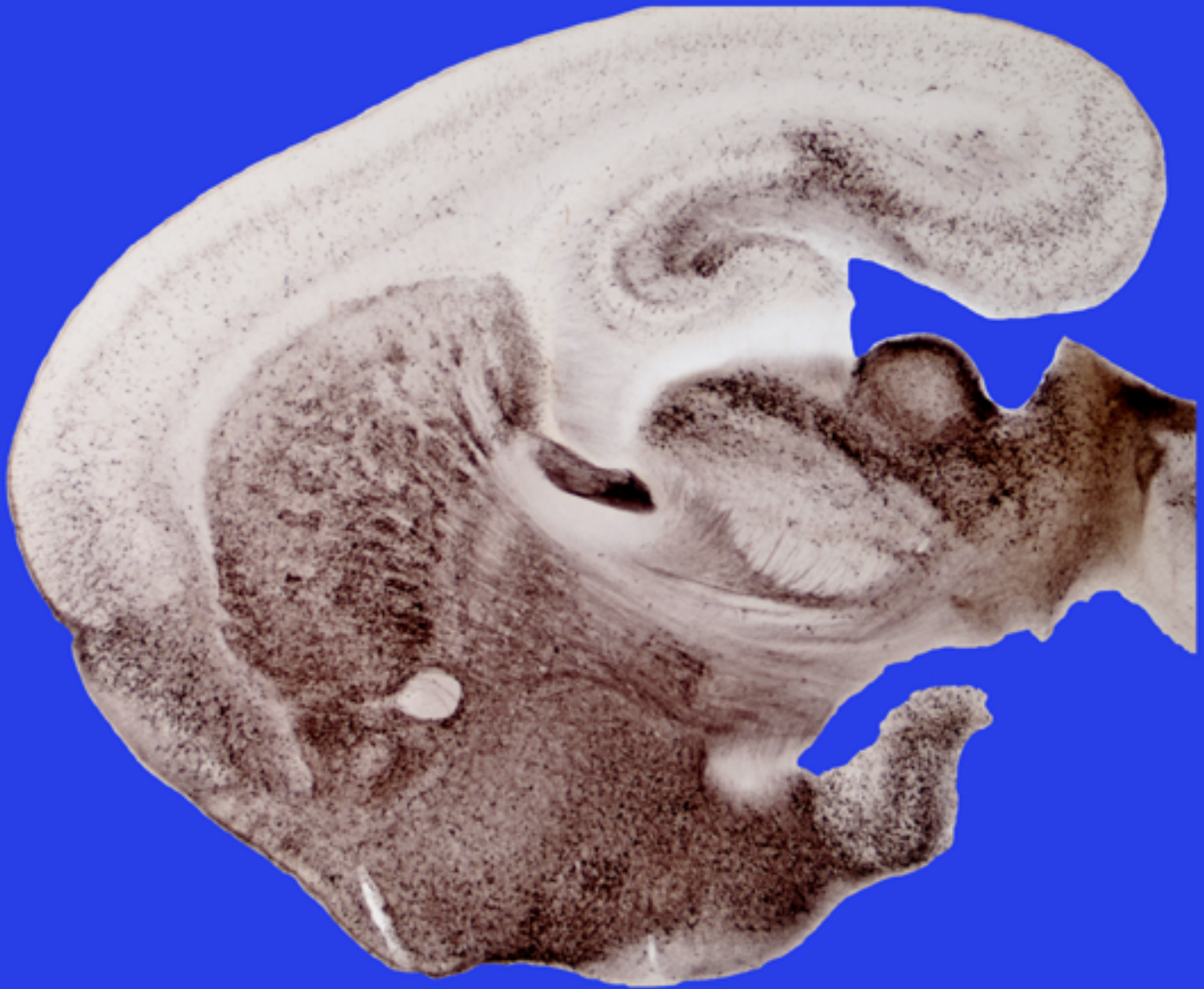


# ENCUENTROS EN LA BIOLOGIA



*Editor:*

Salvador Guirado

*Comité editorial:*

Ramón Muñoz-Chápuli,  
Antonio de Vicente,  
José Carlos Dávila,  
Francisco Cánovas,  
Francisca Sánchez

Editado con la financiación del Vicerrectorado de Investigación y Desarrollo Tecnológico de la Universidad de Málaga.

El Centro de Profesorado de Málaga colabora en la distribución de esta publicación.

