

II. Diagnóstico prenatal

DEFECTOS CONGÉNITOS Y DISCAPACIDAD

CONGENITAL DEFECTS AND DISCAPACITY

Nicolás Jouve de la Barreda

*Universidad de Alcalá de Henares
Departamento de Biología Celular y Genética
Campus de la Universidad de Alcalá,
28871 Alcalá de Henares (Madrid), Spain.
Fax: +34 91 885 4799
e-mail: nicolas.jouve@uah.es*

Resumen

En su conjunto los defectos congénitos constituyen un apartado importante de la atención médica que afecta a cerca del 3% de la población. De forma natural se produce un 15 % de abortos espontáneos de los que la mayor frecuencia corresponde a las anomalías cromosómicas (25%) y las alteraciones monogénicas (20%) y en menor medida a la exposición a agentes teratógenos. Entre las causas genéticas determinantes de defectos congénitos se encuentran las mutaciones que intervienen en el desarrollo, que pueden afectar a genes homeóticos o a sistemas monogénicos que actúan durante las fases críticas de la organogénesis. Parece evidente que una alteración en la expresión de un gen necesario para la aparición de un cambio morfogénico constituye la piedra angular para entender el resurgir de una malformación o una discapacidad. En los últimos años se ha evidenciado también la importancia de agentes teratógenos ó ambientales sobre el delicado equilibrio fisiológico interno, en las fases críticas del desarrollo. En este contexto se deben incluir los factores ambientales inductores de modificaciones epigenéticas en la etapa temprana del desarrollo de los embriones producidos por fecundación in vitro.

Palabras clave: defectos congénitos, discapacidad, epigénesis, teratogénesis, genes homeóticos, morfogénesis.

Abstract

As a whole the congenital defects constitute an important section of the medical attention affecting near 3% of the population. A 15% of spontaneous abortions take place of which the greater frequency corresponds to the chromosome anomalies (25%) and the monogenic mutations (20%) and in a lesser extent to the effects of teratogenic agents. Between the genetic causes determining the congenital defects the mutations that affect genes acting in the early stages of development occupy a main place. These alterations can affect to homeotic genes or monogenic systems that act during the critical phases of the organogenesis. It seems evident that an alteration in the expression of a necessary gene for the appearance of a morphogenetic change constitutes the angular stone to understand resurging of a malformation or discapacity. In the last years has been demonstrated the importance of the teratogenic or environmental agents on the delicate internal physiological balance during the critical stages of the development. In this context must be included the inductive environmental factors inducing epigenetic modifications in the early stage of the development of the embryos produced by fertilization in vitro.

Key words: congenital defects, discapacity, epigenesis, teratogenesis, homeotic genes morfogenesis.

1. Introducción

La denominación defecto congénito hace referencia a algún trastorno que está presente ó acompaña a un bebé al nacer, aunque la manifestación fenotípica tarde más o menos tiempo en revelarse. De este modo, no todos los trastornos genéticos son congénitos en términos del momento de su manifestación, ni tampoco son anomalías genéticas congénitas en origen. Aunque se consideran congénitas las alteraciones que aparecen al nacer podrían estar ya presentes desde antes, en el embrión o en el feto, en cuyo caso en muchas ocasiones podrían llegar a manifestarse en el curso del embarazo, pero también podrían quedar ocultas hasta el nacimiento ó incluso transcurridas décadas de la vida. Así, un síndrome de Down

se produce ya desde la concepción y se puede detectar a las pocas semanas del embarazo. Otras manifestaciones como la sordera o ceguera de nacimiento no son detectables en todos los casos hasta el momento de nacer y la enfermedad de Huntington, aun estando determinada genéticamente, pueden pasar décadas de la vida hasta que se manifieste.

Muchas enfermedades congénitas están relacionadas con mutaciones de sistemas monogénicos que dan lugar a variantes alélicas alteradas que codifican proteínas de función alterada ó no funcional. De hecho, los primeros hallazgos sobre la función de los genes empezaron a conocerse al observar la relación existente entre la herencia de una enfermedad y la modificación de una ruta metabólica relacionada con alguna sustancia, una proteína ó una

enzima relacionada con su papel funcional. En este sentido fueron pioneros los trabajos del médico inglés, Sir Archibald Garrod (1857-1936), que en 1909 descubrió la base hereditaria causante de determinadas enfermedades humanas asociadas a fallos metabólicos. De este modo, alguna variante de un gen que se heredaba mendelianamente alteraba una ruta del metabolismo al quedar eliminada la enzima que había de intervenir en el paso de una sustancia a otra. El fallo de una enzima necesaria para catalizar un paso en una ruta metabólica determina el bloqueo en el proceso fisiológico. Como consecuencia, se producirá la acumulación de determinadas sustancias en determinados tejidos del organismo, ó en los fluidos corporales como la orina o la sangre de las personas afectadas. Este tipo de alteraciones fueron definidas como «errores congénitos del metabolismo». Garrod describió la existencia de mutaciones que alteraban la ruta metabólica de los aminoácidos fenilalanina y tirosina, dando lugar a la alcaptonuria, tirosinosis, idioecia fenilpirúvica y el albinismo, entre otras alteraciones.

