

Los
mecanismos
biológicos
del
desarrollo

**Autores: Di Pasquale, Bruno
Dra. Boutet, María Laura
Dra. Bail, Nina**

Objetivos y usos de este material:

El siguiente trabajo es un resumen de uno de los temas más importantes de la materia Embriología. Lo creamos así, porque en cada una de las clases de la cursada aplicaremos los conceptos aquí descriptos. Habrá clases en las que aplicaremos uno de estos conceptos, clases en las que aplicaremos dos, y clases en las que los aplicaremos todos. De allí surge la necesidad de crear un material didáctico, al alcance de todos los alumnos, que no de nada por sobreentendido (cosa que a veces ocurre con los libros de la bibliografía oficial).

Es muy importante que sepan a su vez, que si bien este trabajo es de acceso gratuito en la página de internet de la cátedra, **no reemplaza en absoluto a la bibliografía oficial**. Es un resumen con la interpretación de algunos docentes de la cátedra de los mecanismos biológicos del desarrollo. Esto quiere decir que es una guía, que sirve de complemento al libro, cuyo objetivo es hacer más dinámica la lectura y dejar una impronta conceptual en ustedes, los alumnos, para que entiendan la embriología de manera integral.

Encontrarán en las páginas siguientes un texto escrito en base a preguntas frecuentes, delimitando conceptos importantes, en un idioma un tanto más amigable que el de los tecnicismos de algunos libros. Seguramente esté sesgado por nuestras falencias literarias, o por el afán mismo de hacer simple lo complejo. Todo se charla. Esta puede no ser la versión definitiva del trabajo. Están invitados a revisarlo, corregirlo y mejorarlo. Fue escrito para ustedes, y esperamos de corazón que lo adopten como propio.

Aprovecho para agradecer la dedicación de la Dra. María Laura Boutet para las correcciones y el diseño de los esquemas, a todos los docentes que participaron con sugerencias y apoyo, y a la Dra. Nina Bail por ser siempre una gran maestra.

Bruno Di Pasquale

Los mecanismos biológicos del desarrollo

Los mecanismos biológicos del desarrollo son todos aquellos procesos que le permiten a las células formar parte de un organismo pluricelular complejo. Esta definición que ahora parece obvia, tiene ciertos puntos débiles, ya que hay organismos procariontes que podrían efectuar algunos de éstos mecanismos, pero no todos. Es fundamental manejarlos bien, ya que aparecen en TODOS los temas del programa a veces solapados, a veces un poco ocultos, o dados por sobreentendidos. Como adelanto, les digo que son geniales.

Éstos son:

- 1) Inducción
- 2) Determinación y diferenciación
- 3) Migración celular
- 4) Proliferación
- 5) Apoptosis

Vamos a respetar el orden numérico, explicando cada uno por separado, y citando ejemplos que vamos a desarrollar más adelante. Aclaración: Si hay una frase que se repite constantemente en las aulas de embriología es: “*No se preocupen que esto lo vamos a ver bien más adelante...*”, (no me odien).

1) Inducción: la inducción es el mecanismo más importante de todos. Se podría decir que es la madre de todos los mecanismos biológicos del desarrollo. Se preguntarán cuál es la razón... Sencillamente porque, a partir de este mecanismo, la célula responde produciendo algunos de los otros. Veamos como: podríamos definir a la inducción como una interacción entre dos o más células mediada por señales. Podríamos hablar de poblaciones celulares, tejidos u órganos, interaccionando entre sí. Estas interacciones están dadas por señales que en la embriología suelen ser solubles, o sea, que viajan disueltas en un líquido, y que tienen la capacidad de viajar hacia un tejido u órgano blanco.

Para que esta interacción pueda ser denominada inducción, deben existir dos grupos de células con capacidades diferentes. Por un lado, células *inductoras*, que -como su nombre lo indica- deben ser capaces de sintetizar y liberar al medio una molécula señal, sea cual fuere su tipo (proteínas, esteroides, aminoácidos, etc.). Por otro lado, debe existir una población celular *competente*. El nombre de esta población es raro, ya que no solemos usar con frecuencia esta palabra, pero denota “*capacidad*”. Alguien competente es alguien capaz. ¿Qué características tendrá una célula competente? Competencia implica capacidad de respuesta, a través de *receptores* (ya sea en su membrana o su interior), ante las señales liberadas por el inductor.

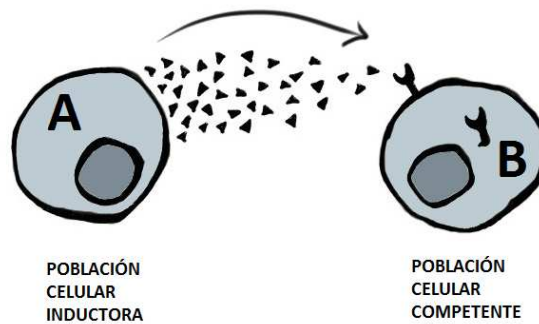


FIGURA 1.1

Un concepto, que no es menor, es el siguiente: para que exista la inducción se requiere que ambos, tanto inductor como competente, se relacionen en el tiempo y en el espacio. Suena lógico, ¿no? Bien, esto es de importancia radical, ya que el inductor puede estar liberando señales, en el medio adecuado, pero si el competente no está, o las células no son competentes por no haber expresado los receptores a tiempo, y la inducción fracasa. A su vez, la inducción es un mecanismo que opera en sentido “todo o nada”; esto quiere decir que una vez que se libera la señal -aunque el inductor desaparezca- la inducción se concreta. No hay lugar para el arrepentimiento una vez liberada la señal... ¡qué fuerte esta frase! Jajaja.

