tejidos.

Las hormonas también ejercen inducción entre tejidos distantes, la formación de los genitales externos son un ejemplo de ello.

CONTROL GENÉTICO DEL DESARROLLO

Como hemos visto son muchos los genes que están involucrados en el desarrollo corporal y que tienen su acción durante la etapa de morfogénesis. El control genético del desarrollo de cada parte corporal, se conoce por los experimentos realizados en la *Drosófila melanogaster* y en vertebrados, aves y mamíferos como el ratón. La presencia en el humano, de las proteínas que regulan cada parte corporal de las encontradas en estas especies, son evidencias de la existencia de homología en el control genético de su

embriogénesis, por lo que se han incorporado los mismos nombres asignados a los genes de las especies donde fueron descritos por primera vez, a los genes humanos comprometidos en el desarrollo.

La complejidad de los nombres y de la acción de cada gen o grupos de genes, hace difícil la comprensión de este tema para el estudiante.

Con el objetivo de organizar metodológicamente su estudio, se les incluye una versión resumida del estado actual del tema.

Genes de segmentación

¿Qué son genes de segmentación?

Son genes cuyas proteínas se expresan dando lugar a estructuras anatómicas particulares de acuerdo con su posición corporal.

Se han identificado tres grupos de genes de segmentación:

- . Genes gap que funcionan determinando segmentos embrionarios adyacentes a la estructura en formación. Las mutaciones de estos genes se expresan por el defecto, pérdida o delección de la región anatómica correspondiente.
- . Genes de la regla de los pares, que funcionan en la determinación de segmentos alternos a la estructura en formación. Sus mutaciones producen anomalías de la formación de los segmentos involucrados.
- . Genes de polaridad de segmentos¹, que determinan porciones de cada segmento. Sus mutaciones producen anomalías anatómicas de los mismos.

Los genes de la polaridad de segmentos, producen morfógenos conocidos como hedgehog y wingless, cuyas estructuras génicas se conservan a lo largo de la evolución. En mamíferos se han identificado genes homólogos al hedgehog denominados *Sonic hedgehog*, *Desert hedgehog* y también homólogos al *wingless*.

El *Sonic hedgehog* (SHH) funciona en el desarrollo del tubo neural y sus mutaciones pueden originar holoprosencefalia.

¹ No confundir con los genes de la polaridad de origen materno y que tienen la acción de definir las regiones céfalo-caudal, ventrolaterales izquierda y derecha y dorso ventral, en etapas muy tempranas del desarrollo del cigoto.

Sus nombres se deben a los estudios realizados por sus mutaciones en la *Drosophila* y se ha incorporado su denominación, a los vertebrados incluyendo al hombre, en la medida en que se ha comprobado su homología con ellos.

Genes homeóticos

¿Qué son los genes homeóticos?

Son genes del desarrollo corporal que identifican los diferentes segmentos corporales. Contienen en su estructura génica, una secuencia de de 180 pb (pares de bases) bases del ADN conservada, equivalente a decir que presentan en sus proteínas, 60 aminoácidos (aa) casi idénticos en su secuencia en diferentes especies. A esta característica se le denomina homeobox (HOX).

Este grupo de genes están involucrados en el control del desarrollo espacial, como ocurre con los HOX D, en la determinación del hueso y el lugar que éste va a ocupar, en el desarrollo de las extremidades.

Los HOX se expresan sintetizando proteínas que tienen función de factores de transcripción y que especifican el destino celular y establecen su eje regional.

La tabla 17.1 describe los grupos de genes homeóticos en el humano, el número de genes de cada grupo, su denominación en números arábigos y su localización cromosómica.

Tabla 17.1. Homeobox en el humano.

GRUPO	No. De GENES	DENOMINACION	CROMOSOMA
HOX A	11	1-7, 9-11, 13	7p
HOX B	9	1-9	17q
HOX C	9	4-6, 5-13	12q
HOX D	9	1, 3, 4, 8-13	2q

Cajas pareadas (PAX)

Otros tipos de genes con secuencias de ADN conservadas son: cajas pareadas (paired box. PAX). Tienen 130 aa conservados en sus proteínas, se conocen.

como PAX (PAX 3 y PAX 6). Mutaciones de estos genes en el humano producen el síndrome Waardenburg y el defecto ocular aniridia (falta de iris).