Otro aspecto a considerar es el relativo al grado de importancia de la enfermedad genética. Ya el propio concepto de enfermedad o la consideración como tal de algo que emerge en el nacimiento puede ser muy relativo. El hecho de que aparezca una variación respecto a una norma no implica que se deba considerar como enfermedad en todos los casos. El propio desarrollo de la Genética Médica ha hecho que se vaya reconociendo la intervención de factores genéticos como causa de enfermedad en todas las edades, pero el avance de la Me-

dicina en todas sus áreas a lo largo del siglo XX, especialmente en su vertiente terapéutica, ha hecho que se hayan producido patrones cambiantes de enfermedad. Enfermedades que en otro tiempo fueron incurables y de consecuencias drásticas para los pacientes, han dejado de serlo merced al conocimiento de la causa determinante y el desarrollo de nuevos tratamientos basados en la restauración de la función metabólica alterada. Para algunos de los parámetros que habitualmente se utilizan para caracterizar los defectos congénitos, como la mortalidad perinatal, el número real de casos con causa genética exclusiva ha permanecido constante. Sin embargo su contribución relativa a las cifras globales ha crecido, al haber disminuido las muertes infantiles debidas a otras causas, como las infecciones. En otros casos, como en las enfermedades crónicas de la vida adulta, parece haber aumentado la contribución de las alteraciones genéticas, como resultado de un alargamiento de la esperanza de vida, que da más oportunidades a la manifestación de una alteración, como puede ocurrir con las coronariopatías o la diabetes mellitus.

Los defectos congénitos se pueden sistematizar de acuerdo al momento de su aparición, como abortos espontáneos, en recién nacidos, durante la infancia ó en edad adulta. También se pueden clasificar atendiendo a la naturaleza de la causa que los determina: monogénicos, multifactoriales, teratogénicos¹ ó epigenéticos. En

1 Se entiende por agentes teratógenos, a factores ambientales de naturaleza física o química que pueden producir alteraciones durante el curso del desarrollo embrionario o fetal.

la explicación de los defectos congénitos que sigue tendremos en cuenta todos estos aspectos.

2. Defectos congénitos y abortos espontáneos

Los defectos congénitos pueden deberse a mutaciones monogénicas, como las que dan lugar a los «errores congénitos del metabolismo», ó a aberraciones cromosómicas o pueden ser debidas a una combinación de factores genéticos y/o ambientales, con patrones de herencia característicos de la herencia multifactorial. En su conjunto, los defectos congénitos constituyen la primera causa de mortalidad perinatal y la segunda causa de morbilidad de los países desarrollados, y pueden surgir de modo espontáneo durante el desarrollo o heredarse. Aproximadamente uno de cada seis embarazos termina en un aborto espontáneo y de ellos, casi la mitad se

deben a anormalidades cromosómicas y la otra mitad a causas desconocidas, en cuya mayoría estarían implicadas las alteraciones monogénicas, las multifactoriales y las debidas a las alteraciones ambientales. Se estima que aproximadamente el 15% de los embriones humanos no llegan a término, aunque este valor sería probablemente más elevado de poder incluir los embarazos no detectados. De hecho, se sospecha que una proporción significativamente elevada de los abortos espontáneos, pueden deberse a defectos genéticos no detectados microscópicamente, incluidas muchas mutaciones de genes implicados en el desarrollo y la morfogénesis, como veremos más adelante. En la Tabla 1 podemos ver una estadística sobre la aparición de este tipo de alteraciones en los fetos y bebés por 1.000.000 de embarazos. Además, en los países de nuestro entorno, la frecuencia media de defectos congénitos es próxima al 3% entre los niños nacidos vivos

Tabla 1. Estadística sobre la relación entre las constituciones cromosómicas y la causa de inviabilidad en 1.000.000 de embarazos

1.000.000 de embarazos		
850.000 nacidos vivos (85 %)		150.000 abortos espontáneos (15 %)
833.000 viables (83,3 %)	17.000 muertes perinatales (1,7 %)	70.000 aberraciones cromosómicas (7,5 %)*
5.165 aberraciones cromosómicas: 1849 aneuploidías en cromosomas sexuales: 1427♂ + 422 ♀ 1113 trisomías autonómicas: 42 del cromosoma 13, 100 del 18 y 1041 del 21 758 translocaciones robertsonianas equilibradas 758 translocaciones recíprocas equilibradas 117 inversiones 500 aberraciones estructurales desequilibradas		39.000 trisomías: 3.510 del cromosoma 21 13.000 Turner 45,X0 12.750 triploides 3n=69 4.500 tetraploides 4n=92 5250 otros

* El otro 7,5% son abortos de causa desconocida

Entre los defectos congénitos determinantes de aborto espontáneo cerca del 50% son de causa desconocida. En aquellos casos en que se puede determinar la causa, la mayor frecuencia corresponde a las anomalías cromosómicas (cerca del 25%), le siguen las alteraciones monogénicas (20%) y el resto se debe a la exposición a agentes teratógenos.