*Diseño de la portada:*

Salvador Guirado

Correspondencia a:

Encuentros en la Biología,  
Salvador Guirado (Editor),  
Depto. Biología Celular,  
Facultad de Ciencias,  
Campus de Teatinos,  
29071 Málaga  
Tfno.: 952 131961  
email: guirado@uma.es

*Dirección Internet:*

<http://www.uma.es/publicaciones/encuentros>

D.L.:MA-1.133/94

### **3 Partenogénesis en primates: huérfanos de padre**

*Juan Carlos Codina Escobar es Profesor de Educación Secundaria en el I.E.S. Los Montes de Colmenar (Málaga).*

### **4 ¿Pueden comer los peces yogur?**

*Mariana Chabrilón es becaria predoctoral en el Depto. de Microbiología de la UMA.*

*Miguel Ángel Moriñigo es Profesor Titular de Microbiología en la UMA.*

### **6 Diseñando un vegetal**

*Juan Manuel Alba Cano es becario predoctoral en la Estación Experimental La Mayora (Málaga).*

### **7 El gen de la ciclopía**

*Juan Suárez Pérez es becario predoctoral en el Depto. de Biología Celular, Genética y Fisiología de la UMA.*

*(viene de la página 8)*

En definitiva, factores de inducción del desarrollo no sólo del cerebro sino también de todo el embrión generan patrones espacio-temporales de expresión que van a determinar los ejes morfogenéticos del individuo. De esta manera, la organización estructural del tejido está marcada principalmente por una inducción rostral y otra caudal (eje anteroposterior) y por una inducción dorsal y otra ventral (eje dorsoventral). Pero además, intervienen factores cuyos ejes de organización permiten una bilateralidad de las estructuras, como ocurre con las vesículas ópticas y posiblemente con otros órganos simétricos.

## PARTENOGENÉISIS EN PRIMATES: HUÉRFANOS DE PADRE

Juan Carlos Codina Escobar

El término partenogénesis, derivado del griego *nacimiento a partir de una virgen*, se usa en biología para referirse a una forma de reproducción en la cual un óvulo se desarrolla sin la participación de la célula sexual masculina. Entre los animales, muchas especies de insectos se reproducen de manera natural por partenogénesis. Conocido es el caso de las abejas, en las que los huevos no fertilizados dan lugar por partenogénesis a zánganos. Desde comienzos del siglo XX este proceso se realiza *in vitro* en muchas otras especies animales, si bien en la mayoría de los casos se han obtenido desarrollos anormales.

Pero, ¿y en humanos? ¿Es posible una producción partenogenética? Si creyésemos en la mitología griega, ya se habría producido la producción de un ser partenogenético, aunque se trate de una deidad. El nacimiento de la diosa Atenea se produjo de una forma algo especial. Zeus, temeroso de que un hijo pudiese arrebatarse el trono del Olimpo, se tragó a su primera esposa Tetis cuando ésta quedó embarazada. Tuvo un fuerte dolor de cabeza que se curó cuando el dios Hefestos se la abrió con un hacha. En ese momento emergió Atenea, totalmente desarrollada y enfundada en una especie de armadura, de la cabeza de Zeus.

Tan sólo se trata de mitología, una especie de ciencia-ficción histórica. Igual de fantástico podría parecer hace años la producción partenogenética de embriones de primates. Y, sin embargo, ya se ha logrado por parte de científicos de la Clínica Mayo, el Centro de estudios sobre Cáncer Sloan Kettering y la Universidad Wake Forest [Cibelli y cols. *Science* **295**:819-820 (2002)]. Los embriones son normalmente el resultado de la reproducción sexual, cuando un espermatozoide y un óvulo combinan su DNA. El trabajo de estos investigadores consistió en estimular un óvulo de mono para que se desarrollara sin la participación de espermatozoides. Usaron sustancias químicas para evitar que el óvulo expulsara la mitad de sus cromosomas y para que iniciase su división. Ninguno de los blastocitos resultantes dio lugar a un individuo viable, pero de uno de ellos se pudo derivar una línea de células madre.

Las células madre pueden, con una estimulación apropiada, ser empleadas en la producción, al menos teóricamente de cualquier tipo celular. Esto hace de la partenogénesis un proceso interesante como posible alternativa en los programas de terapia celular. Estos programas de Tecnología Celular Avanzada (en inglés Advanced Cell Technology, A.C.T.) están basados

en la obtención de células madre, fundamentalmente células madre embrionarias. La industria biotecnológica tiene la esperanza de diseñar nuevas terapias a partir de estas células, como por ejemplo neuronas para el tratamiento de las enfermedades de Parkinson o el mal de Huntington; células cardíacas para tratamientos cardiovasculares, cartilago para el tratamiento de la artritis; células pancreáticas para la diabetes, etc. Una aplicación potencialmente interesante sería la diferenciación de células madres en células sanguíneas y de la médula ósea. Se abriría así un campo prometedor en el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide.

