

## Cuestión de asimetría

Víctor Portillo Sánchez

Investigador Contratado del Departamento de Biología Animal, Universidad de Málaga

[vportillo@uma.es](mailto:vportillo@uma.es)

De vez en cuando, en alguna serie televisiva, película o libro hemos podido ver el caso de algún personaje que tras recibir un disparo en el lado izquierdo del pecho se salvaba milagrosamente... ¡porque tenía el corazón justo en el lado contrario! La cosa podría no pasar de ser una curiosidad: 1 de cada 8.000 humanos nace de esa manera. Pero ¿por qué los otros 7.999 nacemos con el corazón y el estómago en el lado izquierdo de nuestro cuerpo y el hígado en el derecho? Ésta es una pregunta que ha fascinado a biólogos durante décadas, pero sólo durante los últimos veinte años hemos empezado a entender cómo funcionan las señales moleculares que sitúan estos órganos en la posición en la que los tenemos habitualmente.

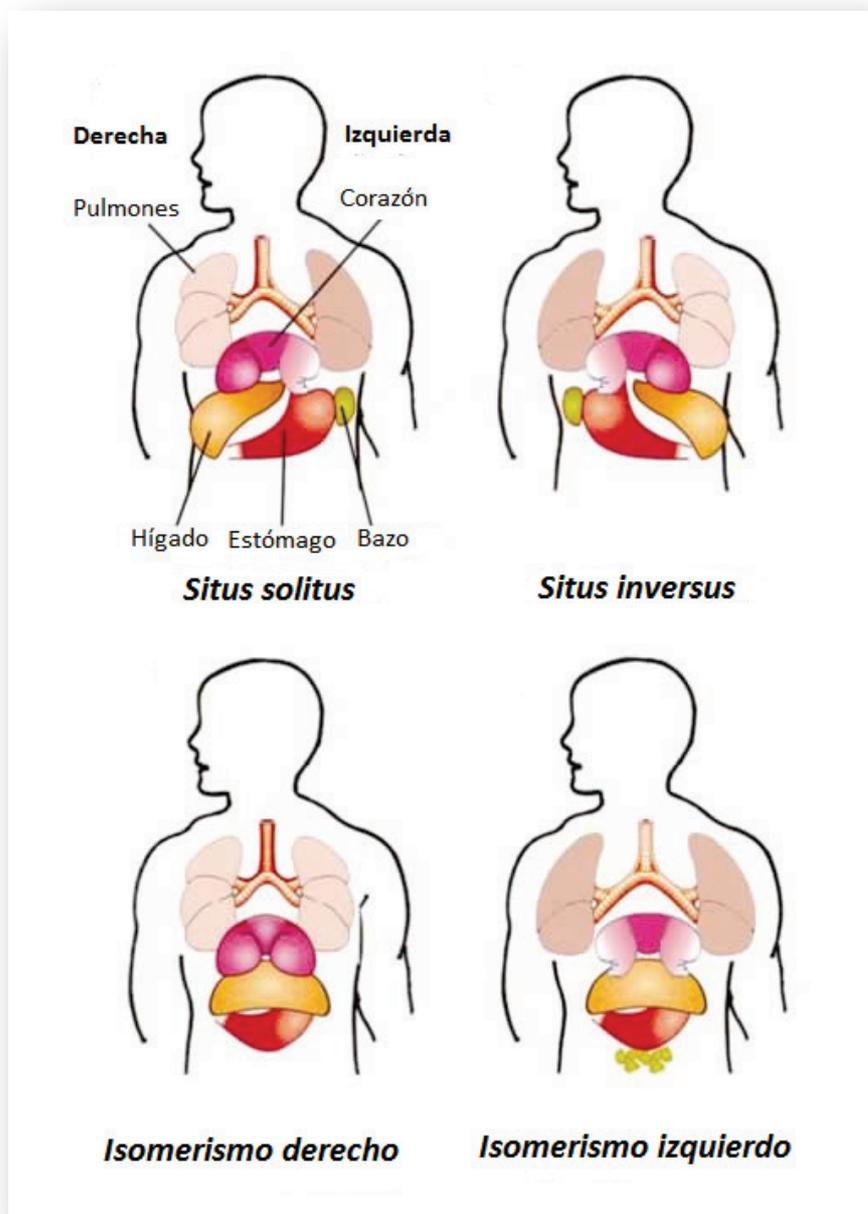
La condición normal, la de la amplia mayoría de individuos, no sólo humanos sino vertebrados, es conocida con el nombre de *situs solitus*. Esta condición se adquiere durante el desarrollo embrionario. De hecho, el corazón, al igual que sucede con el intestino, se empieza a formar en la línea media del embrión como un tubo recto y simétrico, pero gira inmediatamente hacia la izquierda en un movimiento conocido como *looping* cardíaco. Algo parecido sucede con el hígado.