3. Genética del desarrollo y defectos congénitos

La Genética estudia el papel de los genes en la manifestación de los caracteres y la Embriología nos describe el proceso de los cambios morfogenéticos por los que transcurre el desarrollo de un nuevo ser en su etapa inicial. Es cada vez más evidente la relación entre determinados genes y las etapas morfológicas que se van manifestando fenotípicamente a lo largo del desarrollo embrionario. Recordemos que la constitución del genoma individual tiene lugar cuando se funden los pronúcleos de los gametos femenino y masculino en el cigoto, que debe entenderse como la primera realidad corpórea de una nueva vida. A partir de ese momento se sucede la expresión de genes responsables de cada etapa de desarrollo y de la diferenciación de las células. Las distintas formas del embrión, desde el cigoto, pasando por el estado de una bola de unas pocas células, la mórula, el blastocisto que anida en el útero (6°-9° día después de la fecundación), o la gástrula, que sobreviene después, no representan un cambio cualitativo en el embrión que se está desarrollando, sino

morfológico y cuantitativo, en lo que al tamaño se refiere. Hacia el décimo cuarto día tras la fecundación se completa la formación de tres estratos celulares: ectodermo, mesodermo y endodermo y se inicia la morfogénesis. Tras quince días queda definido el plan general del cuerpo y da comienzo la organogénesis y la histogénesis.

Todo el proceso de desarrollo desde la concepción a la anidación y desde la gastrulación en adelante es dinámico y sucede sin solución de continuidad con la intervención diferencial de determinados genes, presentes desde la concepción pero que permanecen en silencio hasta el momento del desarrollo y el lugar del embrión en que les corresponde expresarse para determinar la aparición de un tipo de estructura.

La Genética del Desarrollo, es una rama joven de la ciencia de la herencia que explica los determinantes genéticos que intervienen en las transformaciones morfológicas observadas a lo largo del desarrollo de los seres vivos. Los avances en esta especialidad y el análisis de los genomas han puesto en evidencia que, en lo que afecta a las decisiones de organización corporal, en todas las especies multicelulares hay dos tipos de genes: los «genes estructurales» que son los responsables directos de las estructuras morfológicas, dado que cuando se activan dan lugar a los tipos de proteínas que determinan la función específica de cada célula, y los «genes reguladores», que son los que dirigen la expresión de los genes estructurales tanto en tiempo como en lugar. La regulación de la expre-

sión de estos genes se encuentra mediada por los productos de expresión de los genes reguladores, que son proteínas de señalización, factores de transcripción u otro tipo de proteínas que van a parar a las regiones reguladoras, activadoras, represoras ó a los promotores próximas a los genes que se han de transcribir bajo su estímulo.

Interesa destacar que el desarrollo embrionario temprano, hasta el estado de blastocisto, es regulativo. El embrión recién formado durante la fase activa de división celular, desde el cigoto hasta después de la implantación, no ha entrado en la fase de organogénesis y conserva una capacidad embriogénica totipotente, pero está ya sometido a la actividad de los primeros genes reguladores. De este modo, los grandes pasos en los cambios que se observan durante la embriogénesis, son explicables por la mediación de los genes reguladores que intervienen en la expresión de los genes estructurales bajo su mando, que han de funcionar o silenciarse solo en determinado momento del desarrollo y en las células especializadas en que han de hacerlo. El cambio fenotípico del embrión de unas etapas a otras durante el desarrollo morfogénico se debe al proceso regular y ordenado del programa de actividades genéticas espacio-temporales, perfectamente establecido desde el momento de la fecundación. En distintos tejidos y órganos y en distintos períodos de tiempo durante el desarrollo, se activan o inactivan unos u otros genes, mediante fenómenos de regulación de la expresión, inducida o reprimida por la actividad de los genes reguladores. Es

evidente que desde un punto de vista de la jerarquía de las actividades genéticas que intervienen en la morfogénesis, los genes reguladores son más trascendentes que los estructurales en la marcha general del desarrollo morfogénico, dado que son los que dirigen el proceso y marcan la pauta de la diferenciación celular, y por consiguiente la aparición de un tipo de tejido, la reorganización de una serie de células para conformar un órgano, etc., todo ello ejecutado por los genes estructurales bajo su dependencia.

La fenomenología que hoy sabemos acompaña el desarrollo paulatino de un embrión por sucesivas divisiones celulares, la formación de gradientes y campos morfogénicos, determinantes de la existencia de linajes celulares diferenciados entre sí, ha sido objeto de numerosos estudios en organismos sencillos como la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* o el gusano nematodo *Caenorhabditis elegans* y constituye una de las páginas más brillantes de la moderna Biología

Los pasos por los que transcurre el desarrollo embrionario obedecen a procesos regulares de crecimiento en número de células y expresión de genes diferentes, cuando se requiere su participación, de acuerdo con los papeles específicos de cada linaje celular en el organismo. Al principio todas las células son idénticas, lo que explica el hecho de la capacidad de compensación incluso de una pérdida de células o una subdivisión del embrión hasta el estado de blastocisto. De este modo una segmentación accidental de un blastocisto incipiente explica la formación de los gemelos monocigóticos, por el

que las partes del embrión único que se independizasen podrían reorganizarse y emprender el camino de un desarrollo independiente normal. Sin embargo, a partir de la implantación, a medida que avanza el desarrollo, van surgiendo los papeles diferentes de los linajes celulares y este proceso de diferenciación celular implica activación o desactivación de genes distintos en cada célula, tejido u órgano. Los mecanismos del desarrollo normal y las formas en las que éste sufre alteraciones constituyen la base conceptual para entender el origen de muchos tipos de enfermedades humanas. Cuando esto sucede durante las fases de desarrollo embrionario o fetal, puede quedar alterado el plan de desarrollo de tal forma que sus consecuencias se pueden traducir en una deficiencia fisiológica, bioquímica o morfológica, cuyas consecuencias pueden ser la aparición de un defecto congénito, una malformación o una discapacidad, o incluso un aborto espontáneo.

