

Bases embriológicas de los ejes corporales en el mamífero

Ma. Guadalupe Sánchez Bringas*

* Servicio de Cirugía de Columna, INR.

Dirección de correspondencia:
Ma. Guadalupe Sánchez Bringas
E-mail: gusabrin@yahoo.com.mx

Este artículo puede ser consultado
en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/rid>

Palabras clave:

Patrón axial, ejes corporales,
patrón embrionario, simetría
bilateral, heterotaxia.

Key words:

Axial patterning, corporal axis,
embryonic pattern, bilateral
symmetry, heterotaxy.

Resumen

La simetría bilateral es el patrón corporal que se requiere para que los mamíferos, incluyendo los humanos, desarrollen estructuras pareadas, tales como los brazos y las piernas. En cambio, la asimetría da como resultado la localización de ciertos órganos hacia el lado izquierdo como el corazón, o hacia el derecho, como el hígado. Ambos procesos se determinan desde etapas muy tempranas del desarrollo embrionario y dependen de la expresión de cascadas de genes en regiones específicas del organismo. Un error en los mecanismos involucrados en el establecimiento de estos patrones puede pasar desapercibido para el individuo, o bien, llevar a circunstancias patológicas de gravedad.

Abstract

Bilateral symmetry is the body pattern that is required for mammals, including humans, develop paired structures, such as arms and legs. Instead, the asymmetry results in the localization of certain organs to the left side as the heart or to the right, as a liver. Both processes are determined from very early stages of embryonic development and are dependent on expression of cascades of genes in specific regions of the body. A mistake in the mechanisms involved in establishing these patterns could easily be overlooked for the individual or circumstances lead to pathological severity.

El cuerpo humano se forma a partir de una célula completamente esférica. Al nacimiento, encontramos que algunas estructuras son el resultado de un patrón de desarrollo conocido como simetría bilateral, dos brazos, dos piernas, un par de pulmones, etcétera, los cuales, por cierto, pueden apreciarse tan similares entre sí, como si uno fuese el espejo del otro. Sin embargo, algunos órganos son únicos, dispuestos a la derecha, tales como el hígado y la vesícula, o a la izquierda, como el corazón. El patrón que dirige esta distribución es conocido como asimetría corporal. Disciplinas como la biología del desarrollo, biología celular, biología molecular y la bioquímica son herramientas que han incrementado el acervo de conocimiento en este ámbito, ya que cada vez más han acercado al investigador a tan complicados procesos. Para comprender ciertos aspectos del trabajo que grupos de investigadores han generado al respecto, es necesario recordar ciertos conceptos básicos de embriología. Para aquéllos cuya formación profesional fue diferente del área de las ciencias naturales o de la salud, trataré

de esbozar un panorama de las primeras etapas del desarrollo embrionario que, además de facilitarles la llegada al final de esta lectura, despierte el interés para leer los subsecuentes artículos de esta área. A los lectores en general, invitarlos a reflexionar sobre estos procesos como parte de lo que todos experimentamos mientras existimos en el vientre materno.

El desarrollo embrionario de los organismos con reproducción sexual es el resultado de una cascada de eventos, que incluye el encendido y apagado de los genes, la producción de proteínas, la proliferación de linajes celulares, así como la muerte de algunos tipos de células. Esta orquestación inicia con la fecundación, en la cual los gametos que provienen de padre y madre se unen; los pronúcleos del espermatozoide y del óvulo se fusionan y se origina el huevo o cigoto. Con la fusión de los pronúcleos, los cromosomas paternos y maternos se mezclan, dando lugar a una nueva distribución de material genético.

Antes de que el óvulo sea fecundado, éste se encuentra en una etapa de división celular conocida como

segunda división meiótica, la cual concluye cuando se lleva a cabo la fecundación; con esto se libera el segundo cuerpo polar, cuyo papel como veremos más adelante, es fundamental para el establecimiento de los ejes corporales (*Figura 1a*). Al formarse el cigoto, éste inicia su actividad metabólica, con lo que se genera la materia prima necesaria para que comience a dividirse o segmentarse hasta formar 16 células llamadas blastómeras (*Figuras 1b y c*); para entonces el embrión adoptará un aspecto en forma de mora, por lo que es llamado mórula. Las blastómeras son células con potencial para formar cualquier tipo celular y más adelante, con el tiempo, formarán los distintos linajes celulares que posteriormente podrán multiplicarse, diferenciarse o morir, según se requiera para el modelaje y funcionamiento del producto. La embriogénesis temprana es un proceso fundamentalmente regulador, este concepto es trascendental, ya que implica que el destino de las blastómeras no está fijado de manera irreversible, sino que las células responden a los diferentes estímulos ambientales.