Las células madre embrionarias, por muy prometedor que pueda parecer su uso en técnicas de terapia celular, no solucionan el problema de la histocompatibilidad y la subsecuente posibilidad de rechazo del tejido transplantado. Las células madre obtenidas a partir de embriones humanos producidos por técnicas de fertilización *in vitro* son generalmente células de otro individuo con el cual el paciente no tiene por qué guardar ninguna relación de parentesco biológico. Para solucionar este problema, los programas de Tecnología Celular Avanzada están llevando a cabo investigaciones sobre tres procedimientos para la obtención de células embrionarias idénticas a las de un humano adulto (células embrionarias autólogas), entre los cuales se encuentra la producción partenogenética de embriones. Se trata de técnicas de clonación terapéutica que buscan emplear el material genético de las células del paciente para generar nuevas células. En principio se trata de técnicas diferentes a las de clonación reproductiva que buscan la implantación de un embrión clonado en una mujer, para el desarrollo de un nuevo individuo. Tales procedimientos son:

- Transferencia nuclear en células somáticas. En esta técnica, una célula del paciente, se combina con una célula huevo cuyo DNA ha sido eliminado. Como consecuencia, el DNA de la célula corporal del paciente es reprogramado a un estado embrionario, obteniéndose células madre totipotentes idénticas a las del paciente.

- Partenogénesis. En este caso, un óvulo de una mujer es estimulado para que se desarrolle directamente, tal como se ha indicado anteriormente, formando un embrión en fase de preimplantación a partir del cual se obtienen células totipotentes. En el caso de varones se podría emplear una técnica similar denominada androgénesis si bien implicaría transferir dos núcleos de células

espermáticas en el óvulo al que se habría despojado de su núcleo.

- Transferencia oogénica. En el ángulo opuesto a la transferencia nuclear, esta técnica implica la eliminación del citoplasma de un oocito previamente a la transferencia en una célula del paciente, que se transforma en una célula madre pluripotente.

¿Y cuándo oiremos hablar del primer ser humano partenogenético? Ya se ha anunciado la clonación de embriones humanos, si bien no han crecido más allá de unas pocas células. A ello hay que unir las dudas que surgen respecto a la seguridad y eficacia de esta técnica. Muchos investigadores creen que el DNA de la célula masculina que se combina con el DNA de la femenina para formar el cigoto, probablemente juegue un papel importante

en la activación genética, al menos en algunos tipos de células madre. Así, estudios en ratones obtenidos partenogenéticamente muestran que las células madre se diferencian más fácilmente en neuronas que en otros tipos celulares.

Y a los condicionantes técnicos y biológicos habría que añadir los éticos, derivados de la experimentación con cualquier material de origen humano. De hecho, los autores de la investigación consultaron previamente con un equipo asesor formado por abogados, especialistas en bioética y especialistas en fertilidad. Sin embargo, todas estas técnicas, a pesar de las diversas trabas, avanzan a pasos agigantados. No obstante, será difícil que como en el caso de los zánganos, se pueda encontrar algún día un ser humano que, no teniendo padre, tenga abuelo.

---

## ¿PUEDEN COMER LOS PECES YOGUR?

---

Mariana Chabrillón y Miguel A. Moriñigo

---

Todos los días recibimos a través de los medios de comunicación una avalancha de información acerca de la necesidad de incluir en nuestra dieta los denominados alimentos sanos. Entre estos, se encuentran aquellos productos que como los yogures y otros productos lácteos incorporan los denominados probióticos, que son microorganismos que pueden proporcionar un efecto beneficioso sobre el sistema inmune (ver *Encuentros en la Biología* 71, 2001).

