

genoma es totalmente aleatoria, la existencia de SNP adicionales en la vecindad permite asociarlos a regiones específicas, con lo que ahora esta región delimitada por SNP puede servir como marcador y, si se encuentra asociada a alguna característica específica, entonces su presencia determinaría la misma característica en otra muestra del ADN. Obviamente, el grado de variación entre regiones que sirven como marcadores y que están delimitadas por SNP específicos permite su uso como reloj evolutivo. Con base en estas aseveraciones, se han construido mapas de identificación de SNP. Las características de historia evolutiva humana se pueden obtener usando estos mapas, los cuales caracterizan la diversidad del haplotipo (combinación específica de 2 o más SNP) a través del genoma.

Ciertos rasgos coheredados de los alelos en los SNP pueden llevar a distintas asociaciones entre dichos alelos en determinada población. A este hecho se le conoce como desequilibrio en las proporciones de agrupamiento o LD, del inglés *linkage disequilibrium*. Por lo regular, los SNP más comunes en una población determinada tienden a ser más viejos que los SNP particulares; los patrones de LD reflejan la mayoría de las veces recombinaciones a lo largo de la filogenia, aunque también muestran escisiones demográficas. Algunos acontecimientos en la recombinación ocurren repetidamente en puntos preferentes. Se han registrado datos donde los haplotipos y los patrones de LD son compartidos por cromosomas que no tienen relación alguna dentro de las poblaciones y generalmente entre poblaciones. Este fenómeno indica que los cromosomas actuales son mosaicos de las regiones ancestrales de esos cromosomas.

Gracias a los SNP se puede determinar que los genes humanos están relacionados con migraciones del *Homo sapiens* en África. El conocimiento de estos datos es de gran ayuda ya que a través de los mismos se puede obtener información de las migraciones llevadas a cabo por poblaciones humanas hasta constituir las diferentes poblaciones actuales. Tal es el caso de la colonización de la Polinesia y América. Las migraciones han jugado un papel muy importante en la evolución del *Homo sapiens*, debido a éstas se han generado los diversos fenotipos presentes en los grupos humanos. Las poblaciones africanas muestran ligeras variaciones de SNP en comparación con los europeos y asiáticos, lo cual indica la existencia

de presiones selectivas que actúan directamente sobre mutaciones y sugiere que diferentes factores evolutivos son relevantes en continentes distintos.

La combinación de SNP que posee un individuo puede determinarse a través de microarreglos. Los microarreglos son superficies preparadas para mantener sobre ellas cadenas pequeñas de nucleótidos capaces de formar dobles hélices (hibridar, en el lenguaje técnico de la Biología Molecular) de tal suerte que con ellos se pueden detectar en un solo ensayo los 30 000 genes humanos tomados como referencia, ordenados en filas y columnas. Su funcionamiento se basa en la propiedad de los genes de pegarse entre sí sólo cuando son complementarios. Cuando el ADN de una persona se hibrida con el biochip, se puede observar que sus genes tienen una alteración de una letra respecto a los genes de referencia. Cuando no existe una compatibilidad pueden rastrearse escisiones a partir de diferencias presentes en individuos o poblaciones.

Los estudios realizados en el gen *FOXP2*, uno de los factores determinantes que controla una serie de mecanismos responsables de la evolución del lenguaje y, por lo tanto, de la humanidad, está relacionado directamente con un SNP presente en este gen. El gen *FOXP2* muestra una diferencia de sólo 2 aminoácidos en contraste con el que se presenta en primates. El SNP del gen *FOXP2*, además de diferir con los del gorila y el chimpancé, difiere en 3 aminoácidos con el del orangután y en 4 con el del ratón. Lo anterior es un claro ejemplo de cómo la expresión de un aminoácido relacionado con el estudio de los SNP, puede formar parte de un conjunto determinante en la filogenia de una especie. A partir de este tipo de estudios se puede incrementar el conocimiento acerca del pasado evolutivo del ser humano y responder de manera más exacta a una de las interrogantes que durante siglos han surgido en la mente humana y que es: «¿de donde venimos?».

Cada día surgen nuevas técnicas, las cuales tratan de sondear las profundidades del tiempo, con la finalidad de develar los misterios de la evolución. La potencialidad de los SNP como marcadores evolutivos se verá favorecida en el futuro cercano, cuando nuevos investigadores se conviertan en cronistas de la historia molecular del ser humano.