Uno de los eventos que ha resultado de especial interés para la investigación del desarrollo temprano ha sido el establecimiento de los ejes corporales, es decir, los mecanismos que determinan las regiones anterior-posterior, dorsal-ventral e izquierda-derecha del embrión. Hasta hace poco tiempo se pensaba que la definición de estos ejes ocurría al final de la segmentación (embrión de 16 células); sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que los ejes corporales se establecen desde que el cigoto se divide

en dos células. Los expertos han observado que la orientación anterior-posterior es dirigida por la posición del segundo cuerpo polar (recordemos que éste es el resultado de la división del óvulo al momento de la fecundación), entonces la orientación craneocaudal es el resultado de que el eje anterior-posterior cruce el segundo cuerpo polar y recorra el plano entre las dos primeras blastómeras (*Figura 1b*).^{1,2}

Cuando el embrión humano se encuentra entre el cuarto y quinto día de desarrollo está formado por una capa externa de células que rodean a un pequeño grupo de células llamado masa celular interna. La capa externa formará la placenta y se conoce como polo abembrionario, y el grupo interno es el polo embrionario el cual dará origen al cuerpo del embrión (*Figura 1a*). Los biólogos del desarrollo han identificado una ligera oblicuidad en sentido transversal, que cruza desde el polo embrionario hasta el abembrionario y da posición al eje dorsoventral, es decir, que permitirá la ubicación atrás-adelante. Finalmente, con el establecimiento de los dos primeros ejes, el tercero (izquierda-derecha) queda definido de manera automática (*Figura 2b*).³

Resulta complejo tratar de imaginar la existencia de estos ejes y más aún, cómo es que funcionan; sin embargo un buen ejemplo podría ser el papel de china, en el que se dibujan trazos que se transformarán en rutas o caminos para dirigir el recorte, la costura y ensamblaje de vestidos. Los ejes corporales son los trazos que indican a las células hacia dónde deben moverse para formar estructuras, es por eso que se

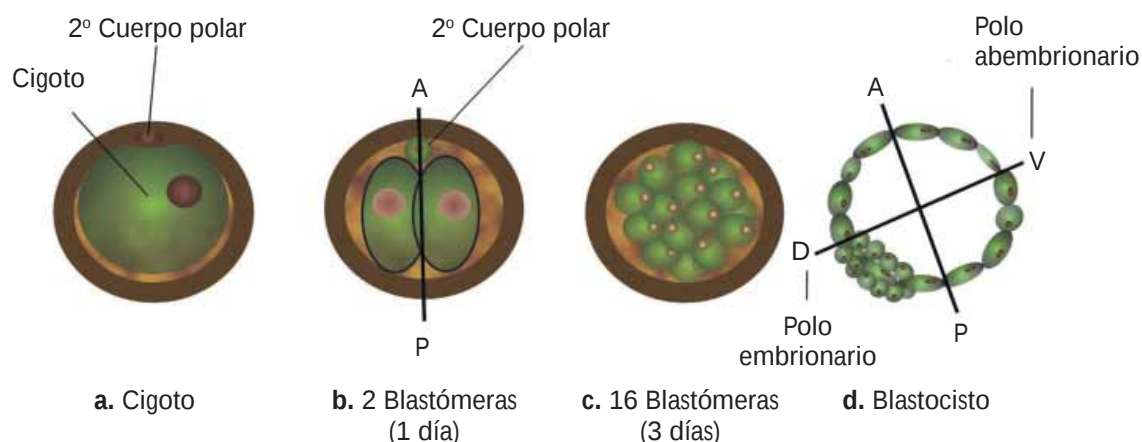


Figura 1. Etapas iniciales del desarrollo embrionario. **a)** Resultado de la fecundación; en los mamíferos se produce la segunda división meiótica y se libera el segundo cuerpo polar. **b)** Embrión en etapa de 2 blastómeras. **c)** Etapa de 16 blastómeras. **d)** Formación del blastocisto.