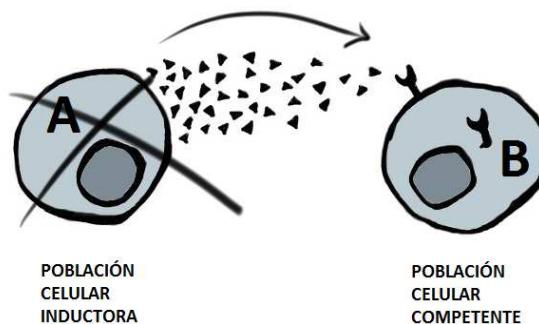


FIGURA 1.2

Para terminar, un concepto que roza lo poético: para que exista una inducción, las células deben tener una historia en común... Bellísimo... pero, ¿qué significa? Significa que ambas células, deben tener una conexión más profunda, a un nivel más básico y primitivo. Ambas están conectadas por su ADN. Quiere decir que la célula inductora expresa genes que le van a permitir sintetizar una molécula señal que se va a complementar con un receptor en la célula competente, que a su vez fue el producto de la expresión de uno o un grupo de genes.

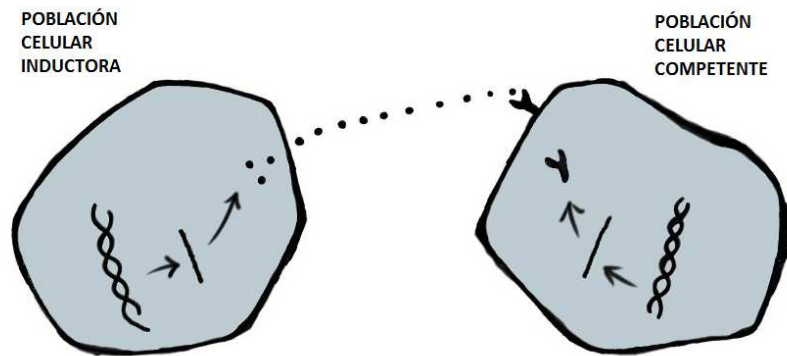


FIGURA 1.3

Vamos a ejemplificar, y a hacer las últimas aclaraciones: un embrión es un conjunto de tejidos en constante inducción. En embriología, encontraremos varios inductores relevantes. Estos inductores, a los que llamaremos “primarios”, inducen al resto de las células para que adopten una forma, empiecen a cumplir funciones, y así -coordinadamente- se vaya formando el embrión con sus manitos, su cabeza y sus órganos. Todo esto, la formación exitosa de las partes del embrión que después será feto y después bebé, depende de inducciones. Tres nombres a tener en cuenta, de estructuras que van a inducir y organizar el desarrollo embrionario, son: *nódulo de Hensen*, *notocorda* y *mesénquima precordial*. Más adelante lo veremos... no me odien.

Aclaración: las inducciones, rara vez son unidireccionales, ya que todos o casi todos los tejidos embrionarios tienen capacidad inductora. Cuando dos tejidos o más se inducen mutuamente para la formación de un órgano, estamos en presencia de una *inducción recíproca*.

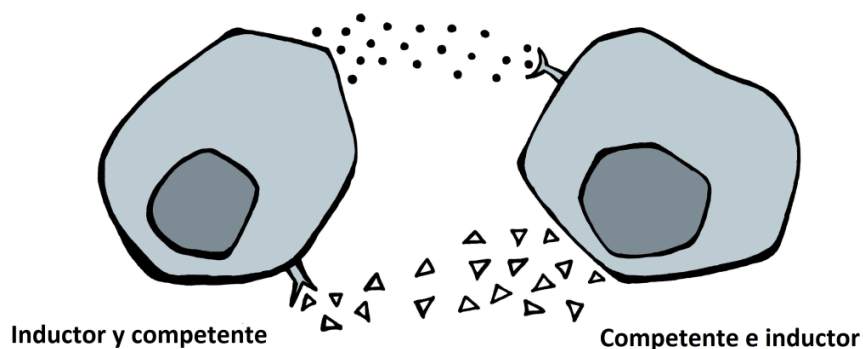


FIGURA 1.4

2) **Determinación y diferenciación**: si bien son dos mecanismos diferentes, es útil explicarlos juntos, ya que la diferenciación ocurre *siempre* luego de una determinación. Son dos procesos íntimamente relacionados y sucesivos que explican la formación de una población celular a partir de otra.

Determinación: podemos definir a la determinación como la elección de ciertos genes para la vida celular. Poéticamente sería algo así como la *elección de una vía evolutiva*. Cabe recordar que todas nuestras células poseen el mismo ADN, pero lo que las diferencia son los segmentos de ADN que expresan. Es por eso que este mecanismo se relaciona con un proceso biológico

sumamente importante como es la compactación del ADN. Pensemos en una célula muscular: su función es contraerse ante diferentes estímulos y coordinar esa contracción con otras para que respuesta tisular sea efectiva. ¿Qué proteínas importantes tiene una célula muscular? Muchas. Entre ellas, la actina, la miosina, la titina, etc. Ahora bien, la célula muscular posee todos los genes que poseen todas nuestras células. ¿Por qué mecanismo expresa solo las proteínas que necesita? Esto ocurre a través del mecanismo de determinación, mediante el cual la célula -durante su desarrollo- mantiene laxos los sectores de ADN que codifican para productos útiles y compacta los sectores que contienen genes que no necesitará.

Para comprender este mecanismo es importante recordar qué eran la *hetero-* y la *euromatina*. Los genes que necesita la célula en desarrollo se van a ubicar en la *euromatina*, mientras que aquellos que para la célula sean inútiles se ubicarán en la *heterocromatina*. ¿Realmente es así de simple? Lamentablemente no, pero tampoco es tan complejo. La célula recibe inducciones de un tipo particular para determinarse, conocidas como inducciones *determinantes*. Estas inducciones generan la activación de una cascada de señales que culminan en el núcleo celular, estimulando la compactación de ciertos sectores del genoma, y evitando la compactación de otros. Si quisiéramos ejemplificar esto, podríamos decir que una célula que en el futuro será muscular recibe una inducción determinante que estimula la compactación del gen de la insulina (hormona proteica liberada por el páncreas), y mantiene laxa la zona donde se encuentra el gen de la actina y de la miosina. ¿Se entendió?