Hay varias disposiciones alternativas al *situs solitus*. La más conocida de ellas es la denominada como *situs inversus* y consiste en la inversión completa de todos

los órganos. El corazón queda a la derecha, el hígado a la izquierda; en general los individuos que poseen esta disposición son imágenes especulares de los individuos normales. Esta condición no parece conllevar ningún problema de salud: la gente que posee *situs inversus* hace vida normal e incluso muchos de ellos ignoran que tienen esta condición.

Dos fenómenos menos conocidos son el isomerismo, consistente en la falta de asimetría de un solo órgano, como la presente en aquellos individuos que tienen el hígado situado en la

17



línea media, y la heterotaxia, en la que un órgano o varios se desarrollan con asimetría inversa a la normal. Las dos anomalías pueden parecer la misma, pero no lo son. En el isomerismo un órgano no logra la asimetría, mientras que en la heterotaxia se produce la asimetría, pero en una disposición inversa a la habitual. Estos dos fenómenos sí pueden acarrear problemas para la salud.

Pero volvamos a la cuestión de cómo se produce la asimetría izquierda-derecha de los órganos. Durante el desarrollo embrionario de los vertebrados se establecen muy temprano otras dos asimetrías: la céfalo-caudal o antero-posterior, que determina dónde se va a formar la cabeza y dónde la cola (con todo lo que hay entre ellas) y la dorsoventral, que diferencia lo que va a ser el vientre de la espalda. Desde el punto de vista del plan arquitectónico o estructural del animal, una vez que se han formado estos dos ejes primarios de simetría, el tercero puede ser identificado con mucha facilidad. En otras palabras, desde una perspectiva puramente geométrica, si sabemos diferenciar entre la zona anterior y la posterior y al mismo tiempo entre la dorsal y la ventral del organismo, es fácil inferir dónde están la derecha y la izquierda. ¿Pero cómo lo sabe un embrión?

A comienzos de los años 90 se propusieron un par de modelos para explicar la adquisición de este tercer eje de asimetría. Sin embargo estos modelos eran puramente teóricos y no estaban basados en observaciones empíricas. No sería hasta finales de esa década cuando se hizo el primer modelo basado en experimentos de laboratorio. El grupo de Nobutaka Hirokawa, en Japón, observó en embriones de ratones cómo un grupo de células del nodo, una región señalizadora vital para la gastrulación del embrión, proyectan cilios hacia el espacio extraembrionario, y cómo estos cilios se mueven de tal manera que crean un flujo en la zona del nodo. Los autores consideraron que si estas células u otras cercanas produjeran una señal capaz de difundir en el medio, esta señal podría ser distribuida de forma asimétrica en el nodo, llegando primero al lado donde la llevara el flujo nodal. Este modelo tenía además una importante prueba a su favor: la existencia de una línea de ratones llamados *inversus viscerum* (iv). Estos ratones tienen una mutación en una proteína llamada dineína, implicada en el movimiento de todos los cilios, incluidos los del nodo, y presentan *situs inversus* en la mitad de los individuos. La falta de movimiento, pues, conllevaba que la asimetría se produjera al azar: un 50-50%.