A: anterior; P: posterior; D: dorsal; V: ventral. Modificado de: Carlson BM, 2005.¹¹

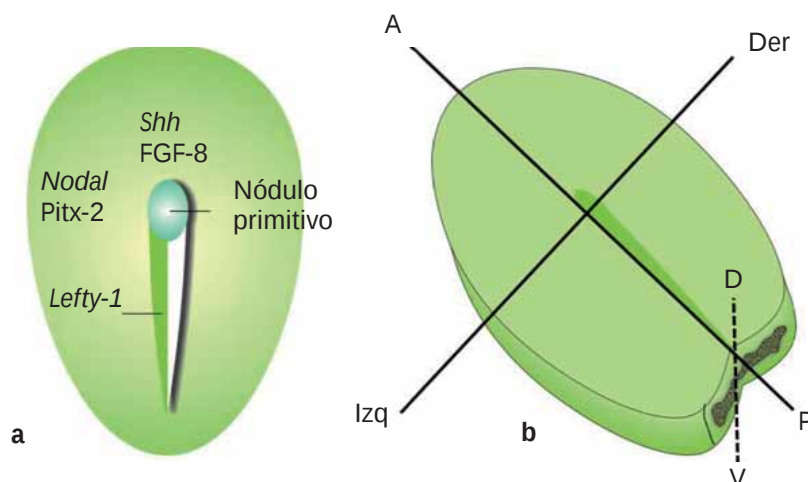


Figura 2. a) Se muestran algunos genes fundamentales en la asimetría izquierda derecha. **b)** Establecimiento de los ejes corporales en el embrión trilaminar. A: anterior; P: posterior; D: dorsal; V: ventral; Izq: izquierda; Der: derecha. Modificado de: Carlson BM, 2005.¹²

definen al principio del desarrollo, cuando en nuestra analogía el papel de china está en blanco.

Al comienzo de la tercera semana de la embriogénesis del humano se lleva a cabo la gastrulación mediante la cual las células del embrión se multiplican y se organizan para dar lugar a tres capas embrionarias: el ectodermo, del cual derivarán estructuras como el tubo neural, la piel, el pelo y las uñas; el mesodermo, formador del sistema musculoesquelético, del sistema urogenital, del corazón, de las células de la sangre y de la pared del intestino y, por último, el endodermo, del cual se derivarán estructuras como la tráquea y los pulmones, el tracto digestivo, el páncreas y el hígado, entre otras. Para que cada capa lleve a cabo la formación de los respectivos órganos, aparatos y sistemas es necesario que ocurran cascadas de inducciones moleculares que dependen de la localización de las células en el embrión. Debido a la gran similitud que existe en las etapas del desarrollo de aves y mamíferos, gran parte de los procesos de morfogénesis han sido estudiados usando como modelo el embrión de pollo. Se ha mostrado que el establecimiento del eje anteroposterior permite que se desarrolle una estructura en la región más caudal del embrión, el nodo o nódulo primitivo, también llamado organizador primario. Se trata de una acumulación de células en donde se expresan genes de función temprana como *Cordina*, *Goosecoid* y el factor nuclear hepático 3 β , (HNF-3 β).⁴ A través de esta estructura organizadora primaria se lleva a cabo el paso de células que formarán otras estructuras organizadoras secundarias, la placa precordial y la notocorda. Las primeras células que atraviesan el nodo primitivo forman un área bien definida en la línea media del embrión: la placa pre-

cordal, la cual dirige la organización de la cabeza. Una siguiente generación de células que viaja a través del nódulo primitivo forma la notocorda, estructura que dirige la organización del tronco y de muchas otras estructuras axiales en el embrión, bajo el efecto de genes como *Noggin* y *Sonic hedgehog* (*Shh*).⁵ En etapa postnatal, la notocorda corresponde al núcleo pulposo de la columna vertebral.

Desde el inicio de la gastrulación, se determinan los procesos que dirigen la asimetría corporal, es decir, el desplazamiento del corazón, bazo y páncreas hacia la derecha o el encorvamiento del intestino, entre otros; estos eventos se deben al paso de las células a través del nódulo primitivo y a la dirección que adoptan a través del embrión, la cual depende a su vez, de moléculas que se producen de manera diferencial en el propio cuerpo. Para que las moléculas pasen a través del nódulo primitivo se requiere de la participación de los cilios (prolongaciones citoplasmáticas). Por su estructura se han identificado dos tipos de cilios rodeando el nodo primitivo, uno que es común a otras células ciliadas o flageladas, como las presentes en vías respiratorias o los espermatozoides y cuyo movimiento es de «adelante hacia atrás», y un segundo tipo que ha sido descrito como único en el organismo, debido a su movimiento rotacional.⁶ Este último produce corrientes de líquido extraembrionario, que en conjunto son llamadas flujo nodal; éste se desplaza hacia la izquierda de la región nodal, simultáneamente se da la acumulación del producto de genes como el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el cual, a su vez, actúa sobre otros genes como *Shh* y el gen del ácido retinoico. Éstos disparan la señal para la formación de otras moléculas producidas en

las células del nodo primitivo. Estas moléculas (NVP's del inglés nodal vesicular parcels) son llevadas por el flujo nodal hacia el extremo izquierdo del nodo, en donde inducen un aumento en la concentración de calcio. Este último inicia la cascada de expresión de genes específicos del lado izquierdo.⁷