Genes con caja HMG (Grupo de Alta Movilidad o High Movility Group)

Estos genes tienen una secuencia conservada de 79 aa, que se conoce con el nombre HMG. A este grupo de genes corresponden los genes SOX cuyas proteínas son reguladoras de la transcripción y se expresan durante la embriogénesis. En el humano se ha detectado una mutación del SOX9 que se encuentra localizado en el cromosoma 17, que causa una enfermedad genética ósea denominada displasia campomélica (defectos óseos y de genitales).

El gen SOX9 se expresa en la cadena de genes que están relacionados con la diferenciación de la gónada primitiva. En embriones cromosómicamente XY, activan la transcripción del gen SRY que funciona diferenciando la gónada primitiva en testículo.

Genes T

Estos genes comparten una secuencia homóloga denominada caja T o T-box. Se les denomina TBX y están relacionados con la formación del mesodermo y la diferenciación de la notocorda.

Algunos están en el mismo cromosoma muy cerca unos de otros formando grupos (clusters). Uno de estos grupos se encuentra en el cromosoma humano número 12, (genes TBX3 y TBX5).

Mutaciones del gen TBX5 causan el síndrome Holt-Oram (que se caracteriza por defectos de formación de las extremidades superiores y cardiopatía congénita, conocido también como síndrome corazón manos).

Factores de transcripción en dedos de zinc

Estos genes producen proteínas que forman estructuras espaciales involucrando a moléculas de zinc. Los más conocidos en el humano son denominados GL13 y WT1. Mutaciones del gen GL13 causan en el humano un defecto congénito conocido como céfalopolisindactilia, en tanto que las mutaciones de WT1 pueden producir nefrocarcinoma.

Genes de transducción de señales

Estos genes producen proteínas que se encuentran en el exterior de las células y que son del tipo de los factores de crecimiento. Funcionan como transductores de señales hacia al interior de las células, regulando el crecimiento y la diferenciación celular.

Las mutaciones de estos genes, además de producir alteraciones del desarrollo pueden dar lugar a distintos tipos de cánceres.

El protooncogen RET situado en 10q11.2, produce una proteína del tipo de las tirosinas quinasas. Sus mutaciones que lo transforman en oncogen, producen cáncer del tiroides, otras mutaciones mantienen la estructura de protooncogen pero afectan el desarrollo embrionario como es el caso de la enfermedad Hirschprung (fracaso de la migración de las células que darán origen a las células ganglionares de la mucosa y plexo mesentérico del intestino grueso. (El niño afectado presenta distensión abdominal y obstrucción intestinal).

Receptores de factores de crecimiento fibroblástico

Los receptores de factores de crecimiento fibroblástico (FGFR), son genes que producen proteínas que se caracterizan por presentar un segmento extracelular que se relaciona con los factores de crecimiento fibroblástico específicos, un segmento intramembrana citoplasmática y un segmento intracitoplasmático. Los cambios conformacionales de esta proteína, activan a otras proteínas intracelulares, que a su vez pueden transmitir la señal hasta el ADN nuclear determinando con esto una respuesta de función celular. Los genes FGFR que se describen en el humano son FGFR1, FGFR2 y FGFR3. Mutaciones del gen FGFR3 dan lugar a síndromes óseos dentro de los que se encuentra la baja talla denominada Acondroplasia.

DESARROLLO EMBRIONARIO DE LAS EXTREMIDADES

El desarrollo embrionario de las extremidades es un buen ejemplo para ilustrar lo hasta aquí expuesto. Desde el punto de vista genético, esta parte del desarrollo humano ha tenido un avance importante en los últimos años, debido a la identificación de varias familias de genes involucradas en el desarrollo embrionario general, que han sido detectadas en su mayoría, en el ratón, con homólogos secuenciales de los genes del desarrollo identificados en la mosca *Drosófila*. También en el humano se han detectado genes con

homología de estas familias cuyas mutaciones se expresan en malformaciones aisladas o en síndromes con alteraciones congénitas múltiples.