Parece evidente que una alteración en la expresión de un gen necesario para la aparición de un cambio morfogenético constituye la piedra angular para entender el resurgir de una malformación o una discapacidad. A su vez, las alteraciones en la expresión de determinados genes pueden deberse no solo a la existencia de una mutación en los mismos, sino a la dependencia de la interacción con otros genes o epistasias de los que depende en su expresión, o a fallos en el nivel funcional de genes no alterados debido a factores ambientales. De ahí la importancia de mantener un buen fisiológico, nutricional y ambiental durante el embarazo.

En los últimos años se ha ampliado el conocimiento sobre la implicación de genes en la regulación del desarrollo morfogenético, merced a la utilización de organismos modelo. En organismos sencillos como la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, o en seres más complejos y más próximos al hombre, como en el ratón *Mus musculus*, se ha avanzado mucho en el conocimiento de los denominados genes «homeóticos», que intervienen en decisiones sobre el destino morfológico de los linajes celulares. De este modo, los investigadores Okamoto², Schöler³ y Rosner⁴, descubrieron independientemente un gen homeótico, denominado *Oct4* que se empieza a expresar en el embrión de dos células, mantiene la actividad en todos los blastómeros en las fases posteriores del desarrollo, en la mórula y en las células embrionarias totipotentes del blastocisto, mientras que decae en el trofoblasto y en el endodermo primitivo. Tras la implantación y en el comienzo de la gastrulación, *Oct4* sigue expresándose en el ectodermo embrionario aunque decae su expresión de delante a atrás en la gástrula. Es decir, el gen no se expresa por igual en todas las partes del embrión ni en todos los momentos del desarrollo em-

2 Okamoto, K., Okazawa, H. et al. «A novel octamer binding transcription factor is differentially expressed in mouse embryonic cells», en *Cell* 60 (1990), pp. 461-472.

3 Schöler, H.R., Ruppert, S. et al. «New type of POU domain in germ line-specific protein Oct-4», en *Nature* 344 (1990), pp. 435-439.

4 Rosner, M., Vigano, M.A., et al. «A POU-domain transcription factor in early stem cells and germ cells of the mammalian embryo», en *Nature* 345 (1990), pp. 686-692.

brionario. Más adelante, en la fase fetal, durante la organogénesis, la actividad de *Oct4* se restringe a las células germinales primordiales que se diferencian desde el mesodermo y al tejido germinal hasta el inicio de la diferenciación sexual y la meiosis.

Experimentos recientes de manipulación genética utilizando embriones de ratones «knockout»⁵ han permitido avanzar en el estudio de la expresión de los genes reguladores en la embriogénesis de mamífero. De este modo se sabe que la pérdida de expresión de *Oct-4* determina que las células del embrión sigan un proceso de desarrollo hacia tejidos somáticos, mientras que la permanencia en actividad de este gen determina el mantenimiento de la totipotencia de las células. También se han descubierto otros genes reguladores que se activan pronto en el desarrollo embrionario. De este modo, un gen denominado *Nanog*⁶ interacciona con *Oct4* para la diferenciación de las células madre y la formación del ectodermo primitivo. La anulación de *Nanog* determina la falta de desarrollo de este tejido. De modo parecido, el gen *Stat-3*, que codifica otro factor de transcripción, en interacción con los genes anteriores, determina el mantenimiento de la pluripotencialidad de

las células madre y deja de estar activo en el endodermo primitivo. *EGF4*, que está específicamente activo en las células madre embrionarias y *Sox-2*, que funciona en interacción con *Oct-4* son activos en las primeras etapas del desarrollo y de ellos depende la actividad de una serie de genes estructurales. Otro gen, el *gp130*, interviene en la formación de los órganos y tejidos, como lo demuestra la ausencia de organogénesis tras provocar su anulación experimental en ratones «knockout». En resumen, cada día se van conociendo los papeles decisivos de genes que intervienen en los primeros momentos de la cascada de actividades necesarias para la organogénesis, que nos enseñan en qué lugar y en qué momento del desarrollo del embrión se han de sintetizar las proteínas de que depende cada etapa. Lo que pone de manifiesto este tipo de genes es el delicado equilibrio necesario para el normal desenvolvimiento del desarrollo en los organismos pluricelulares más complejos. Cualquier fallo en la expresión de uno de estos genes, debido a una mutación ó a la influencia de factores ambientales, da lugar a la alteración del programa de desarrollo en que están implicados, con el consiguiente efecto sobre la falta de cumplimiento de parte del mismo. Las consecuencias pueden ser distintas dependiendo del papel del gen o genes implicados. Puede darse desde el colapso total, con consecuencias de un aborto espontáneo a una malformación ó discapacidad, por la alteración de la funcionalidad de un órgano determinado.

Es también de gran interés el conocimiento de que los genes homeóticos,

5 La denominación «knockout» aplicada a ratones de laboratorio u otro tipo de organismos obedece a la anulación experimental de la expresión de un gen determinado por sustitución o manipulación, usualmente mediante experimentos de transgénesis.