Actualmente se conocen más de 24 genes implicados en la asimetría corporal; se ha propuesto a la proteína Pitx-2 como un buen candidato involucrado en este proceso. De esta proteína se sabe que es responsable de la rotación del intestino y estómago, así como de la posición del bazo y la lobulación asimétrica de los pulmones; sin embargo, es importante mencionar que lo anterior ocurre en etapas más avanzadas de la embriogénesis. Entonces, en respuesta a la proteína del gen *Nodal*, la proteína Pitx-2, podría ser sintetizada desde etapas más tempranas del desarrollo e interactuar con *Lefty-1* (gen específico de la región izquierda) y dirigir la localización de los órganos en el lado izquierdo del organismo, es obvio que faltan aún bastantes piezas por acomodar (Figura 2a).^{8,9}

Ahora bien, ¿cuál es el panorama si existe una falla en estos mecanismos? Las consecuencias se traducen en una condición conocida como «heterotaxia», la cual implica desórdenes de tipo anatómico y, evidentemente, fisiológico. A la fecha se reconocen tres tipos de desarreglos anatómicos: El *situs inversus totalis* se presenta en 1/6,000-8,000 recién nacidos vivos y cuya característica principal consiste en la orientación inversa a todo lo largo del eje izquierda-derecha del individuo. El *situs ambiguus*, cuya incidencia al nacimiento ocurre en 1/10,000 nacimientos y el isomerismo, el cual está asociado al *situs ambiguus*. Este último representa la forma más grave de malformación por heterotaxia, ya que se asocia con malformaciones cardiovasculares, así como anomalías del bazo y del sistema gastrointestinal. Se sabe que niños con *situs inversus totalis* tienen un riesgo de padecer malformaciones cardíacas de entre 3 y 9%, mientras que en el *situs inversus ambiguus*, el riesgo se incrementa hasta 80%.¹⁰

Bibliografía

1. Gardner RL. Specification of embryonic axis begins before cleavage in normal mouse development. *Development* 2001; 128: 839-847.
2. Paternot G, Wetzels A, Thonon F, Vansteenbrugge A, Willemen D, Devroe J et al. Intra-and interobserver analysis in morphological assessment of early stage embryos during an IVF procedure: a multicenter study. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 15 (9): 127.
3. Liu X, Wang P, Fu J, Lv D, Chen D, Li Y et al. Two-photon fluorescence real-time imaging on the development of early mouse embryo by stages. *J Microsc* 2011; 241(2): 212-218. Doi: 10.1111/j.1365-2818.2010.03426x.
4. Lawson A, Colas J, Schoenwolf G. Classification scheme for genes expressed during formation and progression of the avian primitive streak. *Anat Rec* 2001; 262 (2): 221-226.
5. Gros J, Feistel K, Viebahn C, Blum M, Tabcin C. Cell movements at Hensen's node establish left/right asymmetric gene expression in the chick. *Science* 2009; 324 (5929): 941-944.
6. Hirokawa N, Tanaka Y, Okada Y. Left-right determination: involvement of molecular motor KIF3, cilia and nodal flow. *Cold Spring Harb Perspective Biol* 2009; 1: a000802.
7. Shiratori H, Hamada H. The left-right axis in the mouse: from origin to morphology. *Development* 2006; 13: 2095-2104. Doi:10.1242/dev.02384.
8. Oki Sh, Kitajima K, Marques S, Belo J, Yokoyama T, Hamada H et al. Reversal of left-right asymmetry induced by aberrant nodal signaling in the node of mouse embryos. *Development* 2009; 136: 3917-3925.
9. Simard A, DiGiorgio L, Amen M, Westwood A, Amendt B, Ryan A. The pitx2c n-terminal domain is a critical interaction domain required for asymmetric morphogenesis. *Dev Dyn* 2009; 238: 2459-2470.
10. Peeters H, Devriendt K. Human laterality disorders. *Eur J Med Gen* 2006; 49 (5): 349-362.
11. Carlson BM. Segmentación del cigoto e implantación del embrión. En: *Embriología Humana y Biología del Desarrollo*. Elsevier. 2005: 43-53.
12. Carlson BM. Formación de las capas germinales y sus primeros derivados. *Embriología Humana y Biología del Desarrollo*. Elsevier. 2005: 83-97.