Los resultados experimentales de la participación de muchos de estos genes en el desarrollo de la extremidades de animales, como las aves y el ratón, han permitido la comprensión de la jerarquía de sus funciones, extrapolando los modelos de mecanismos moleculares al desarrollo embrionario del humano y en particular al desarrollo de las extremidades.

Aspectos esquemáticos generales, para el estudio del desarrollo del esqueleto

Recordar algunas definiciones del desarrollo embrionario como:

Origen del mesenquima:

- Ectodermo.
- Mesodermo.

Origen de los epitelios:

- Ectodermo.
- Mesodermo.
- Endodermo.



Embrilogía descriptiva de las extremidades

Los brotes de las extremidades superiores hacen su aparición en el día 24, de la cuarta semana del desarrollo, a nivel de las somitas cervicales C5 a C8. Cuatro días después, (día 28) aparece el brote de las extremidades inferiores, a nivel de las somitas lumbares L3 a L5.

Estos brotes surgen por el engrosamiento y formación de una masa de mesénquima nuclear, procedente del mesodermo lateral correspondiente, esta masa celular mesenquimatososa se encuentra cubierta por ectodermo, en el cual se desarrollan cambios con actividad celular inductiva.

Para el día 33, se pueden distinguir en las extremidades superiores las placas de las manos, antebrazos y hombros, mientras que en las extremidades inferiores solo se distinguen los brotes en forma de aletas.

El día 37, en la placa de las manos se distingue la placa digital que dará origen a los dedos y se observa un incremento en la longitud de las extremidades. En las inferiores se comienzan a distinguir los muslos, las piernas y la placa del pie.

Para el día 38, en las extremidades superiores, se hacen visibles los rayos digitales y el engrosamiento radial de la placa digital. Ya para estos días comienza a ocurrir la apoptosis que hará posible la independencia de los dedos. En las extremidades inferiores se observa un incremento de longitud y se evidencia perfectamente la placa de los pies.

Ya en el día 44, en la placa digital, se observan escotaduras entre los rayos de los dedos, el codo es obvio, mientras que en las extremidades inferiores se evidencian los rayos digitales, pero aun no se individualizan.

Alrededor del día 47, las extremidades superiores se han alargado, se evidencia perfectamente sus partes anatómicas, incluyendo el progreso de la individualización de los dedos, se mantiene el antebrazo en flexión horizontal. Los dedos de los pies (artejos), aun no se encuentran individualizados.

En el día 52 se aprecia encorvamiento de las extremidades superiores, ya los dedos están libres y en sus yemas se aprecian engrosamientos o "pads" táctiles donde se formarán las huellas digitales. Las manos están ligeramente flexionadas en sus muñecas y se proyectan hacia la línea media corporal, frente a la eminencia cardíaca, pero los dedos de ambas manos no se tocan aun. Por su parte, las extremidades inferiores han crecido, y los pies se aproximan a la línea media y ya comienzan a individualizarse los artejos.

En el día 56 tanto las extremidades superiores como las inferiores están definitivamente formadas. Las manos entrelazan los dedos en la línea media y los pies se también se tocan en la línea media.

Origen embrionario de los tejidos y estructuras componentes de las extremidades

- Huesos y cartílagos articulares, tendones cápsulas articulares, ligamentos y vasos sanguíneos, proceden del mesodermo lateral.
- Músculos extensores y flexores, de los miotomas diferenciados de las somitas cervicales y lumbares, que llegan al brote de las extremidades por migración.
- Melanocitos y células Schwann del ectomesénquima de las crestas neurales, en tanto que los nervios son prolongaciones de las neuronas medulares de origen ectodérmico.

Bases moleculares del patrón de formación del esqueleto apendicular

¿Qué es un patrón de formación?