6 El nombre «nanog» se debe a una leyenda de origen celta y etimológicamente significa «siempre joven».

decisivos para establecer el plan de desarrollo corporal son universales. De esta forma, se ha encontrado una sorprendente similitud en la estructura y función de los llamados genes «homeóticos», que intervienen en decisiones sobre el destino morfológico de los linajes celulares en el desarrollo temprano de los organismos investigados, como la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* y el ratón. Los genes homeóticos más importantes se denominan *Hom* en los invertebrados y *Hox* en los vertebrados. Estos sistemas se han encontrado en todos los grupos animales y están asociados en complejos de varios genes, muy próximos entre sí en los mismos cromosomas, lo que sugiere un origen común a base de la duplicación de genes ancestrales.

Se ha propuesto que los genes *Hom* y *Hox* aparecieron al mismo tiempo que la segmentación, en la explosión de formas de vida durante el Cámbrico, hace unos 570 millones de años. Sin embargo se han encontrado genes homólogos a los *Hom* y *Hox* en plantas, hongos, gusanos y otros animales no segmentados, como medusas y esponjas, lo que parece indicar que el origen de los genes precursores de los complejos *Hom* y *Hox*, que intervienen en las decisiones del desarrollo corporal de los animales, es incluso anterior al origen de los invertebrados, tal vez al de los seres pluricelulares en el Precámbrico, y desde luego muy anterior a la diversificación de los animales y a la evolución de un eje corporal antero-posterior diferenciado.

Como ejemplo del funcionamiento de estos genes y su importancia en la morfogénesis está el hecho de que las mutacio-

nes en ellos son causa de malformaciones, probablemente por la alteración del programa de desarrollo del tejido, órgano o sistema en el que deben actuar dentro del plan corporal global de desarrollo. Así por ejemplo, se conocen mutaciones de pérdida de función en casi todos los genes *Hox* del ratón. La importancia de estos genes en la arquitectura corporal se pone de manifiesto al observar el paralelismo existente en los efectos fenotípicos de algunas mutaciones en organismos tan alejados como la mosca de la fruta y el ratón. De este modo, la anulación del gen homeótico *Ubx* del complejo *Hom-C* de *Drosophila* produce una deriva de la morfología del tercer segmento torácico hacia la que corresponde al segundo segmento. Como consecuencia aparece un segundo par de alas en lugar de los balancines propios de la tercera región torácica del insecto. De forma similar, en el ratón, la anulación del gen *Hox-8*, da lugar a la aparición de costillas unidas a la primera vértebra lumbar, siendo ésta la primera vértebra sin costillas en el desarrollo de la columna vertebral de todos los mamíferos. Un segundo efecto fenotípico de la mutación en *Hox-8* en el ratón es la malformación de los dedos, que aparecen curvados, como garfios. En el hombre, la mutación del gen *HOMD13* tiene un efecto similar y es causante de la polisindactilia, una anomalía por la que los individuos heterocigotos para este gen muestran una sindactilia interfalángica y dedos extra en los pies y manos. Esta alteración fenotípica es más acusada en los homocigotos. En líneas generales los genes *Hom* de invertebrados y *Hox* de los

vertebrados son reguladores responsables de la identidad regional o local de cada parte a lo largo del plano general corporal durante el desarrollo.

Muchos de estos factores intervienen de forma decisiva en las etapas críticas del desarrollo morfogénético. Iniciada la gastrulación con la formación de los tres estratos celulares básicos: ectodermo, mesodermo y endodermo, se inicia la morfogénesis. A los quince días de la concepción está ya definido el plan general del cuerpo y da comienzo la organogénesis y la histogénesis. Durante este período tiene lugar la formación de los primordios de varios órganos importantes, como el corazón, el cerebro y la médula espinal, el sistema esquelético y el conducto gastrointestinal. La gastrulación marca el inicio de la organogénesis y a partir de este estadio ya no se podría compensar el daño celular ó las pérdidas de funcionalidad de algunas células. Dicho de otro modo, la gastrulación, es una de las etapas más críticas en cuanto a su susceptibilidad en la aparición de defectos congénitos.

Un buen ejemplo de la participación de los genes homeóticos en la morfogénesis de determinados órganos lo ofrece el gen *PAX6*, que interviene en el desarrollo ocular. El nombre de este gen proviene de la homología existente con un gen que se descubrió en *Drosophila*, el gen *paired*, denominación que alude a que este gen está implicado en la formación de los pares de segmentos, durante el desarrollo de la mosca de la fruta. En la organogénesis humana el gen *PAX6* juega un papel importante en el desarrollo ocular. Una vez formado el seno

óptico, tiene lugar un engrosamiento de las células ectodérmicas que lo recubren para formar la llamada «placoda óptica», que más tarde dará lugar al cristalino. Una vez producida la placoda óptica tiene lugar la expresión del gen *PAX6* en sus células. La actividad de este gen es necesaria para el normal desarrollo de la placoda óptica y decae una vez formado el cristalino, aunque también se expresa en niveles bajos en el propio seno óptico, la retina y el iris en formación. Es preciso por tanto la presencia del alelo normal de este gen en homocigosis para el desarrollo normal del ojo, de modo que la heterocigosis para una mutación de pérdida de función de *PAX6* conduce a diversos tipos de defectos congénitos en el desarrollo ocular, incluidos la hipoplasia ó aplasia del iris, denominada aniridia. La homocigosis para esta mutación determina el fallo de la formación de la placoda óptica y otras anomalías del sistema nervioso central.