DESARROLLO FOLICULAR

José Antonio Velázquez Domínguez y Enrique Mendieta Márquez

Departamento de Ciencias de la Salud, Laboratorio de Biología Molecular y Fisiología Gonadal, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, UAM-Iztapalapa, 09340 México, DF, México

I.- Introducción

El ovario es una glándula con funciones gametogénicas y endocrinas, que se encuentran reguladas a través del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Las neuronas peptidérgicas hipotalámicas del núcleo arcuato son las encargadas de

la síntesis y secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas, la cual regula la síntesis y la liberación de las gonadotropinas (hormonas estimulante del folículo [FSH] y luteinizante [LH]), que viajan a través de la circulación sistémica hasta unirse a sus receptores

específicos en las gónadas femeninas. En el ovario, la FSH induce la maduración folicular así como la biosíntesis de estrógenos y progesterona, en tanto que la LH estimula la secreción de andrógenos y la luteinización de los folículos posovulatorios [Parrot & Skinner, *Encyclopedia of Reproduction* III: 483-490 (1999)].

Anatómicamente, el ovario consiste en tres regiones: una corteza externa que contiene al epitelio germinal que origina a los folículos, una médula central constituida por un estroma de tejido conectivo laxo y fibroso, y un hílum, que se encuentra alrededor de la zona de unión del ovario al mesovario, a través del cual se insertan en la gónada las fibras nerviosas y los vasos sanguíneos.

El ovario se encuentra dividido funcionalmente en dos compartimentos: el intersticial, conformado por células del estroma y de la teca externa, y el folicular, que contiene el ovocito, las células de la granulosa y las células de la teca interna, que interactúan entre sí durante las diversas etapas de la maduración folicular.

De acuerdo a su organización estructural, pueden definirse cinco fases del desarrollo folicular: folículos primordiales, primarios, secundarios, terciarios y de Graaf o preovulatorios, si bien es común clasificar los folículos en preantrales (desde primordiales hasta secundarios) y antrales (desde terciarios hasta preovulatorios). Una vez llevada a cabo la ovulación, la estructura folicular evoluciona hacia la formación de un cuerpo lúteo, considerado como la fase final de maduración del folículo.

Normalmente el desarrollo folicular en el ovario se mantiene detenido en la fase de folículos primordiales hasta que se inicia la pubertad. De aquí en adelante, y dependiendo de la especie estudiada, uno o más folículos considerados dominantes lograrán terminar su desarrollo y sus ovocitos se liberarán al término de los correspondientes ciclos estrales. Los folículos que no llegan a terminar su desarrollo degenerarán, convirtiéndose en atrésicos [Van Voorhis, *Encyclopedia of Reproduction* II: 376-389 (1999)].

II.- Diferenciación ovárica durante el desarrollo embrionario

En el embrión del mamífero, el rudimento gonadal puede diferenciarse indistintamente en un ovario o un testículo. Durante su etapa indiferenciada, la gónada se aprecia inicialmente como un engrosamiento del epitelio celómico y una evaginación del mesénquima en el lado medial de la cresta mesonéfrica. Conforme el tejido engrosado se distingue del mesonefros, la cresta genital se forma durante las semanas 4 y

5 de la gestación en el humano y en el día 9 en el ratón. Las células del epitelio celómico en la cresta genital proliferan y migran hacia el tejido mesenquimático laxo adyacente en el reborde de la gónada indiferenciada, la cual ya es reconocible durante la semana 6 del desarrollo embrionario en el humano y el día 11 en el ratón.

Los conductos de Wolff aparecen en el mesonefros durante la semana 4 en el humano y en el día 10 en el ratón, mientras que los müllerianos aparecen en la semana 6 en el desarrollo del humano y en el día 11 en el ratón. En etapas posteriores del desarrollo de la hembra, los primeros sufrirán una regresión debido a la falta de andrógenos, mientras que los müllerianos darán origen al oviducto, útero y la parte superior de la vagina, sin que el desarrollo del tracto reproductivo femenino sea dependiente de los estrógenos [Kalthoff, *Analysis of biological development*, McGraw-Hill, NY, USA, 687-692 (1996)].

El número de células germinales primordiales es relativamente pequeño y éstas proliferan durante su migración, alcanzando un número final de 2500 a 5000 ovogonias en la gónada. Estas se organizan posteriormente en grupos y continúan su proliferación hasta entrar a la profase meiótica, disponiéndose en la periferia de la corteza del futuro ovario.