La organización espacial de la diferenciación de células y de tejidos que tienen lugar en el proceso de la morfogénesis de los órganos y finalmente del cuerpo como un todo.

Patrón de formación de las extremidades:

En los brotes de las extremidades, una célula puede "conocer" su posición con respecto a tres ejes (Figura 17.4):

- Eje longitudinal: Hombro-brazo-antebrazo-muñeca-mano.
Cadera-muslo-pierna-tobillo-pie.
- Eje cráneo caudal: Orientación del primer dígito (craneal) y del quinto dígito (caudal).
- Eje dorsoventral: Extensión (dorsal); flexión (ventral).

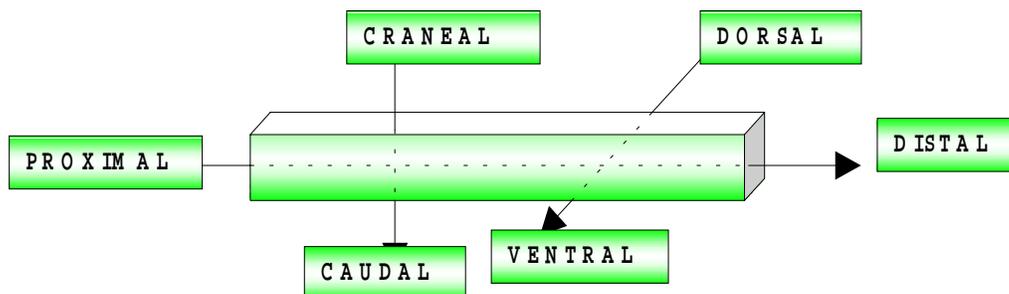


Figura 17.4. Esquema del patrón de formación de las extremidades con sus tres ejes.

La condensación mesodérmica nuclear, adquiere capacidad de formación de extremidades, en respuesta a señales mediadas por el factor de crecimiento de insulina I (IGF-I) y por la insulina.

Este fenómeno molecular determina la aparición de una organización celular de inducción en la región apical del ectodermo, que cubre al brote y que recibe el nombre de cresta ectodérmica apical (AER). Por otra parte, se forman los factores de crecimiento fibroblástico (FGFs), en especial el FGF-8, sintetizado en estas propias células en vía de diferenciación y que definen subgrupos celulares, que se hacen competentes para formar una región denominada zona de actividad de polarización (ZPA) de las extremidades superiores e inferiores respectivamente, cuya función es la de definir la orientación céfalo-caudal.

A su vez AER produce nuevos FGFs tales como los FGF1, FGF2, FGF 4 y FGF 8, que tienen dos funciones : mantener el crecimiento y establecer el eje próximo-distal.

Las funciones de cada uno de los FGFs y de sus receptores, está comenzando a comprenderse.

Otros productos proteicos involucrados son los genes HOX (9 al 13) del grupo D.

El HOX D 13, tiene su acción en manos y dedos (metacarpos y falanges), pero a su vez los metacarpianos y la falanges solo se forman normalmente si, además, están presentes las proteínas de los genes HOX D12 , 11, 10 y 9. En la formación de la fila distal de los huesos del carpo atuan los productos proteicos de los genes HOX 9 al 12, el cúbito, el radio y la fila proximal del carpo se forman bajo la acción de los productos proteicos de los genes HOX D 11, 10 y 9, el húmero por las proteínas de los genes HOX D 10 y 9 y finalmente la escápula se forma por la acción de la proteína expresada por el gen HOX D 9.

Experimentos relacionados con la formación del eje cráneo-caudal o céfalo-caudal han evidenciado que éste se determina por la acción de morfógenos, entre los que se encuentra el ácido retinóico (vitamina A). Estos morfógenos difunden para formar un gradiente que determinará la posición de cada dígito. Una alta concentración de morfógeno, induciría la formación del quinto dedo y la disminución gradual de concentración, los dedos cuarto, tercero, segundo y primero, es decir una dirección de gradientes de mayor a menor en el sentido caudal-cefálico.