La determinación posee una característica fundamental: es *irreversible*. ¿Qué significa esto? Que la célula una vez que ha compactado su ADN no puede volver atrás. Una vez que eligió su camino, no puede arrepentirse. *Rotundo*.

Hay un concepto interesante que se escucha en los consultorios de psicólogos y psiquiatras: “toda elección es una pérdida.” ¿Cómo podemos aplicar este concepto a la determinación? Imagínense que una célula posee dos caminos. Al elegir uno, dada la irreversibilidad del mecanismo, nunca podrá transitar el otro. Este concepto se relaciona de manera inversa con otro concepto importante: el de *potencialidad evolutiva*. La *potencialidad evolutiva* es una propiedad de la célula que da cuenta de la capacidad que posee la misma de devenir en distintos tipos celulares, es decir, de producir distintos derivados. Imagínense que nuestros billones de células provienen de una sola, que es la célula huevo, producto de la fecundación. ¿Se lo imaginaron? Bueno. A partir de esa célula obtenemos no solo una cantidad monstruosa de células, sino células con características y funciones muy distintas. Ahora imaginen una neurona. Célula fundamental para el funcionamiento del ser humano y ejemplo de célula que no hace mitosis, y que nunca dará -debido a esto último- derivados: ¿Cómo sería la potencialidad evolutiva de cada una de estas células? Claramente no será la misma. La célula huevo posee una potencialidad evolutiva descomunal, mientras que la neurona directamente no la presenta. La neurona ha alcanzado su máximo grado de determinación: su potencialidad evolutiva es nula. Este ejemplo nos demuestra que a cada paso que da la célula para determinarse, suprime parte de su potencialidad, lo que generaría una relación inversamente proporcional entre la potencialidad y la determinación. A mayor determinación, menor potencialidad, y viceversa. ¿Muy complicado? Espero que no...

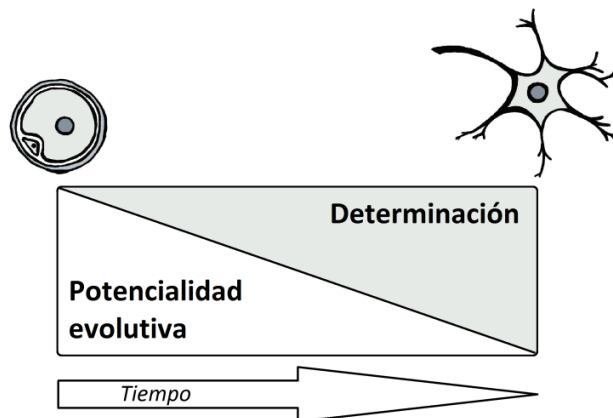


FIGURA 2.1

Diferenciación: Este mecanismo es el siguiente paso. Una vez que la célula eligió sus genes producto de la determinación, y ante la acción de una segunda inducción -que llamaremos “permisiva”- aquella expresará los genes que eligió. Ante este fenómeno, veremos que la célula cuenta ahora con distintos productos génicos en su citoplasma, en sus organelas, en su membrana... Claramente, la célula ha sufrido un cambio. Ha cambiado morfológica y funcionalmente. Es ahora diferente a sí misma en un estadio inmediatamente previo.

Una vez definidos ambos conceptos, integremos. Es muy tentador decir lo siguiente: “La determinación actúa sobre el genotipo y la diferenciación sobre el fenotipo.” Esto es incorrecto por lo siguiente: la inactivación o activación génica no modifica en absoluto la *carga genética* de la célula. Las modificaciones producto de la determinación actúan sobre el entorno de los genes (asociación a histonas, metilación de bases, etc.) pero de ninguna manera alteran el gen. Modificar el gen supondría, básicamente, una mutación del mismo. El concepto que usamos para describir lo que rodea a los genes es el de *epigenética*. Lo epigenético es el ámbito que circunda al gen, permitiendo de alguna manera regular su expresión. Es por esto que la determinación se produce por modificaciones epigenéticas. De esta manera, dos células de un tejido “X” que han elegido genes distintos, serán iguales fenotípicamente hasta que sufran el proceso de diferenciación. Recién una vez que se expresen los genes elegidos (*diferenciación celular*), se observarán cambios a nivel fenotípico, ya sea en su citosol, en su membrana, en su perfil enzimático, etc.

De este modo, cada vez que una célula se determina, elige una vía evolutiva disminuyendo su potencialidad evolutiva. Al diferenciarse, en cambio, su potencialidad evolutiva no sufre modificaciones.