En la Tabla 2 se registran algunos ejemplos de sistemas genéticos monogénicos, multifactoriales o variaciones cromosómicas, que determinan la alteración de los patrones del desarrollo humano y cuyas consecuencias son la aparición de una malformación o una discapacidad más o menos grave.

Además de los registrados en la Tabla 2 hay cientos de genes cuya mutación pueden ser causa de defectos congénitos. Entre las mutaciones de sistemas monogénicos causantes de estas alteraciones, una importante proporción se debe a alelos dominantes con tasas de mutación espontánea relativamente elevadas, como

ocurre con el caso de la Neurofibromatosis tipo 1, con una frecuencia de 1:3.000 a 1:5.000 de nuevas mutaciones, o la acondroplasia, con una tasa de 1:10.000.

Otra importante proporción de defectos congénitos sigue patrones de herencia multifactorial, como ocurre con la diabetes y las enfermedades mentales.

Tabla 2.

Ejemplos de alteraciones en el desarrollo relacionadas con causas genéticas conocidas

Gen	Enfermedad	Hecho clínico	Genética y patogenia
Monogénicas			
<i>PAX6</i>	Aniridia	Iris reducido o ausente. Anomalías frecuentes en la retina, cristalino y cornea	Mutación semidominante (<i>locus en 11p13</i>) de pérdida de función del factor transcripcional PAX6
<i>CREB</i>	Síndrome de Rubenstein-Taybi	Retraso mental, pulgares anchos, fisuras palpebrales antimongoloides, maxilar hipolásico, nariz prominente, cardiopatía congénita	Mutación autosómica letal en homocigosis con efectos en heterocigosis (<i>locus en 1q21.3</i>). La proteína de enlace CREB es un coactivador transcripcional de muchos genes diferentes
<i>HOXD13</i>	Polisindactilia	Fusión interfalángica y dedos de más en pies y manos	Mutación dominante de sobreexpresión. Se trata de un gen homeótico (<i>locus en 2q31-q32</i>)
<i>PAX3</i>	Síndrome de Waardenburg	Sordera, vitíligo frontal, desplazamiento de los cantos internos de los ojos. En ocasiones malformaciones en las extremidades superiores	Mutación autosómica dominante (<i>locus en 2q35</i>) Codifica un factor de transcripción que se expresa en las células pigmentarias en desarrollo
<i>SHH</i>	Holoprosencefalia	Malformación caracterizada por una escisión bilateral del cerebro anterior y línea media de la cara. Sus manifestaciones pueden ser leves (un lo incisivo central) a graves (microcefalia, ciclopia)	Mutación autosómica de pérdida de expresión en el gen homeótico ortólogo del gen Sonic Hedgehog, de <i>Drosophila</i> , también conservado en pez cebra, pollo y ratón. El gen codifica una proteína de señalización para la activación de múltiples genes estructurales.
<i>NIPBL</i>	Síndrome de Cornelia de Lange	Retraso mental y de crecimiento, defectos en las extremidades superiores, sinofridia, línea del frontal del cabello bajo, puente nasal deprimido, labio superior fino, prognatismo maxilar	Mutación dominante autosómica (<i>locus en 5p13.1</i>) en un gen que codifica un componente del complejo de las cohesinas.

Poligénicas, con influencia ambiental (teratogénica)		
Labio leporino/ paladar abierto	Anormalidad variable que afecta a la formación del labio superior y cielo de la mandíbula durante la gestación. Fisura vertical en la línea media del labio (25% de los casos), paladar (25%) o ambos (50%).	Ocurrencia esporádica poligénica con un riesgo de recurrencia del 3-5% A menudo va acompañado de otros trastornos.
Embriofetopatía alcohólica	Microcefalia, hipoplasia del nervio óptico, retraso del desarrollo, anomalías faciales, hiperactividad	Se debe a una exposición del feto a etanol durante períodos críticos del desarrollo del sistema nervioso central. Relacionado con la muerte de neuronas.
Embriopatía por el ácido retinoico	Orejas pequeñas, malformaciones cardíacas, malformaciones de la fosa posterior, anomalías del tipo y paratiroides.	Se debe a la exposición a isotretinoína durante el embarazo lo que causa anomalías en estructuras derivadas de la cresta neural y los arcos branquiales
Cromosómicas		
Síndrome de Down	Hipotonía muscular, facies mongoloide, dedos cortos con dermatoglifos palmares característicos y retraso mental.	Trisomía 21. Se debe a la dosis triple de los cerca de 386 genes del cromosoma 21
Síndrome de Patau	Retraso de crecimiento y retraso mental severo con malformaciones graves del sistema nervioso central	Trisomía 13. Se debe a la dosis triple de los cerca de 611 genes del cromosoma 13. La mitad de estos bebés muere en el primer mes de vida
Síndrome de Edwards	Retraso de crecimiento pre y postnatal, Hipotonía inicial que evoluciona a hipertonia. Microcefalia. Malformaciones renourológicas,	Trisomía 18. Se debe a la dosis triple de los cerca de 480 genes del cromosoma 18. El 90% de estos bebés muere en las primeras semanas de vida.