El desarrollo óseo comienza en el día 33 por un mesénquima precursor, a partir del cual comienza a ocurrir la condricificación, unos días más tarde (el día 40 del desarrollo) ya comienza la osteogénesis propiamente dicha.

ETIOLOGÍA AMBIENTAL DE DEFECTOS CONGENITOS

La cantidad de procesos moleculares y celulares, su organización y regulación temporal, puede verse alterada por la acción de agentes extraños, que pueden producir reacciones celulares inusuales o gradientes de sustancias, que pueden modificar la acción específica de morfógenos y como consecuencia, provocar defectos de diferentes grados de severidad en el desarrollo embrionario, aun cuando la estructura y función del genoma recién formado, se encuentre intacto, como para lograr una anatomía y función bioquímica y fisiológica normal en el recién nacido.

Estas sustancias o agentes extraños, pueden tener diferentes acciones y cuando actúan en el periodo comprendido entre la fecundación y la segunda semana (preimplantación) de la gestación, pueden ocurrir dos opciones: eliminación del cigoto antes de que la mujer incluso advierta su embarazo, o un grado de afectación celular tal, que conlleve a la pérdida de células que comienzan a producirse a partir de los primeros periodos post fecundación (segmentación), en cuyo caso, generalmente no tiene lugar ningún efecto. En este periodo la pérdida de algunas células no tiene implicaciones en el futuro desarrollo embrionario, ya que aun no hay una diferenciación celular específica.

Entre la tercera y octava semanas del desarrollo, e incluso para algunos órganos hasta la semana 12, en que se completa la organogénesis, la acción de agentes extraños o sustancias en este periodo de la gestación, pueden interferir con los procesos celulares de proliferación, crecimiento migración o apoptosis, modificando sustancialmente los procesos de inducción y diferenciación. Las anomalías generadas serán defectos congénitos mayores y menores dando lugar en ocasiones a defectos congénitos múltiples.

En periodos más tardíos, de la semana 12 al final de la gestación, estos agentes o sustancias extrañas, pueden hacer diana en tejidos que se encuentran madurando, pero ya no se observan defectos congénitos mayores sino más bien crecimientos desproporcionados de partes fetales y en consecuencia, se pueden observar signos dismórficos o defectos menores, sin embargo algunos órganos y en especial el sistema nervioso central (SNC), pueden resultar dañados funcionalmente.

También estas sustancias o agentes extraños afectan en sentido general, el funcionamiento placentario y como resultado se produce un crecimiento intrauterino retardado.

Cuando estas sustancias producen anomalías en la formación de órganos y sistemas reciben el nombre de teratógenos y en sentido general, prácticamente todos los agentes teratógenos producen retraso del crecimiento intrauterino.

Lo hasta aquí expuesto, explica el por qué defectos como:

- . la infertilidad o los abortos espontáneos,

- . los defectos de morfogénesis,
- . las deficiencias del crecimiento prenatal,
- . las alteraciones funcionales del SNC
- . e incluso la muerte fetal,

se refieren como indicadores generales de teratogenicidad.

El efecto de un agente que tiene acciones desfavorables como teratógeno, se expresa en un amplio espectro que se debe a:

1. La dosis del agente y el tiempo de exposición al mismo,
2. Las semanas de gestación en el momento de la exposición,
3. La susceptibilidad de la madre y del producto al agente debido a variaciones genéticas y metabólicas,
4. Interacción con otros factores ambientales.

Teniendo en cuenta el origen de un teratógeno, podríamos clasificarlos en agentes *exógenos* que llegan a la madre en su relación con el ambiente externo y al producto a través de ésta, y en *endógenos*, atendiendo al funcionamiento anormal de las condiciones endocrinometabólicas maternas afectando concentraciones de metabolitos específicos, que llegan al producto en concentraciones inusuales a través de la función placentaria y que, como en el caso de los agentes de origen exógeno, pueden interferir en el proceso de embriofetogénesis.