Hace unos 25 años se formuló el concepto de probiótico como organismos y sustancias que contribuyen al equilibrio microbiano del intestino. Posteriormente, la definición se restringió a un suplemento alimenticio microbiano que afecta beneficiosamente al animal hospedador por mejorar su equilibrio microbiológico intestinal [Fuller R., *J Appl Bacteriol* 66: 365-378 (1989)] enfatizándose el suministro del agente a través de la dieta. Históricamente, el interés se ha centrado en los animales terrestres, y el término probiótico inevitablemente ha estado referido a bacterias Gram positivas asociadas al género *Lactobacillus*, pero resulta interesante analizar su posible empleo con otro tipo de organismos, como pueden ser los peces marinos cultivados, por el interés económico que está adquiriendo la acuicultura.

La acuicultura de peces es uno de los sectores de producción de alimentos que tiene un crecimiento anual de casi el 10% desde 1984, en comparación con la producción ganadera (3%) y la pesca extractiva (1,6%). Las enfermedades son un inconveniente muy significativo en la producción acuícola, afectando al desarrollo económico del sector en muchos países. Se han desarrollado

estrategias para controlar las enfermedades que afectan a las especies cultivadas, siendo la quimioterapia la más empleada para solventar las situaciones de emergencia. Sin embargo, no debe constituir un método rutinario de actuación en las piscifactorías por el riesgo derivado de un incremento en las epizootias causadas por microorganismos resistentes a los antimicrobianos. Además, en el futuro se impondrán mayores restricciones al empleo de antimicrobianos en la medicina veterinaria. Por ello, es imprescindible desarrollar estrategias alternativas para el control de las enfermedades, proponiéndose como una de las principales áreas para este control el empleo de probióticos. Los animales acuáticos son bastante distintos de los animales terrestres para los que se desarrolló el concepto de probiótico, y una cuestión preliminar es la pertinencia de las aplicaciones de los probióticos a la acuicultura.

En ganadería y medicina humana, la aplicación de probióticos se ha ceñido a representantes de las bacterias ácido lácticas (*Lactobacillus*, *Streptococcus* y *Bifidobacterium*). En contraste con esto, los probióticos evaluados en acuicultura comprende un amplio rango de bacterias Gram positivas y negativas, entre los que cabe destacar especies de *Vibrio*, *Pseudomonas*, *Aeromonas*, *Bacillus* y bacterias ácido lácticas. Generalmente, los probióticos se aplican en el alimento o añadidos al tanque o laguna de cultivo como agentes para prevenir la infección por bacterias patógenas.

Los peces marinos están obligados a tragar agua constantemente para prevenir la pérdida de agua a partir del cuerpo, y este flujo de agua continuo

umenta la influencia del medio circundante. En acuicultura la microbiota intestinal interactúa de forma constante con el ambiente, el cual tiene una influencia mucho mayor sobre la salud de los peces, que en el caso de los humanos o animales terrestres. Generalmente los géneros presentes en el intestino de los peces son aquellos encontrados en el ambiente o en la dieta, que pueden sobrevivir y multiplicarse en el tracto intestinal. En los animales acuáticos la mayoría de los microorganismos de la microbiota intestinal son transitorios, ya que pueden cambiar rápidamente con la intrusión de microorganismos provenientes del agua y del alimento. Esto implica que muchos probióticos se obtienen a partir del ambiente de cultivo y no directamente a partir del alimento, como mantenía Fuller en su definición. Esta transitoriedad de los microorganismos acuáticos parece legitimar la extensión del concepto de probiótico a las preparaciones microbianas vivas empleadas para tratar los tanques de acuicultura. Por esta razón, Verschuer y colaboradores [*Microbiol Mol Biol. Rev* 64: 655-671 (2000)] proponen una definición modificada para el término probiótico aplicado a la acuicultura: “microorganismo vivo que tiene un efecto beneficioso sobre el hospedador modificando la comunidad microbiana relacionada con él o con el ambiente en el que este se desarrolla”, a través de una mejora: (1) del uso del alimento o de su valor nutricional, y/o (2) de la respuesta del hospedador a las enfermedades, y/o (3) la calidad del ambiente. Según la definición de estos autores, los probióticos pueden incluir microorganismos que eviten la multiplicación de los patógenos en el intestino, en las superficies estructurales, y en el ambiente de cultivo, que mejoran la calidad del agua de cultivo, que favorecen un mejor empleo del alimento por contribuir a su digestión, o que estimulan la respuesta inmune del hospedador. Sin embargo, existen aspectos en la definición propuesta que resultan difíciles de diferenciar del concepto de biocontrol, ya que hacen referencia a mecanismos que no tienen un efecto directo sobre el hospedador, aun cuando de manera indirecta éste sí pueda beneficiarse. En definitiva estos autores proponen el uso de bacterias probióticas como agentes de control biológico en acuicultura, y por tanto de extensión del concepto de probiótico incluyendo el biocontrol.