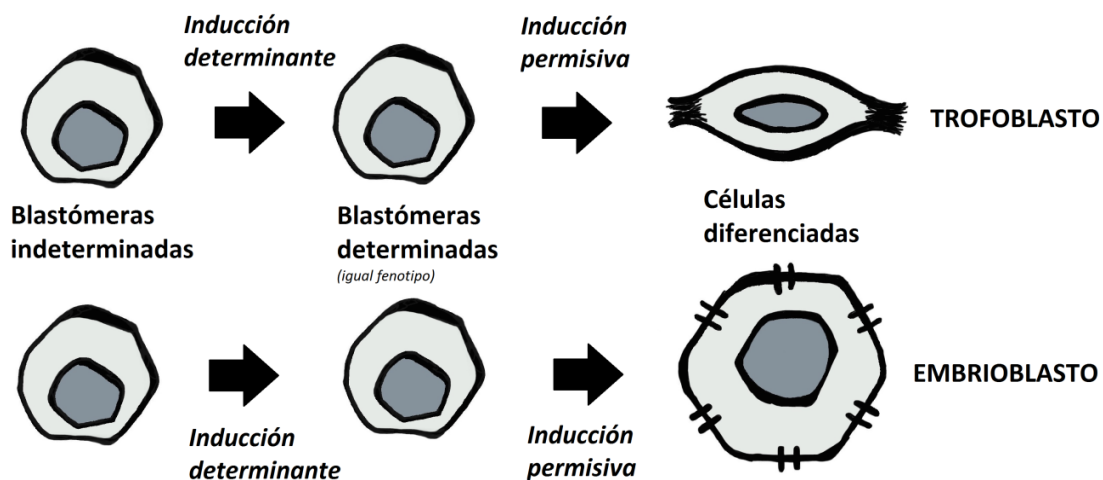


FIGURA 2.2

3) **Migración y adhesividad celular:** si bien son considerados dos mecanismos distintos, están íntimamente ligados: las células que poseen gran adhesividad, difícilmente pueden desplazarse.

Comencemos con algunas definiciones:

Mesénquima: cuando hablamos de mesénquima, nos referimos a un tejido conectivo embrionario. Los histólogos suelen aludir a este término para referirse a cualquier tejido conectivo en forma indistinta, pero tratemos de pensarlo de la siguiente manera: En embriología, cuando hablamos de células mesenquimáticas hablamos de células que no poseen una forma definida, ni mucha adhesividad, por lo cual van a poder cambiar de posición. A su vez, poseen gran capacidad proliferativa y un bajo grado de determinación. ¿Recuerdan que significaba eso?

Continuemos definiendo *migración*. Podríamos decir que la migración consiste en un cambio de posición de la célula en el espacio, mediado por una señal. Recordemos que todos los mecanismos son producto de una inducción previa. Esta señal puede provenir de un organizador celular o bien del medio que rodea a nuestra célula. Dependiendo del tipo de estímulo que dirija el cambio de posición y el sentido de la migración podemos clasificar a la migración en tres tipos: *quimiotaxis*, *quimiorrepulsión*, y *haptotaxis*.

- **Quimiotaxis:** este cambio de posición ocurre en un medio líquido y las señales son químicos solubles, es decir, pueden interactuar con el agua. En este caso encontraremos una célula inductora capaz de liberar una señal soluble y una célula competente capaz de responder a dicha señal. Es de suma importancia entender que la señal estará más concentrada cerca del inductor que lejos de él. Esta diferencia de concentración se denomina *gradiente* (no confundir este gradiente con el gradiente de membrana, que permite movilizar moléculas y no células y es un concepto totalmente diferente). En el caso de la quimiotaxis, la célula competente seguirá a la señal, acercándose al inductor: irá a favor del gradiente.
- **Quimiorrepulsión:** este tipo de migración se da por el mismo mecanismo que la quimiotaxis, pero en sentido contrario. Esto determina que la célula competente no reconozca a la molécula señal como atrayente, sino como repelente, y de esta manera se desplace en sentido contrario. Podemos concluir entonces que, en la quimiorrepulsión, la célula se desplace en contra del gradiente de concentración.

El ejemplo más gráfico es quizás la fecundación del erizo de mar. En este caso el espermatozoide reconoce señales liberadas por el óvulo y -de esta manera- se encuentran ambas gametas. Cabe recordar que los erizos de mar presentan fecundación extracorporal, al igual que muchas otras especies marinas, por lo tanto estas gametas se atraen, al mismo tiempo que la misma señal se mantiene actuando como un repelente para las gametas de otras especies.