Agentes teratógenos exógenos

Los agentes teratógenos con estas características se clasifican atendiendo a su naturaleza en:

- Biológicos.
- Químicos.
- Físicos.

Biológicos: Son agentes infecciosos que atacan al producto embriofetal en el útero, provoca inflamación de tejidos en diferentes grados de desarrollo y ocasiona en muchas ocasiones, muerte celular no programada, la patogénesis de la mayoría de sus efectos, si no todos se deben a disrupción de los tejidos formados en el momento de su aparición.

Estos agentes incluyen:

- *Virus* y dentro de este grupo los más frecuentes son el virus de la rubéola, el citomegalovirus, poliovirus, herpes simples, varicela zoster, SIDA, entre otros muchos.
Los efectos de estos agentes son muy similares: microcefalia calcificaciones cerebrales, convulsiones, déficit auditivo y visual (diversos grados de afectación ocular), prematuridad, crecimiento intrauterino retardado.
- *Bacterias*, en este grupo la sífilis, micoplasma, listeriosis, etc.
- *Parásitos*, Aunque se conocen varios parásitos que cruzan la barrera placentaria solamente se conoce que infecte al feto el toxoplasma, que produce síntomas similares a los que ocasionan los agentes virales, en especial coriorretinitis.

Químicos. Los agentes químicos son un grupo importante de sustancias con efecto teratogénico pero para su análisis pueden agruparse en tres clases:

- *Químicos ambientales*, en los que se destacan aquellos que contaminan el ambiente como los componentes mercuriales, pesticidas.
- *Las drogas no prescriptivas*, como el consumo de alcohol, tabaco y otras drogas como la cocaína, mariguana, opiáceos y fármacos comunes, no prescriptos como los salicilatos, la talidomida, etc.
- *Drogas prescriptas*, como agentes anticancerígenos, anticoagulantes, antibióticos aminoglicósidos (estreptomicina, gentamicina), anticonvulsivantes como trimetadiona, fenoteína, barbitúricos, entre los más importantes, el ácido retinoico, entre otros muchos.

Los agentes químicos interfieren la acción de procesos moleculares impidiendo el desarrollo de los mecanismos celulares ya explicados.

Físicos. Las radiaciones ionizantes son el ejemplo más conocido. Los estudios realizados al exponer animales a altos niveles de radiaciones de este tipo, han sugerido que solamente dosis de energía tan altas como 200 rads tiene la capacidad de producir crecimiento intrauterino retardado, daños del SNC incluyendo microcefalia, y defectos oculares.. El periodo de mayor sensibilidad está alrededor de la segunda y quinta semanas después de la concepción. Los altos niveles de radiaciones se presentan en tratamientos específicos, no así para exámenes radiológicos incluso del tipo de las pielografías renales, sin embargo todo tipo de estudio que implique radiaciones debe evitarse durante el embarazo o al menos analizarse riesgo contra beneficio. Por otra parte, las radiaciones ionizantes, además del riesgo como teratógenos tienen riesgos como agentes mutagénicos y cancerígenos.

El otro agente físico que puede tener acción como teratógeno es el calor. Las altas temperaturas afectan el desarrollo del SNC tales como defectos de migración y de cierre

del tubo neural. Los baños de sauna, los trabajos en los que la mujer embarazada tenga que exponerse a altas temperaturas muchas horas al día, o incluso eventos febriles (temperaturas superiores a 1.5 grados por encima de la temperatura habitual) son factores de riesgo.

Los teratógenos caracterizados como tales, cuando actúan en el primer trimestre de la gestación, ocasionan defectos múltiples específicos que permiten ser reconocidos por su expresión desde el punto de vista médico como síndromes tales como fetal por rubéola, por alcoholismo, por efectos del calor etc.

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA AL EFECTO DE TERATÓGENOS

Como este es un aspecto que explica el alto grado de expresividad variable de los defectos ocasionados por teratógenos, que es difícil de comprender, exponemos un ejemplo que ilustra el mismo y además integra los conocimientos anteriores con el tema en cuestión.