Los ovocitos primarios no avanzan su división meiótica más allá de la fase de diploteno I, completándola finalmente en la etapa pospuberal. Sin embargo, no todas las ovogonias entran en la meiosis simultáneamente, por lo que las ovogonias y los ovocitos primarios pueden encontrarse presentes en los ovarios embrionarios al mismo tiempo.

La proliferación temprana de las ovogonias en el embrión establece su abundancia en las hembras adultas, si bien algunas células germinales degeneran durante el desarrollo embrionario. En el humano, por ejemplo,

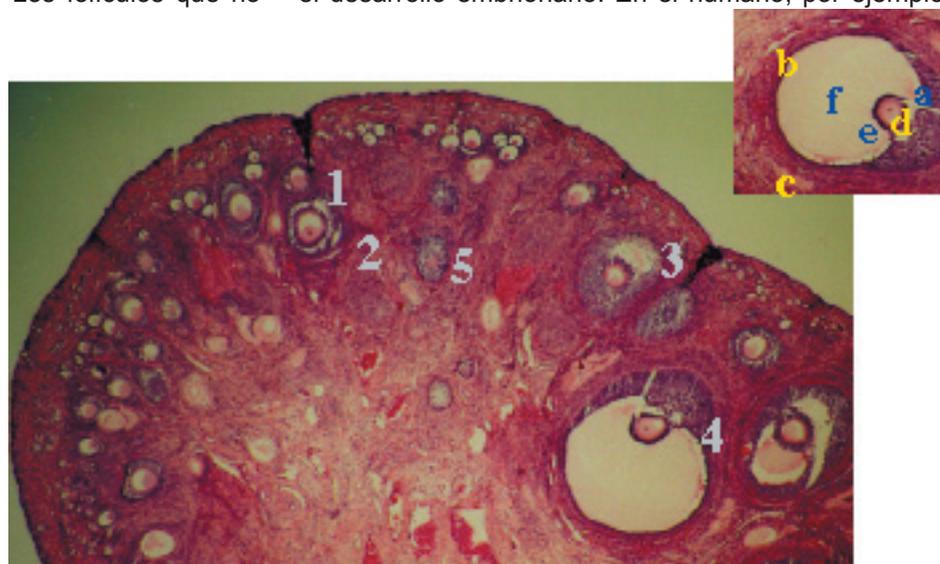


Fig 1. Corte transversal del ovario de perro (25 X) donde se muestran las diferentes etapas del desarrollo de los folículos ováricos. 1.- Folículo primario, 2.- Folículo secundario, 3.-Folículo terciario, 4.- Folículo de Graaf, 5.- Cuerpo lúteo, Inserto: Folículo preovulatorio. a.- Células de la granulosa, b.- Células de la teca interna, c.- Células de la teca externa, d.- Ovocito, e.- Corona radiada, f.- Antrum

el número de ovogonias aumenta hasta llegar a 6 o 7 millones en el séptimo mes y sufre una reducción a 2 millones al momento del nacimiento, hasta finalmente disminuir a unas 400 000 al llegar a la pubertad.

III.- Desarrollo folicular en el ovario pospuberal (fig. 1)

Las ovogonias que han iniciado la meiosis comienzan a organizar a las células estromáticas cercanas a ellas, las cuales darán origen a células de tipo escamoso (pregranulosa) que en número de 6 o 7 constituyen, junto con el ovocito, un folículo primordial. Posteriormente, estas células se diferencian hacia células de la granulosa (CG), que proliferan hasta formar una capa de células cuboidales que circundarán totalmente el ovocito, formando el folículo primario.

Hacia el final de esta etapa, el ovocito inicia la síntesis de las glucoproteínas que formarán la zona pelúcida que terminará rodeándolo. Ambas estirpes celulares inician el desarrollo de extensiones citoplásmicas que atraviesan la zona pelúcida para mantener una comunicación intercelular a través de uniones de tipo gap; además, se inicia una regulación continua de tipo paracrino que involucra productos, tanto del ovocito como de las CG, que son secretados hacia el espacio intercelular [Albertini y cols, *Reproduction* 121: 647-653 (2001)].