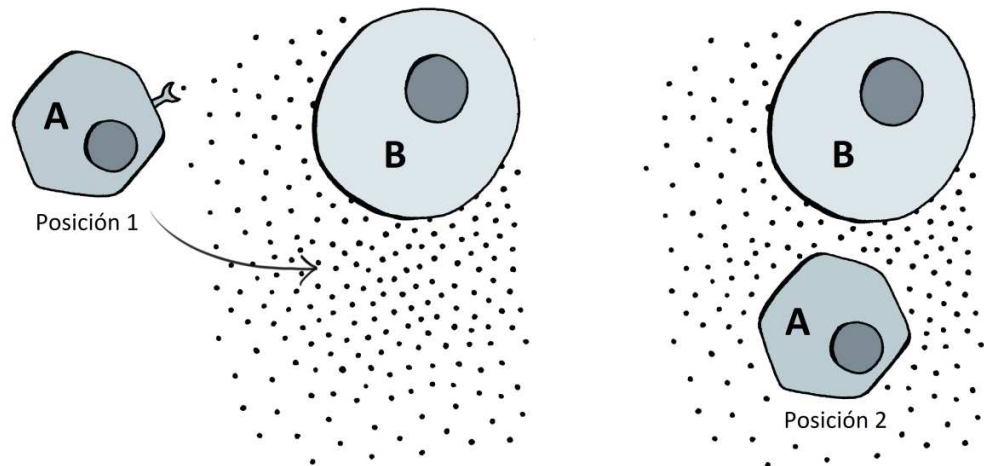


FIGURA 3.1

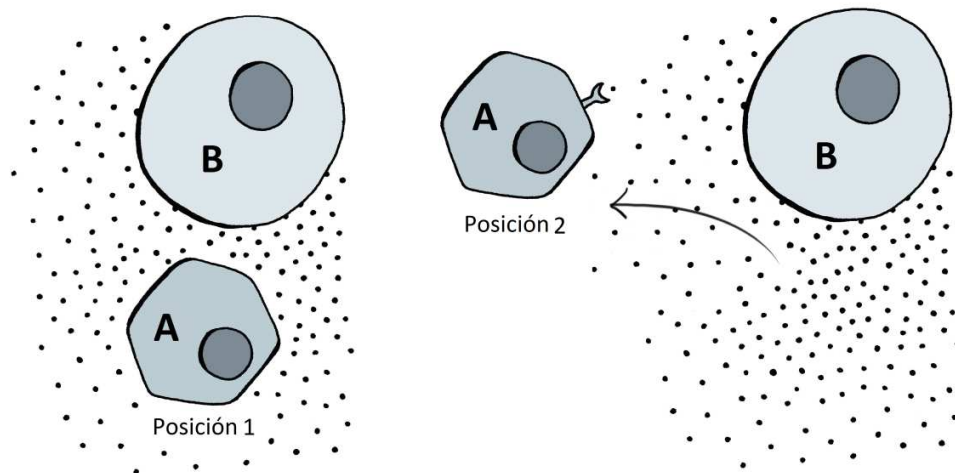


FIGURA 3.2

- **Haptotaxis:** este tipo de migración celular se caracteriza por la asociación de las células a un tejido conectivo. Es por esto que se la define como un tipo *de migración mediada por sustrato*. ¿Cuál es el sustrato para esta migración? La matriz extracelular de un tejido conectivo. La laminina, la fibronectina, el colágeno, etc. actúan como soporte o ruta migratoria para que la célula cambie de posición. En este caso también existe un gradiente que sirve de guía, en el mismo tejido conectivo. Esto significa que la célula va a reconocer, mediante moléculas de adhesión débiles, patrones de estas proteínas de la matriz. Empecemos con un ejemplo clave: durante el proceso de gastrulación, en la tercera semana del desarrollo, grupos de *células epiblasticas* migrarán para formar un embrión

trilaminar, es decir, un embrión plano, compuesto por tres tejidos. El *epiblasto* es un epitelio. La gran pregunta es: ¿las células epiteliales migran? La respuesta es un rotundo NO. Los epitelios se caracterizan por tener una gran adhesividad celular, poseer escasa matriz extracelular y descansar sobre una membrana basal. Migrar, jamás.

¿Qué es lo que ocurre entonces? Por una serie de inducciones que recibe una zona del epiblasto, las células epiteliales de esa región comienzan a cambiar morfológicamente para poder migrar y formar tejidos distantes. Lo primero que ocurre es que van disminuyendo su adhesividad celular, lo que conlleva un cambio de forma. Esta modificación morfológica es producto de los cambios de conformación del citoesqueleto, producto de la disminución de la adhesividad. ¿Se va entendiendo? ¿Están logrando integrar? Genial.

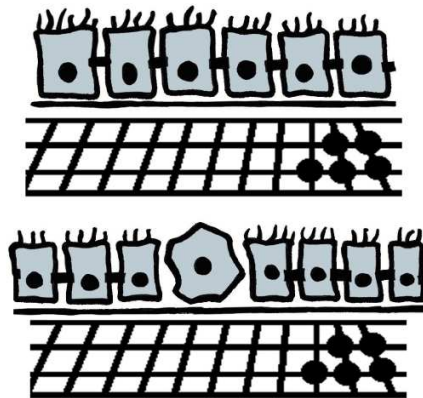


FIGURA 3.3 a y b

Para que la célula pueda reconocer el patrón de moléculas atrayentes de la matriz, aún debe desprenderse de la membrana basal donde se apoya. Con esa finalidad, libera una serie de enzimas proteolíticas, metaloproteasas, etc., que la degradarán y le permitirán el contacto de directo con la matriz.

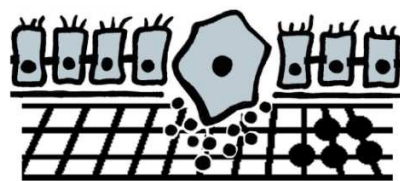


FIGURA 3.3 c

Una vez dado este proceso, la situación es ésta: la célula posee receptores de membrana para las moléculas de la matriz, pero todavía no está en contacto con ellas, como para adherirse y migrar. Están lejos. ¿Qué hace la célula? Genera evaginaciones de su membrana como las que se estudiaron en Biología Celular (pseudopodios, lamelipodios, filipodios) en todas direcciones. Aquellas prolongaciones que hagan contacto con las moléculas para las cuáles la célula posee receptores, se adherirán formando lo que conocemos como *contacto focal*. El resto de las prolongaciones que no establezcan contacto con moléculas atrayentes de la matriz, directamente regresará. Los contactos focales serán puntos de adhesividad transitorios que la célula utilizará para, con la

contracción de la actina del citoesqueleto, cambiar de posición. ¿Se entiende? Imaginen lo que hace un escalador. Busca puntos de enganche para luego utilizar sus extremidades como motor para el ascenso. La célula hace lo mismo. A partir de la generación constante de prolongaciones y el constante enganche y desenganche de los contactos focales, la célula migrará.

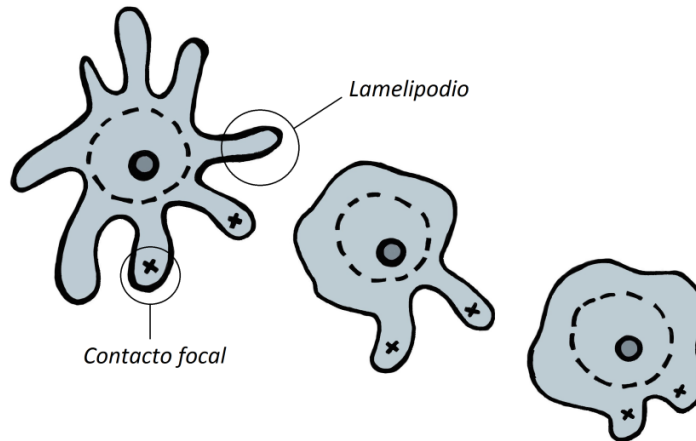


FIGURA 3.4

¿Hasta dónde? Buena pregunta. La célula migrará hasta que quede rodeada por moléculas atrayentes y sus prolongaciones no reconozcan diferencias adhesivas en ningún sentido, o hasta quedar rodeada de otras células.