Las sorderas en el humano son una condición que tienen en su etiología factores genéticos y ambientales. Para su estudio se clasifican en sorderas sindrómicas, para referirse a los síndromes conocidos que cursan con ese defecto auditivo y no sindrómicas, para referirse a los tipos que no presentan otros defectos anatómicos o funcionales asociados. Los factores genéticos en estas últimas pueden deberse a la expresión de simples mutaciones y estas a su vez, afectar tanto al genoma nuclear como al mitocondrial. Existe un tipo de sordera en la que se ha encontrado una mutación en el genoma mitocondrial de tipo homoplásmico (A1555G). Las personas que solamente tienen esta mutación no presentan sordera, pero si una predisposición a padecer ototoxicidad por la acción de aminoglicósidos. Una mujer embarazada que presente esta mutación la va a transmitir a su descendencia la mutación al 100% de sus hijos, con sus mitocondrias, como corresponde a este tipo de herencia y por supuesto, tanto ella como su feto serán susceptibles a la acción ototóxica de antibióticos con estas características.

CONDICIONES ENDOCRINOMETABÓLICAS MATERNAS ANORMALES

El ejemplo más ilustrativo, aunque no el único, es la diabetes insulina dependiente, que es causa de pérdida de embarazos o de malformaciones que involucran preferencialmente a las extremidades. También, la diabetes materna determina anormalidades en el crecimiento y desarrollo fetal que, cuando es por sobrecrecimiento origina, cuando menos, el riesgo de que al nacer se observen en el recién nacido, defectos del tipo de las deformidades.

Otro ejemplo lo constituyen defectos metabólicos maternos, como la fenilcetonuria. Se manifiesta en madres que fueron tratadas en su infancia con dietas carentes de fenilalanina y que ya de adultas dejaron el tratamiento. Como ellas siempre presentan niveles plasmáticos muy altos de fenilalanina, estas concentraciones tan altas pasan al producto y actúan como teratógenos. El efecto es un desarrollo anormal del SNC, evidenciado por microcefalia y retraso mental.

DEFECTOS CONGÉNITOS DE LAS EXTREMIDADES

La etiología de los defectos congénitos de las extremidades como para cualquier otro tipo de defecto congénito, puede ser genética o ambiental (teratógenos). Los defectos genéticos a su vez, pueden ser monogénicos, cromosómicos o multifactoriales, mientras los ambientales pueden ser por el efecto teratogénico de medicamentos (como la talidomida), drogas, físicos como el calor y biológicos por inflamación de células o tejidos en fase de diferenciación.

También, hay que tener en cuenta defectos congénitos uterinos maternos que impidan el movimiento fetal y esto determine compromiso sanguíneo, que afecte el desarrollo de los vasos sanguíneos transitorios para la formación de una parte de la extremidad, o como elemento disruptivo por disminución del flujo sanguíneo, comprometiendo el riego sanguíneo de una parte de la extremidad atrapada mecánicamente por el defecto uterino en cuestión.

Se ha propuesto una clasificación atendiendo al tipo de defecto:

- . Defectos por reducción de extremidades, como la amelia y las meromelias, las oligodactilias.
- . Defectos por duplicación, que da lugar a las polidactilias.
- . Defectos por deficiencia de muerte celular programada, como las sindactilias.
- . Defectos que originan gigantismos parciales de las extremidades, o de partes de ellas.
- . Defectos que originan acortamiento simétricos de las cuatro extremidades, como las displasias óseas.

Algunas anomalías del desarrollo que pueden producir estos defectos:

- . Detención del desarrollo (falla en los componentes)
- . Fallas en la diferenciación de componentes primordiales.
- . Duplicación de componentes.
- . Sobrecrecimiento.
- . Hipoplasia (poco desarrollo).

- Anormalidades de la apoptosis celular.
- Defectos focales (por disrupción).
- Anormalidades generales del esqueleto por displasias, como ocurren en la osteogénesis imperfecta y otros trastornos genéticos que afectan el desarrollo óseo incluyendo errores congénitos del metabolismo de tipo lisosomal.