4. Genética, epigenética y malformaciones

Con el desarrollo del Proyecto Genoma Humano se completó la información sobre la organización estructural de todas las secuencias del ADN de nuestro genoma, dotado de un total aproximado de 25.000 genes. Tras la culminación del

Proyecto Genoma Humano los investigadores han dirigido su atención hacia el conocimiento de la función de los genes, que es la fase conocida como «genómica funcional. Tal como queda indicado en el apartado anterior, las alteraciones de muchos de los genes ya conocidos son causa de determinadas enfermedades

cuya recopilación y descripción puede ser consultada en la base de datos OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), a cargo del Dr. Victor A. McKusick, de la Facultad de Medicina de la Universidad John Hopkins de Baltimore⁷.

En el ADN del genoma individual está contenido el repertorio de instrucciones de las que dependen el desarrollo, la constitución morfogenética y la construcción fenotípica de cada ser humano en interacción con el medio ambiente en el que se desarrolla. Tal como queda indicado, el proceso dinámico del desarrollo embrionario depende en primer lugar del cumplimiento de la secuencia programada de actividades de los genes estructurales propios de cada embrión, bajo la dirección de los genes reguladores. Sin embargo, el conocimiento del programa genético del desarrollo requiere algo más que desvelar el orden de actuación de los genes que intervienen a lo largo del proceso morfogenético, ya que a esta programación se sobreañaden las «modificaciones epigenéticas» una oleada de marcas moleculares en el ADN, destinadas a la interpretación en clave de activación o silenciamiento de los genes. Estas marcas no suponen modificaciones en el programa de desarrollo genético, simplemente completan el camino a seguir dentro de un rango de variación. De acuerdo con Antonio García Bellido, investigador del campo de la Genética

del Desarrollo, los marcas extracigóticas ejercen un papel inductor cuya función es «permisiva más que instructiva»⁸.

El término «epigenética» fue acuñado en 1942 por Conrad H. Waddington⁹ para referirse a la ejecución del fenotipo a partir de las instrucciones potenciales de un genotipo, bajo el supuesto de que estas instrucciones han de recorrer un camino, en el que pueden ocurrir reajustes, hasta que se reflejan en el fenotipo y finalmente se traducen en una manifestación determinada del carácter dentro de un rango de variación. El uso actual del término epigénesis acentúa el hecho de los cambios hereditarios en la expresión de los genes sin que se produzca variación de la información genética. También se hace énfasis al hecho de que los estados de expresión génica son estables y transmitidos a las células hijas durante el proceso de desarrollo, pudiendo perpetuarse en ausencia de las condiciones que los establecieron¹⁰.

De este modo, las modificaciones epigenéticas determinan los estados fisiológicos de la expresión de los genes y proveen una memoria celular para el control de la transcripción en las células de los organismos superiores. La principal modificación epigenética del ADN de los mamíferos consiste en una metilación

7 McKusick, V. «Mendelian Inheritance in Man: A Catalog of Human Genes and Genetic Disorders», Johns Hopkins University Press, Baltimore (1997). <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>>.

8 García-Bellido, A. «Hacia una gramática genética», *Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, Madrid (1984).

9 Waddington, C.H. «The epigenotype», en *Endeavour* 1 (1942), 18-20.

10 Bird, A. Macleod, D. «Reading the DNA methylation signal», en *Cold Spring Harbor Symposium Quantitative Biology* 69 (2004), 113-118.

de determinadas bases nucleotídicas del ADN. Se trata de la adición de un grupo metilo al carbón 5' de la Citosina en los dinucleótidos CpG¹¹. A este tipo de modificación general se añaden otros dos tipos de modificaciones que pueden alterar el patrón de expresión de determinados genes. Se trata de la acetilación de las histonas^{12,13}, que son las principales proteínas cromosómicas, y la interferencia de la transcripción de los genes mediante la actividad de un tipo de ARN¹⁴.

Lo que es importante señalar de este conjunto de modificaciones es su dependencia del ambiente en las etapas tempranas del desarrollo embrionario. Cada vez se conoce más y mejor sobre el delicado equilibrio fisiológico interno y externo necesario para el desarrollo embrionario y la influencia negativa que pueden ejercer determinados factores ambientales como inductores de modificaciones epigenéticas, con consecuencias en la aparición de defectos congénitos y discapacidades al nacer. A este respecto, es importante señalar el riesgo de la aplicación de las diferentes tecnologías de la reproducción asistida

en las modificaciones epigenéticas de los embriones producidos *in vitro*^{15,16}. Tras la fecundación hay un período pronunciado de cambios epigenéticos, durante el cual se produce una desmetilación rápida que determina el borrado de las marcas epigenéticas del genoma paterno seguida de la desmetilación tras la replicación del genoma materno. A continuación, tras la implantación del blastocisto en el útero, e iniciada la gastrulación se produce una gran actividad de síntesis del ADN y de expresiones génicas acompañada de una onda de metilación *de novo* que contribuye a la diferenciación de los tejidos somáticos¹⁷. De acuerdo con esto deben tenerse en cuenta las condiciones ambientales, toxicológicas y nutricionales del embrión, el feto y el neonato, como posible causa de las modificaciones en el epigenoma individual. En este sentido, se ha extendido la preocupación por los defectos epigenéticos debidos a la influencia de factores incontrolados debidos al uso de la tecnología de la fecundación *in vitro* (FIV) y la inyección intracitoplásmica (ICSI). Aunque la mayoría de los niños procedentes de la reproducción asistida

11 Bird, A. «DNA methylation patterns and epigenetic memory», en *Genetics Development* 16 (2002), 6-21.

12 Jaenisch, R., Bird, A. «Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals», en *Nature Genetics* 33 (2003), S245-S254.