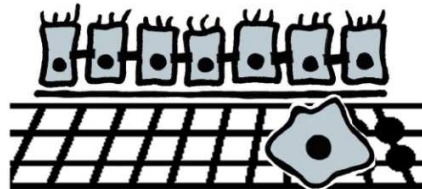


FIGURA 3.5

- 4) **Proliferación celular:** Podemos definir a la proliferación como el proceso por el cual aumenta el número de células en un organismo, órgano o tejido. Los seres humanos estamos compuestos por billones de células con formas, tamaños y funciones muy variadas. Todas las células de nuestro organismo provienen de una sola: la *célula huevo* o *cigoto*. Esto significa que a partir de los consecutivos pasajes por el ciclo celular, transitando todas sus etapas, fuimos generando un gran número de células que a su vez, por los mecanismos antes descritos, fueron formando tejidos y órganos cada vez más complejos, hasta constituir nuestros aparatos y sistemas, permitiéndonos así vivir, crecer, estudiar y entender embriología.

Éste mecanismo está íntimamente relacionado con el ciclo celular que ya estudiamos en el C.B.C, y que repasaremos en los seminarios de Biología Celular. Rememorando un poco estos conceptos, es importante recordar que el ciclo celular está compuesto por una *interfase*, que se divide en tres etapas (G1, S Y G2) y una fase de *división* (M).

Durante la *interfase* la célula aumenta de tamaño, duplica su material genético y se prepara para la división, ya sea mitótica o meiótica.

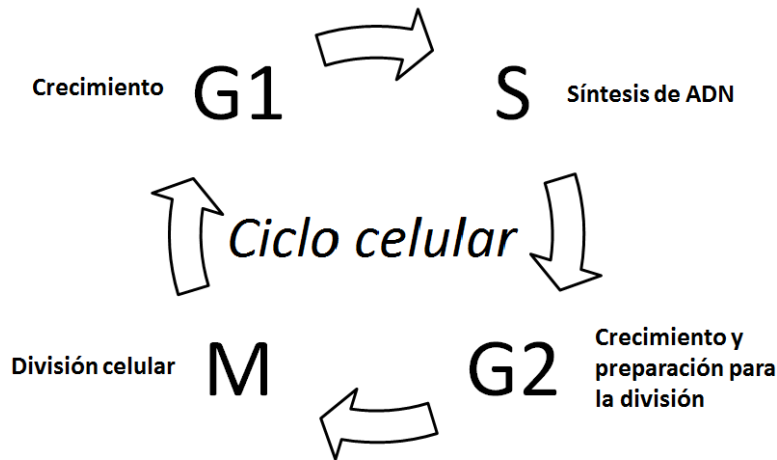


FIGURA 4.1

Es un error muy frecuente confundir a la proliferación celular con la mitosis. Este error es entendible, ya que la mitosis constituye la culminación del proceso de proliferación, pero es importante tener en cuenta que si la célula no crece ni duplica su material genético previamente y de manera correcta, no logrará dividirse.

Es prudente en este momento definir de manera sencilla dos conceptos que vamos a aplicar a lo largo de la cursada y cuyo conocimiento previo puede resultar de mucha utilidad. Estos conceptos son el de *hiperplasia* y el de *hipertrofia*:

- *Hiperplasia*: consiste en el aumento del tamaño de un órgano, tejido o estructura a expensas de **un aumento del número** de sus células. Si quisiéramos ejemplificar este concepto, podríamos referirnos a las glándulas endócrinas. Ante la estimulación por parte de sus centros reguladores, las glándulas responden aumentando la síntesis hormonal y proliferando, generando así una glándula de mayor tamaño, con mayor cantidad de células.
- *Hipertrofia*: implica el aumento del tamaño de un órgano, tejido o estructura a expensas de **un aumento del tamaño** de las células que lo componen. El ejemplo más sencillo es el del músculo. Al aumentar la actividad muscular, éste aumenta de tamaño, pero está imposibilitado de proliferar: el tejido muscular, al igual que las neuronas y las células del cristalino, por ejemplo, se encuentra en G0, un estadio fuera del ciclo celular.

El desarrollo embrionario y fetal nos aporta vastos ejemplos de *hiperplasia e hipertrofia*. Para que nos hagamos una idea global del tema: si dividimos al embarazo en trimestres, vamos a poder observar que durante el primero, el embrión y/o feto, sufre una intensa hiperplasia. Si observamos el último trimestre, lo que predomina es la hipertrofia. En el segundo, se destacan ambos.

Para concluir y para que se entienda la importancia de este mecanismo, es necesario mencionar que la proliferación se encuentra exquisitamente regulada. Si bien la regulación es un tema de seminario de Biología Celular, es fundamental relacionar esta regulación con el crecimiento del embrión, y con las posibles patologías que de éste mecanismo dependen. ¿Se les ocurre alguna?