La transición a folículo secundario se ha identificado como la etapa crítica de este proceso, ya que las CG proliferan hasta completar de 2 a 3 capas que rodean el ovocito, iniciándose la formación de la lámina basal y la diferenciación de las células estromáticas próximas a ésta, para dar origen a las que serán las células de la teca (CT). Las CG expresan en esta etapa el receptor de la FSH y, en presencia de esta gonadotropina, incrementan su actividad estrogénica, la cual será fundamental para continuar con el desarrollo del folículo.

A partir de esta etapa, la esteroidogénesis folicular es dependiente de ambas gonadotropinas [Lovekamp-Swan & Davis, *Environ. Health Perspect.* 111: 139-145 (2003)]. Así, la LH incrementa la esteroidogénesis *de novo* a partir del colesterol en las CT, produciendo andrógenos (principalmente androstendiona) como producto final. Estos difunden a través de la lámina basal y se convierten en estradiol en las CG por la acción del complejo enzimático de la aromatasa, estimulado por la FSH (fig. 2).

Además de sus múltiples efectos sistémicos, los estrógenos actúan en forma sinérgica con las gonadotropinas promoviendo el crecimiento ovárico, la formación de los receptores de LH y FSH y la actividad misma de la aromatasa, lo que explicaría el aumento preovulatorio de los niveles circulantes de estradiol. Algunos autores consideran que estas hormonas también podrían desempeñar un papel central en el proceso de selección y dominancia folicular [Richards, *Endocrinology* 142: 2184-2193 (2001)].

Al inicio de la etapa de folículo terciario, la capa de CG

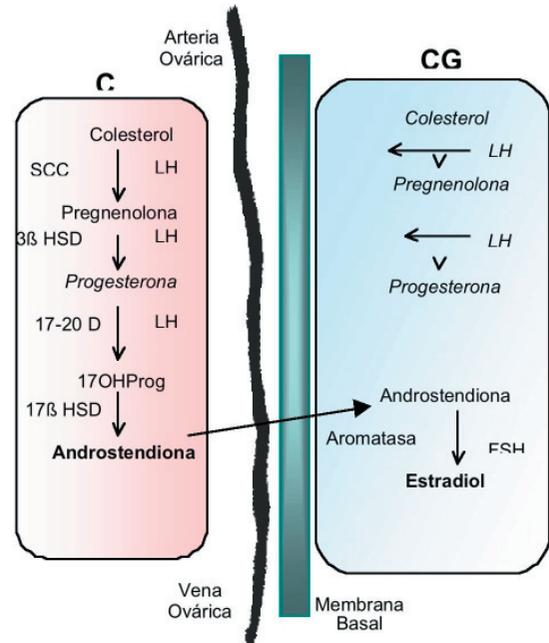


Fig.2 Esteroidogénesis en las células de la granulosa (CG) y de la teca (CT) en folículos antrales. SCC = C20,22 demolasa dependiente de cyt P450_{SCC}. 3β HSD = 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. 17-20 D = C17,20 desmolasa dependiente de cyt P450_{C17}. 17β HSD = 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa

que se encuentra rodeando directamente al ovocito dará origen a las células del cúmulo, mientras que las células alejadas de éste comenzarán la formación de los cuerpos de Colexner, espacios que coalescerán para dar origen al antrum y, a partir de este momento, los folículos antrales seguirán creciendo hasta alcanzar su máximo tamaño, mientras que las CT gradualmente se irán diferenciando en una capa interna y otra externa (fig. 1).

Los folículos antrales completamente desarrollados se denominan preovulatorios o de Graaf. Las CG que los conforman se encuentran diferenciadas regionalmente, y en esta fase la presencia del pico preovulatorio de LH iniciará la rediferenciación de las CG y las CT hacia células lúteas, la cual se completará una vez que se haya liberado el ovocito del folículo.

La etapa final del desarrollo folicular es la formación del cuerpo lúteo o amarillo. En éste, las células lúteas producirán principalmente progesterona, aunque pueden sintetizar también progestinas 20-α-hidroxiladas o 5-α-reducidas, andrógenos y estrógenos.

Este cuerpo lúteo se considerará funcional mientras la producción de progesterona se mantenga constante, lo que variará de acuerdo a cada especie. La disminución de la esteroidogénesis promoverá la etapa luteolítica o de regresión lútea, a menos que la presencia de la gonadotropina coriónica de origen placentario pueda mantener o rescatar un cuerpo lúteo en proceso de degeneración [Devoto y cols, *Mol. Cell. Endocrinol.* 186: 137-141 (2002)].