Por tanto, los tratamientos probióticos en acuicultura pueden considerarse por una parte, como métodos de biocontrol por la introducción de microorganismos, que a través de diferentes mecanismos permiten que los patógenos puedan ser eliminados o reducidos en número en el ambiente acuícola, y/o por otra que favorecen que el hospedador se encuentre en un buen estado

inmune para combatir al patógeno (probiótico en sentido estricto). Estos efectos se consiguen esencialmente a través de tres mecanismos de actuación:

(a) Supresión de las poblaciones bacterianas viables a través de una exclusión competitiva por la producción de compuestos antimicrobianos. Hasta ahora este ha sido uno de los criterios fundamentales en los que se ha basado la selección de los posibles probióticos empleados en acuicultura, dirigiéndose hasta ahora la máxima atención a la capacidad de la producción, por parte de estos microorganismos, de sustancias inhibitoras para los patógenos tales como bacteriocinas, ácidos orgánicos, peróxido de hidrógeno, y la producción de sideróforos. Sin embargo, no hay que olvidar otra serie de actividades que igualmente supondrían un mecanismo antagónico frente a los patógenos como son, la competición por los nutrientes o lugares de adhesión en el intestino o en otra superficie mucosa.

(b) Estimulación de la inmunidad por incremento de los niveles de anticuerpos o actividad de los macrófagos. Se ha demostrado que ciertos microorganismos marinos y otros aislados a partir de peces cultivados, producen unas proporciones relativamente altas de ácidos grasos poliinsaturados (HUFA), que son necesarios para el desarrollo de los peces, especialmente en los primeros estadios de vida, por ser componentes esenciales de las membranas celulares, además de modular el transporte de membrana, funciones receptoras, actividades enzimáticas y compuestos altamente bioactivos como las prostaglandinas, que son importantes moduladores de la función inmune celular.

(c) Mejora de la nutrición del hospedador, a través de la producción de vitaminas y por rotura de compuestos no digeribles, que posteriormente pueden ser asimilados por el hospedador.

Como resumen cabe decir que en acuicultura existe un consenso en el hecho de que algunos microorganismos resultan beneficiosos para el cultivo de peces, en términos de mejoras en el crecimiento, y una reducción en la incidencia de enfermedad. Sin embargo, es escaso el conocimiento de los mecanismos de acción de estos “probióticos”. Es por esto, que se hace necesario el estudio de estos mecanismos de interacción de los probióticos con el hospedador y con los potenciales patógenos, para evaluar el verdadero efecto de estos microorganismos en la prevención de la enfermedad, lo que indudablemente permitirá una cada vez mejor aplicación y uso de estos microorganismos.

## DISEÑANDO UN VEGETAL

Juan Manuel Alba Cano

“Welcome to the greatest show” Así presentaba Mick Jagger uno de sus conciertos de los '70 mientras sonaban los primeros acordes de *Jumpin' Jack Flash*. Casi no se distinguía su figura moviéndose entre la penumbra provocada por unas pocas luces y el humo de los efectos especiales.

No se me ocurre mejor manera para empezar a hablar sobre los grandes avances que se están consiguiendo gracias a la Genómica. Como sabéis, la Genómica es la ciencia que estudia las grandes bases de datos que se están generando debido a la secuenciación genética de distintos organismos. Estos avances se están produciendo en campos muy diversos, tales como la biología molecular, fisiología, mejora genética (donde la mejora vegetal tiene bastante ventaja sobre la animal), sistemática, etc.

Este artículo se va a centrar en algunos aspectos estructurales del genoma. Para ello imaginemos que vamos a diseñar un organismo completamente nuevo, vamos a crear un vegetal. Intentaremos ahorrar tiempo y esfuerzo, así que elegiremos aquellas secuencias que sean fundamentales. Además se ha visto que genomas más grandes no generan organismos más complejos. En especies de un mismo grupo pueden aparecer grandes diferencias en cuanto al tamaño del genoma, pero esta diferencia no repercute ni en la eficacia del organismo ni en la complejidad del mismo como hemos dicho antes. Solo se han apreciado diferencias en el tiempo de división celular (a mayor tamaño mayor tiempo de replicación). Las diferencias de tamaño se deben fundamentalmente a fracciones repetitivas, que pueden variar desde el 10% en *Arabidopsis* hasta el 80% del total genómico en maíz.