DEFECTOS CONGÉNITOS DEBIDOS A FUERZAS MECÁNICAS

El término deformación indica moldeado anormal de una parte anatómica, determinada por fuerzas mecánicas inusuales.

La deformidad se reconoce por pérdida de la simetría de la alineación, posición anormal o configuración distorsionada, cuando ocurre después de la organogénesis, no presenta defecto tisular subyacente. Los tejidos genéticamente anormales, sin embargo, son más susceptibles a deformación.

Cuando las deformidades ocurren en etapas fetales del tercer trimestre, son usualmente reversibles y la magnitud del defecto ocasionado dependerá de la intensidad de la fuerza y del tiempo en que ésta se mantuvo.

Generalmente las deformidades se producen por fuerzas extrínsecas sobre el feto como:

- Presión por gemelar.
- Presión por anomalías uterinas.
- Compresión por disminución del líquido amniótico.

Existen también factores intrínsecos que no corresponden analizar en este material como anormalidades neurológicas o renales.

DEFECTOS CONGÉNITOS DEBIDO A DISRUPCIONES

Este fenómeno de *disrupción* es el resultado de un proceso disruptivo que altera estructuras ya formadas. Se describen un amplio rango de alteraciones de este tipo, que en sentido general abarcan: alteraciones de forma y configuración, división de partes usualmente no divididas, fusión de partes usualmente no fusionadas y pérdidas de partes previamente presentes.

Las causas de disrupciones son usualmente ambientales y pueden dar lugar a pérdida, genéticamente programada, de suplemento sanguíneo.

Los agentes disruptivos incluyen estrés mecánico severo y se agrupan en:

- Bandas amnióticas.
- Infecciones virales intrauterinas.
- Isquemia de cualquier causa.

RESUMEN

Los mecanismos celulares de proliferación celular, migración, diferenciación, muerte celular programada y el fenómeno de inducción embrionaria, están regulados por genes que ocupan determinada jerarquía en el desarrollo. Mutaciones de esos genes pueden ocasionar defectos congénitos de diversa magnitud y complejidad. Muchos de ellos actúan de forma combinada a través de sus proteínas, en zonas reguladoras que activan, inhiben o potencializan la acción de genes específicos. Un defecto de la función de esas proteínas por mutaciones de regiones codificantes, zonas de empalme de intrones, promotores o de su regulación en el momento apropiado, pueden ocasionar malformaciones. La no competencia de una región del embrión a la acción inductora de una segunda región puede ocasionar fallas en la formación de una parte del embrión, que finalmente se expresa por un defecto congénito. Mutaciones simples, aberraciones cromosómicas no balanceadas o defectos poligénicos o multifactoriales, pueden ser la etiología genética de malformaciones específicas. Similares consecuencias pueden tener lugar cuando un factor ambiental de procedencia materna exógena, o por anomalías del sistema endocrinometabólico materno o endógenas, hace diana en zonas embrionarias impidiendo, por ejemplo, la competencia de una región del embrión a la inducción de otra región embrionaria, o compitiendo con algunas de las proteínas involucradas en la activación o inhibición de un proceso jerarquizado por genes, cuya función es normal, o también ocasionar la disrupción de tejidos o regiones vasculares por la acción de teratógenos, como las radiaciones o el calor excesivo y prolongado.

La susceptibilidad genética de la madre y del embrión, pueden ser un mecanismo de defensa genética frente a la acción de agentes teratógenos, que junto a factores relacionados con la dosis y el tiempo de exposición del teratógeno, así como el tiempo de desarrollo embrionario en que éste tiene lugar, explican la variabilidad de expresión de la acción de los teratógenos.

La confluencia de factores genéticos o ambientales que producen malformaciones, disrupciones o deformidades en etapas tempranas del desarrollo, dificultan llegar a conocer exactamente la etiología del defecto, que en última instancia, queda clasificado como malformación. Frente a la impotencia de los dismorfólogos cabe preguntarse: ¿Podrá la genética molecular dilucidar esta duda?