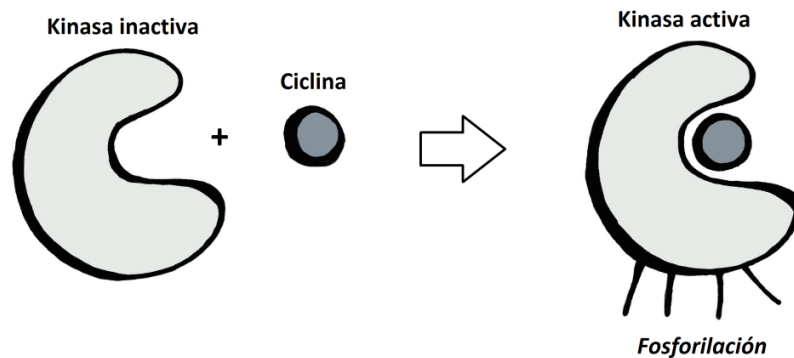


FIGURA 4.2

5) **Apoptosis:** la apoptosis es un tipo de muerte celular, ni más ni menos. La palabra apoptosis proviene del griego y significa algo así como *el caer de las hojas marchitas en el otoño*. En las aulas de embriología suele definirse como "*muerte celular programada*", lo cual genera cierta controversia. Vamos a tratar de dilucidar por qué. La palabra "*programada*" puede llevarnos a pensar en una muerte celular que ocurre en momentos específicos del desarrollo embrionario, lo cual es clave para el embrión, pero no resulta cierto siempre. Lo que realmente ocurre es que esta muerte ordenada, estereotipada, presente en forma sistemática en momentos determinados del desarrollo embrionario también se encuentra presente en el resto del desarrollo y de la evolución del individuo, ante ciertos estímulos específicos. Es por eso que la *apoptosis* podría ser definida como "*la muerte celular que proviene de la activación de un programa de muerte exquisitamente regulado y estereotipado*", es decir, que todas nuestras células poseen la capacidad de realizar apoptosis en cualquier momento del desarrollo (embrionario, fetal o postnatal) y todas lo hacen de manera similar.

Si bien este también es un tema desarrollado en los seminarios de Biología Celular vamos a plantear algunos conceptos básicos. Clásicamente se describen dos vías por las cuales la célula puede hacer apoptosis: la *vía intrínseca*, o mitocondrial, y la *vía extrínseca*, o mediada por receptores.

- **Vía intrínseca:** es aquella vía desencadenante de la apoptosis cuyo origen o punto de partida es la mitocondria. Esta organela cumple variadas funciones, entre las cuales se destaca la síntesis de ATP para la célula. Imaginemos que pasaría si la célula pierde el aporte de ATP de parte de las mitocondrias. ¿Imaginaron?

Ahora bien, ¿cómo se desencadena? El punto de partida es la liberación al citosol de un componente de su membrana interna: el citocromo C. Esto se debe a un aumento de la fluidez de la membrana, consecuencia de algún daño o injuria sufrido por la mitocondria, ya sea debido a una noxa, envejecimiento, etc. La pregunta clave es: ¿qué consecuencia funcional tiene ésta pérdida de fluidez? Como recordarán, la membrana interna es muy impermeable, propiedad que permite el almacenamiento de protones en el espacio intermembrana, hecho fundamental para la síntesis de ATP. Si aumenta la fluidez, o la membrana se rompe, este gradiente no se mantiene y la síntesis se interrumpe. Esto significa que una mitocondria que no mantiene su impermeabilidad, pierde función. ¿Se entiende?

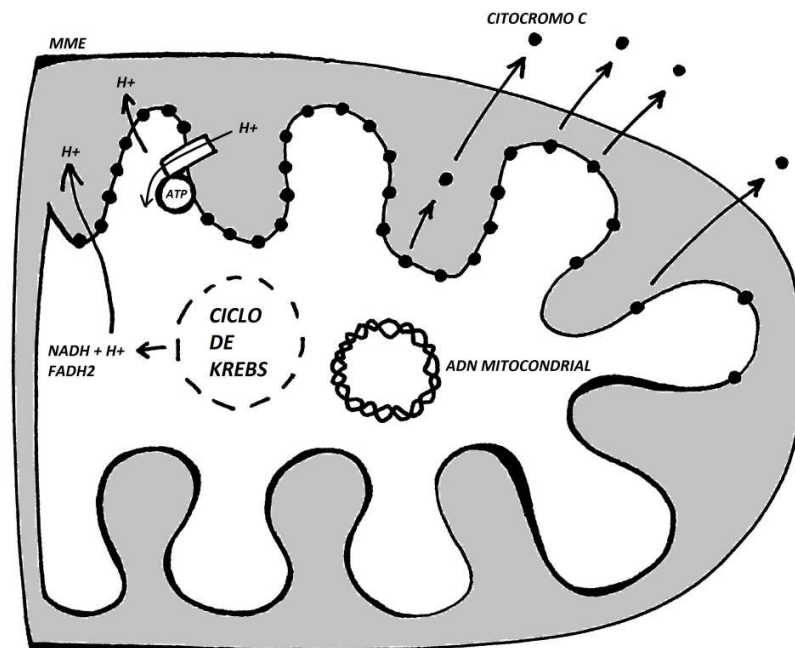


FIGURA 5.1

Ahora, la parte *molecular*: resulta que la fluidez de membrana está regulada a su vez, genéticamente por un grupo de genes de una familia conocida como “*familia bcl-2*”. Esta familia está compuesta por genes que aumentan la fluidez y otros que la disminuyen. Aquellos genes cuyos productos aumenten la fluidez de la membrana serán *genes pro-apoptóticos* y aquellos que la disminuyan, serán *anti apoptóticos*. ¿Muy complejo? Es el equilibrio de la expresión de estos genes lo que hace que la mitocondria sea viable. Cuando este equilibrio se pierde, deviene la señal para la apoptosis.

Genes anti-apoptóticos	Genes pro-apoptóticos
Bcl-2	Bak
Bcl-x	Bax
	Bim

FIGURA 5.2

- **Vía extrínseca:** esta vía depende de la activación de una serie de receptores de membrana que conocemos como "receptores de muerte". Su activación desencadena la activación de una cascada de segundos mensajeros que conduce a la muerte celular. Ésta activación está a cargo de células del sistema inmune, que reconocen fallas en la membrana celular, ya sea en la composición proteica o del glucocálix. Ya veremos más adelante las razones que pueden desencadenar este proceso, pero piensen en éste ejemplo: la célula posee a nivel de la membrana una serie de complejos proteicos específicos de cada uno de nosotros. Estos complejos provienen de un grupo de genes altamente variables, que recibimos de nuestros

progenitores. Cuando la célula pierde su capacidad de regular su ciclo, muta, o se infecta puede perder la capacidad de expresar este grupo de proteínas que reconoce nuestro sistema inmune. Esto genera que, ante la amenaza, el sistema inmunológico frene la sobrevivencia de dicha célula, para evitar un mal mayor. Es así como combatimos enfermedades infecciosas, la formación de tumores, etc. Increíble, ¿no? Los alumnos de medicina nos quejamos de la cantidad de exámenes que rendimos. La célula los rinde todos los días.