Vamos a tomar como modelo uno de tamaño medio y bien conocido como por los genetistas, *Arabidopsis thaliana*. Si analizamos su genoma tendremos una idea de qué genes necesitaremos para crear nuestro organismo. De unos 25.000 genes estimados se conoce un 69%, de estos, un 22% son los responsables del control del metabolismo primario, incluyendo en este bloque el proceso de reproducción. Un 25% de genes están dedicados a la defensa del organismo donde se incluyen los del metabolismo secundario. Por último encontramos que el 17% codifican para factores de transcripción (una cantidad nada despreciable dedicada al control de expresión) [Terol et al. *Arabidopsis thaliana* como modelo en el análisis genómico. En: Genómica y mejora vegetal, 105-145, 2002].

¿Pero realmente necesitamos tantos genes para

nuestro propósito? Vamos a diferenciar las zonas codificantes de las no codificantes, que en principio también nos la podríamos ahorrar. En *Arabidopsis*, el Biological Resource Center se cuenta con una colección de mutantes de *A. thaliana*, mutagenizados mediante técnicas de mutación dirigida. Esta colección tiene mutantes que en conjunto, abarcan todo el genoma. ¿Os imagináis el número de plantas que forma esta colección? Pues bien, se ha visto que mutaciones en un 18% de las regiones genómicas producen mutantes deletéreos (curiosamente son regiones altamente conservadas), o dicho de otro modo, mutaciones en el 82% de las regiones codificantes pueden dar plantas relativamente normales, se desarrollan y la mayoría produce descendencia. Eso indica que un alto porcentaje de la información codificante contenida en el genoma está repetida, es lo que se denomina redundancia genética [Terol et al., op. cit., 2002].

Esta redundancia queda demostrada al estudiar la distribución en el genoma de lo que se denominan *loci* parálogos. Se definen como *loci* que están en una misma especie en numerosas copias. Se ha visto que en *Arabidopsis* se distinguen 24 regiones parálogas, para explicar este hecho, la hipótesis más parsimoniosa es que estas regiones surgen después de eventos de poliploidía es decir, de duplicaciones de un genoma ancestral. Esta estructura no es exclusiva de *A. thaliana*, digamos que la poliploidía es universal tanto en plantas [Ku et al. PNAS, 97:9121-9126, 2000] como en animales: la aparición de los vertebrados ocurre tras dos eventos de duplicación de un genoma ancestral.

Si comparamos mapas genéticos de diferentes especies vemos que la sucesión de marcadores moleculares de ADN (ESTs, SSRs, etc..) siguen el mismo patrón, es lo que se denomina sintenia. Esto se repite en todos los niveles de estudio que hagamos, por ejemplo, a nivel secuencial también encontramos regiones de alta homología, denominándose a este hecho microsintenia. Se barajan varias hipótesis que explican la conservación de regiones repetidas. Una de ellas nos dice que el tener varias copias de un mismo gen asegura que la función se mantiene aunque una de las copias se pierda por alguna mutación. Otra nos habla de que todas las copias de un gen están expuestas a la misma tasa de mutación, por tanto, todas sufrirían cambios. Lo que es más improbable es que las mutaciones ocurran en las mismas regiones del gen en cada una de las copias. Por tanto, los genes se complementarían entre sí

manteniendo la misma función. Esto da pie a que se puedan establecer nuevas interacciones entre proteínas y al final nuevas funciones. Esta teoría es de las más atractivas.

¿Para qué este derroche de ADN? Podemos pensar que para diseñar nuestra plantita nos basta con ese 18% no repetido mas una copia del resto. Pero ya que creamos un organismo, imagino que queremos que éste pueda *evolucionar*. Como hemos visto tiene sentido conservar regiones codificantes repetidas, ahora veremos la importancia de las regiones no codificantes.

Estudiamos pues las regiones no codificantes del genoma, para ver si podemos prescindir de ellas. Estas regiones están repletas de secuencias repetidas en tandem de diferentes tamaños que pueden fragmentar los genes, trozos de ADN que se escinden, se duplican y se vuelven a insertar o porciones que se transcriben a ARN, se retranscriben a ADN y se insertan en el genoma, generando mutaciones (transposones, retrotransposones).