Pese a que el modelo ciliar es el más aceptado comúnmente, y suele ser el único recogido en los libros de texto, hay muchas pruebas que indican que el movimiento ciliar no es el último responsable de la asimetría e incluso pudiera ser que no jugara ningún papel. Esto ha provocado que el papel de la dineína esté siendo estudiado

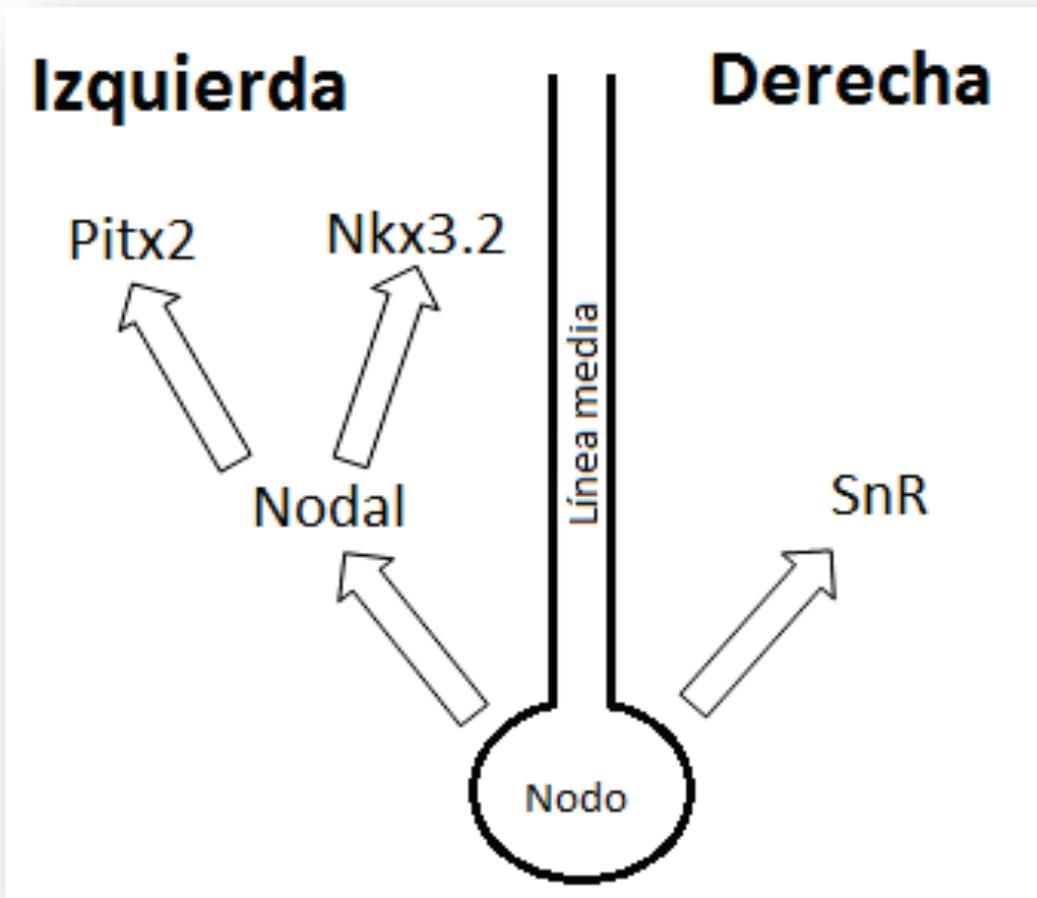
bajo una nueva luz. Algunos autores indican que, efectivamente, la dineína está implicada en el movimiento de los cilios, pero también cumple otros papeles importantes en el citoplasma de la célula, por lo que sería posible que el defecto de rotación de los cilios en los mutantes de dineína sea secundario y que la relación entre la función de la dineína y la asimetría se produzca en otro compartimento subcelular. En muchos animales, de hecho, se establece una asimetría en la expresión génica mucho antes de que se formen cilios, o incluso sin que estos se lleguen a formar nunca, como es el caso del caracol, del erizo de mar, de *Drosophila* o de *Caenorhabditis elegans*.