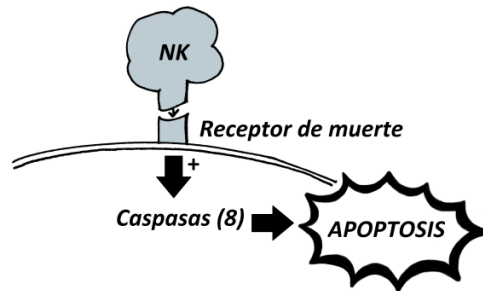


FIGURA 5.3

- **Vía final común:** tanto la vía intrínseca como la extrínseca culminan de la misma manera: activando un grupo de enzimas líticas conocidas como *caspasas*. Las caspasas son enzimas que degradan los componentes celulares de manera ordenada, generando su desaparición gradual hasta formar un grupo de vesículas conocidas como "cuerpos apoptóticos", que están conformados por restos celulares envueltos por membrana. De esta manera el contenido citosólico jamás se libera al exterior, lo cual evita que el sistema inmune active toda la batería de mecanismos de la inflamación, diferencia fundamental con otros procesos celulares de muerte como la necrosis.

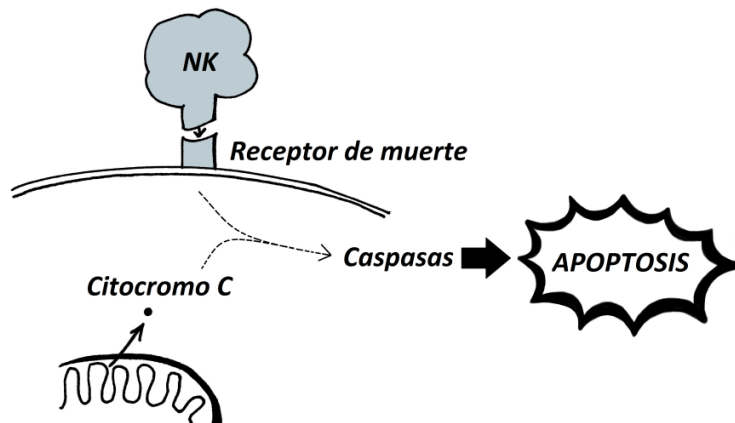


FIGURA 5.4

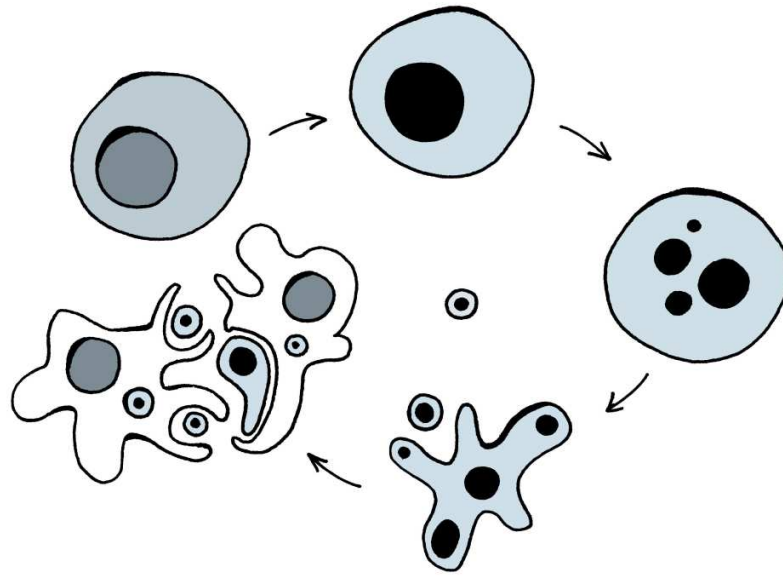


FIGURA 5.5

Para concluir, la apoptosis es un gran mecanismo, que de faltar puede traernos serios problemas. ¿Se imaginan cuáles? ¿Existen las células inmortales?

Bibliografía consultada:

- . Alberts B y col: "Introducción a la Biología Celular" 3ª edición. 2011. Editorial Médica Panamericana
- . Carlson Embriología Humana y Biología del Desarrollo 4a edición. 2010. Editorial Elsevier Mosby.
- . Moore- Persaud Embriología Clínica. 9ª edición. 2013. Editorial Elsevier
- . Langamn- Sadler Embriología Médica. 11ª edición. 2010. Editorial Médica Lipincott, Williams y Wilkins
- . Arteaga Martínez-García Peláez. Embriología Humana y Biología del Desarrollo 1era edición. 2013. Ed. Médica Panamericana
- . Larsen. Embriología Humana 3ª edición. 2003. Editorial Elsevier Science
- . Gómez Dumm. Embriología Humana Atlas y texto. 2003. Editorial El Ateneo
- . Adler, R: Biología del Desarrollo y Malformaciones Congénitas. Editorial El Ateneo 1974
- . Gilbert Scott. Biología del Desarrollo 7ª edición. Editorial Médica Panamericana año 2006
- . Robins y Cotran. Patología estructural y funcional 7ª Edición. Editorial Elsevier Saunders.
- . Flores V. Seminarios de Biología del Desarrollo. Editorial López Libreros y editores

Este material se encuentra protegido por la Ley 11.723 de Propiedad Intelectual expediente N° 5222871