Sin duda alguna, se necesitan ciertas distancias entre genes para poder mantener la estabilidad estructural del ADN y que este cumpla todas sus funciones bioquímicas, no hablemos de las regiones centroméricas, e incluso los intrones juegan un papel fundamental en la maduración de las proteínas. ¿Pero para qué necesitamos porciones del genoma transponibles que causan mutaciones que pudieran echar a perder nuevas generaciones de nuestro organismo?. Antes de eliminarlas de nuestro proyecto tengo que decir que en *A. thaliana* constituyen el 14% de todo el genoma y que en situaciones de estrés se incrementa la tasa de transposición. Actuarían como un mecanismo “dirigido” para provocar mutaciones, nuevas variaciones genéticas a disposición de la selección natural.

El proceso de duplicación genómica podría ser un mecanismo de la evolución saltacionista, se asemejaría a lo que Mayr llamaba *revolución genética* (aunque él proponía otros mecanismos en su teoría). De estas duplicaciones genómicas se crearían nuevos patrones morfogenéticos, que sufrirían una serie de mutaciones menores, deleciones, inversiones, etc. que harían más estable el genoma. De cada una de estas mutaciones surgirían subgrupos de un ancestral común que como hemos dicho, tendría un genoma poco estable y su periodo de vida geológica sería muy pequeño.

Para terminar, vamos a ver qué forma le damos a nuestra plantita. Si apenas hemos eliminado regiones del genoma de *Arabidopsis* obtendremos otra *Arabidopsis* (eso sí, infinitamente más cara que cualquier mutante de la colección). Tendríamos que hablar pues del dinamismo del genoma, hemos visto que existen grandes regiones homólogas entre especies. Las diferencias las encontramos en la interacción que se establece entre los genes. En última instancia es el control de expresión en el campo morfogenético (como lo llaman los teóricos en morfogénesis) lo que provoca las grandes diferencias. Variar el número de copias de factores de transcripción, el número de copias que se expresa, e incluso la pequeñas mutaciones que alterarían la afinidad entre las moléculas que interaccionan provocan grandes cambios en el desarrollo .

Vemos que para entender una parcela de la ciencia tan reduccionista como es la Genómica (no olvidemos que se basa en la secuenciación genética) hay que tener una visión muy holística y considerar al genoma como un ente dinámico, un *Living La Vida Loca* que funciona en armonía pasmosa. El que no siga la coreografía queda «nominado para la expulsión».

---

## EL GEN DE LA CICLOPÍA

---

Juan Suárez Pérez

---

Hijos de Poseidon y Afrodita, raza de indóciles y salvajes pastores que habitaban en la isla de Trinacria (probablemente Sicilia), y capitaneados por Polifemo, a quien cegó Ulises. Así describe Homero en la *Odisea* a los cíclopes, gigantes de fuerza hercúlea y con un solo ojo. Aunque los cíclopes forman parte de una de las muchas fábulas griegas perfectamente tramadas, la existencia de seres con un solo ojo central e impar sí que supera a la ficción, desmitificando, porque en este caso son crustáceos nadadores y dulciacuícolas del género *Cyclops*.

A excepción de estos copéodos singulares, es

clara la preferencia evolutiva de no encontrar en la naturaleza seres vivos que presenten en la región cefálica un solo ojo, mucho menos en humanos, aunque no por ello deja de ser posible. El hecho de que la mayoría de los animales tengamos dos ojos y no uno sólo es una decisión tan importante como cualquier otra que halla permitido una ventaja evolutiva tan consensuada. La decisión de originar ambas vesículas ópticas tiene mucho que ver con el desarrollo del cerebro y concretamente con mecanismos particulares por los cuales se forma la porción más rostral del cerebro o prosencéfalo.

El desarrollo del prosencéfalo en humanos puede

ser entendido siguiendo una serie de fases cronológicas, como son fases de inducción dorsal (3-4 semanas de gestación) y ventral (4-6 semanas), neurogénesis (8-16 semanas), migración (12-34 semanas), organización (de 24 semanas a postnatal) y mielinización (de 24 semanas a 2 años de postnatalidad), cada una de las cuales se caracteriza por particulares desórdenes durante el desarrollo. Elucidar los mecanismos por lo cuales tiene lugar cada fase nos permite comprender mejor los principales trastornos que ocurren en el desarrollo del cerebro en humanos, tales como la anencefalia, holoprosencefalia, microcefalia, desórdenes en la migración celular y displasias corticales, entre otras.