El ratón podría ser, además, un caso totalmente excepcional, pese a haber sido presentado como arquetipo. Al contrario de lo que sucede con la mayoría de los amniotas, que presentan un blastodisco plano, el embrión del ratón es cilíndrico. Además, en otros mamíferos no es el nodo el que está ciliado sino una zona situada sobre la parte posterior de la notocorda. Las aves también tienen su nodo, llamado nodo de Hensen, y en ellos se observó una expresión asimétrica temprana de SHH y Fgf-8. No obstante, en mamíferos no se reproduce esta expresión asimétrica. Si se producen diferencias entre dos modelos vertebrados, es posible que en el Reino Animal la asimetría se consiga de distintas maneras.

En cualquier caso, debido a estas y a otras controversias, en los últimos años se han propuesto otros dos modelos para explicar la adquisición de la asimetría. Uno de ellos propone que durante las divisiones de los blastómeros se produce una distribución diferencial de ciertas proteínas transportadoras, de modo que en el embrión se establecen varios gradientes, tanto de pH como de voltaje, que podrían influir en la determinación del eje izquierda-derecha. El otro modelo propone que los cromosomas que se reparten entre las células hijas durante la división no son exactamente iguales, sino que llevan una "impronta" o "huella genética" que hacen que las dos células hijas sean ligeramente diferentes desde un punto de vista epigenético. Esta impronta le serviría a la célula como marcador de la localización que ocupa en el embrión.

Estos dos últimos modelos y el modelo ciliar tienen un punto en común: el centriolo, una estructura que se encarga de la organización del citoesqueleto de microtúbulos y de la distribución de los cromosomas durante la división celular.

Un segundo punto en el que confluyen todos los modelos sería el de la expresión de un gen llamado *Nodal* en la parte izquierda del mesodermo. Esta expresión de *Nodal* es transitoria, pero otros genes se encargan de tomar el relevo y seguir manteniendo una expresión asimétrica en ambos lados del embrión. Entre estas moléculas conviene destacar a los factores de transcripción Pitx2 y Nkx3.2 en el lado izquierdo y SnR en el lado derecho.



19

Así pues el embrión contiene la información sobre la posición izquierda o derecha pero ¿cómo se traduce esto en la disposición asimétrica de los órganos? Pues básicamente por una proliferación celular y un crecimiento desiguales. En el caso del estómago se produce un mayor crecimiento del lado izquierdo del órgano (zona que se conoce como curvatura mayor del estómago). En el caso del intestino, la tasa de crecimiento mayor se produce en dos zonas, el duodeno y la parte central del giro primitivo. Algo parecido sucede con el corazón, donde ciertas zonas del tubo cardíaco primitivo crecen para dar lugar a los ventrículos y los atrios.

Mención especial requiere el bazo, cuya posición depende del estómago. Normalmente el

bazo está situado a la izquierda del estómago, pero en los casos de isomerismo al bazo le suceden cosas extrañas. En el caso de isomerismo derecho se produce el síndrome de asplenia, en el que el bazo está ausente, mientras que en casos de isomerismo izquierdo sucede justo lo contrario: hay multitud de bazos (síndrome de polisplenia).

Todas las dudas planteadas indican que estamos todavía muy lejos de llegar a la solución de este problema. Mientras tanto, en nuestro televisor, aunque sea de tarde en tarde, alguien sobrevivirá a un disparo a quemarropa en el lado izquierdo del pecho.