13 Wang, Y., Wysocka, J., Perlin, J.R., Leonelli, L., Allis, C.D., Coonrod S.A. «Linking covalent histone modifications to epigenetics: the rigidity and plasticity of the mark», en *Cold Spring Harbor Symposium Quantitative Biology* 69 (2004), 161-169

14 Novina, C.D., Sharp, P.A. «The RNAi revolution». *Nature* 430 (2004), 161-164.

15 De Baun, M.R., Niemitz, E.L., Feinberg A.P. «Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19», en *American Journal Human Genetics* 72 (2003), 156-160.

16 Behr, B., Wang, H. «Effects of culture conditions on IVF outcome», en *European Journal Obstetrics Gynecology and Reproduction Biology*. 115 (2004) (Suppl. 1), S72-S76.

17 Mellissa, R.W., Mann, S., Lee, S., Doherty, A.S., Verona, R.I., Nolen, L.D., Schultz, R.M., Bartolomei, M.S. «Selective loss of imprinting in the placenta following preimplantation development in culture», en *Development* 131 (2004), 3727-3735.

tienen un desarrollo normal, se aprecia un aumento de casos de neonatos con bajo peso en el nacimiento y un aumento del orden de 3 a 6 veces de ocurrencia de los síndromes de Beckwith-Wiedemann (BWS)¹⁸ y Angelman (AS)¹⁹ entre los nacidos a partir de estas tecnologías. Aunque se desconoce la incidencia de los factores ambientales del cultivo *in vitro* sobre los embriones se evidencia una mayor incidencia general de defectos congénitos en niños procedentes de las técnicas de reproducción asistida y parece demostrado que las condiciones de los cultivos pueden afectar de forma importante a la impronta de marcas epigenéticas durante el desarrollo embrionario²⁰.

5. Conclusión

En su conjunto los defectos congénitos constituyen un apartado importante de la atención médica que afecta a cerca del 3% de la población, fundamentalmente al nacer aunque la manifestación fenotípica puede retrasarse a etapas más o menos tardías después del nacimiento.

18 De Baun, M.R., Niemitz E.L., Feinberg, A.P. «Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *American Journal Human Genetics* 72 (2003), 156-160.

19 Cox, G.F., Burger, J., Lip, V., Mau, U.A., Sperling, K., Wu, B.L. «Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting effects». *American Journal Human Genetics* 71 (2002), 162-164.

20 Hansen, M., Bower, C., Milne, E., de Klerk, N., Kurinczuk, J.J. «Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review». *Hum Reproduction*. (2005), 20: 328-338.

Hay un 15 % de abortos espontáneos de los que la mitad se debe a alteraciones cromosómicas graves e incompatibles con la vida y la otra mitad son de causa desconocida. De los que embarazos que llegan a término, cerca de la mitad de los casos en que surgen defectos congénitos son de origen desconocido y del restante 50%, la mayoría se debe a aberraciones cromosómicas tales como el síndrome de Turner (45,X0) y las conocidas trisomías 21 (síndrome de Down), 13 (síndrome de Patau) y 18 (síndrome de Edwards). Coherentemente con la gravedad de la alteración de las dosis génicas que representan las trisomías, estos tres cromosomas son los portadores del menor número de genes de los 22 autosomas del cariotipo humano. Esto significa que las trisomías en otros cromosomas alteran en un grado mayor el equilibrio génico necesario para el desarrollo y engrosan la estadística de las aberraciones causa de aborto espontáneo. De hecho la mayor proporción de las propias trisomías 21, 13 y 18 son causa de aborto, aunque una cierta proporción de los embriones portadores de ellas lleguen a término. Desgraciadamente, las alteraciones cromosómicas no son tratables ni corregibles médica o quirúrgicamente. Sin embargo, hay muchos defectos congénitos monogénicos que, de conocer su incidencia durante la gestación o en el momento del nacimiento pueden ser tratados y en cierta medida corregidos.

La dismorfología es una especialidad de la genética clínica encargada del tratamiento de los defectos congénitos. Las perspectivas de esta rama de la genética

clínica están puestas en el desarrollo de nuevas técnicas de terapia génica. Mientras se desarrollan estas técnicas, preferentemente destinadas al tratamiento de las enfermedades de causa monogénica, las dismorfologías se tratan de paliar mediante una combinación de técnicas de cirugía y/o farmacología pediátrica y rehabilitación. Como en otros campos de

la moderna medicina existen fronteras en lo que supone el diagnóstico y el tratamiento de muchas enfermedades, siendo menester el mantenimiento del respeto a la vida humana hasta el nacimiento y la búsqueda de los tratamientos que hagan más llevadero el defecto genético o la discapacidad en los casos que lleguen a término.

Recibido: 21-07-2009

Aceptado: 12-08-2009