Durante la fase de inducción dorsal o neurulación primaria tiene lugar la formación y cierre del tubo neural, así como la aparición de las tres vesículas cerebrales principales (prosencefalo, mesencefalo y rombencefalo). Defectos durante la neurulación primaria generan anomalías como espina bífida, anencefalia, mielocelos y encefalocelos. Pero es en la fase de inducción ventral o telencefalización cuando se forman los hemisferios cerebrales (telencefalo) y el diencefalo, las vesículas ópticas, los bulbos y tractos olfatorios, la glándula pituitaria y parte de la cara. Trastornos durante esta fase generan holoprosencefalia, que en términos generales consiste en una incompleta división del prosencefalo en el telencefalo y el diencefalo, y una hipoplasia o ausencia de los bulbos y tractos olfatorios (arrinencefalia). Los casos de holoprosencefalia normalmente están acompañados de malformaciones craneofaciales como labios leporinos, malformaciones nasales, hipotelorismo (ojos anormalmente próximos) e incluso ciclopía. La ciclopía es una rara anomalía en la cual se produce una supresión del desarrollo organogénico de la separación de los dos ojos.

Como ya hemos mencionado las vesículas ópticas se forman durante la inducción ventral. Estas estructuras se forman expandiéndose desde el diencefalo hasta alcanzar al ectodermo facial que lo recubre. Este contacto induce la activación de esa porción de ectodermo para formar las lentes oculares. Al mismo tiempo las paredes de las vesículas ópticas se diferencian en dos capas. Las células de la capa externa producen el pigmento melanina y constituyen la retina pigmentaria. Las células de la capa interna proliferan rápidamente y se diferencian en una variedad de tipos celulares como glía, células ganglionares, interneuronas y neuronas fotorreceptoras sensibles a la luz, constituyendo todas ellas la retina neural. Por último, los axones que proyectan las células ganglionares se reúnen en la base del ojo para formar el nervio óptico.

¿Pero qué tipo de información recibe esa región específica del ectodermo neural para convertirse en las vesículas ópticas? Parece ser que en este proceso están implicados un grupo de factores de transcripción (*Six3*, *Pax6* y *Rx1*) que se expresan en el extremo anterior de la placa neural. Posteriormente, el dominio de expresión de estos factores de transcripción se bifurca en dos regiones simétricas cada una de las cuales origina una vesícula óptica. La proteína PAX6 es especialmente relevante en la formación de las lentes y la retina por lo que su ausencia afecta sensiblemente en los ojos. Mutantes heterocigóticos para este factor en humanos y ratón presentan ojos más pequeños, mientras que en los mutantes homocigóticos hay una ausencia de ojos.

Sin embargo, son otros los factores que intervienen en la separación de un único campo óptico en dos campos bilaterales. Principalmente, depende de la secreción de Sonic hedgehog (SHH). La proteína de secreción SHH está implicada directamente en el patrón de inducción ventral del prosencefalo e induce la expresión de varios genes de desarrollo (*Shh* y *Nkx-2.2*) en la región ventral del tubo neural. Mutaciones en el gen *Sonic hedgehog* (*Shh*) o una inhibición en el procesado de su proteína forman una pequeña porción de casos que presentan holoprosencefalia y estos casos pueden estar acompañados incluso de ciclopía. Se piensa que la proteína SHH suprime la expresión de *Pax6* en la región central del embrión dividiendo el campo de expresión de *Pax6* en dos. El papel del gen *Shh* ha sido confirmado mediante dobles mutantes de ratón.

En ratones *Shh*<sup>-/-</sup> nos encontramos con la ausencia de las estructuras que derivan del prosencefalo ventral, además no se divide el campo óptico prospectivo de las vesículas ópticas generando ciclopía, y aparece una sola e indivisible vesícula prosencefálica. Todos estos rasgos son característicos de varias holoprosencefalías en el hombre. Algunos casos de holoprosencefalia en el hombre son esporádicos, pero en otros se ha detectado una condición heredable en ciertas familias. En estas familias la holoprosencefalia se correlaciona con cromosomas rotos en ciertas posiciones (7q36 y 2p21) cuyos genes permiten un desarrollo normal del tubo neural. Se han descrito al menos tres genes holoprosencefálicos humanos, *HPE3*, *HPE2* y *ZIC2*, localizados en los cromosomas 7q36, 2p21 y 13q32 respectivamente. Además de componentes genéticos, los factores medioambientales son críticos en los casos de holoprosencefalia. Los alcaloides de la planta *Veratum californicum* y los etanoles son drogas que pueden afectar al mesodermo precordial durante la gastrulación, y a la placa neural durante la gestación. (sigue en la página 2)