

## EDITORIAL

# BIOLOGÍA DEL DESARROLLO Y GENÉTICA MOLECULAR DE LOS SÍNDROMES MALFORMATIVOS: LUCES Y SOMBRAS DE UN SISTEMA ALTAMENTE COMPLEJO

Muchos de los mecanismos del desarrollo y vías moleculares que constituyen las bases fundamentales para la formación del cuerpo humano son compartidos por todos los vertebrados. Incluso algunos de esos procesos se han mantenido a través de la evolución desde los invertebrados a los vertebrados. Un ejemplo es la simetría bilateral con el eje rostro-caudal, en la que miembros de la familia de genes HOX determinan la identidad de la segmentación del eje rostro-caudal tanto en la *drosophila* como en los mamíferos. De igual forma, también se han conservado desde los invertebrados a los vertebrados incluyendo el hombre, las vías metabólicas que regulan las primeras etapas de la morfogénesis de diferentes órganos importantes. El mantenimiento de estos aspectos a lo largo de la evolución es indicativo de su importancia para el desarrollo embrionario. Por ello, las alteraciones de estos procesos son una causa, no ya de la aparición de síndromes malformativos, sino de su alta letalidad que, en la mayoría de los casos, da lugar a fallos reproductivos muy precoces que influyen en la rareza (baja frecuencia) de recién nacidos afectados.

Con el desarrollo que se está produciendo en la genética molecular, sobre todo desde el desciframiento del genoma humano, se va observando que las estructuras y los mecanismos de la herencia son mucho más complejos de lo que se creía. Así, los genes, considerados las unidades hereditarias fundamentales, han resultado tener una enorme diversidad y variabilidad en cuanto al tamaño, actividad, localización, tipos de productos... De hecho, el número de pares de bases puede variar en los genes desde unos pocos miles hasta millones, e igual el número de intrones, que pueden no existir, haber unos pocos, o ser muchísimos. Hay algunos genes que pueden tener trozos repartidos por el genoma, otros genes tienen

significados diferentes dependiendo de la zona del genoma en la que se encuentren; algunos pueden codificar distintas proteínas, o actuar regulando a otros genes, los hay que se leen en diferentes direcciones... A todo esto hay que añadir que todos esos aspectos pueden estar regulados a varios niveles por muchas proteínas...

Por otra parte, cada vez es más claro que el desarrollo morfológico durante la gestación se produce a través de un gran entramado de regulación y de control organizado en forma de redes interrelacionadas. Estas redes funcionan mediante genes que codifican factores de transcripción, y de elementos de regulación-cis que controlan esos genes. Además, cada uno de esos elementos de regulación-cis recibe múltiples impulsos (entradas, *inputs*) de otros genes. Por ello, a pesar de todos los avances de la genética molecular, y aunque en la actualidad se están haciendo grandes progresos en el desciframiento de las bases biológicas y genéticas de los síndromes malformativos, esos avances son menos vertiginosos y espectaculares en estos tipos de síndromes. De hecho, se encuentran aún en las fases iniciales debido a la extraordinaria complejidad molecular que sustenta el desarrollo embrionario. Complejidad que se va intuyendo, no sólo a partir de los trabajos de biología del desarrollo, sino de los primeros resultados obtenidos en los estudios moleculares de síndromes malformativos monogénicos. Así, entre los genes implicados en el desarrollo de la morfogénesis humana -especialmente en la organogénesis- cuyas alteraciones inducen síndromes malformativos, se han encontrado factores de transcripción del ADN, factores de crecimiento y de señales, ligandos, genes de vías de señalización y transducción, proteínas de la matriz extracelular, incluso enzimas y péptidos cuya función en las vías celulares es aún desconocida (PAX, HOX, Sonic Hedgehog, FGFR1-3, NF1, COL, TREACLE...).

En los resultados más recientes de la investigación sobre síndromes malformativos considerados monogénicos, se ha observado que, en la mayoría de las situaciones, no se puede establecer una clara correlación fenotipo-genotipo; incluso en algunos casos se ha mostrado que una simple mutación no es suficiente, como se creía, para causar el fenotipo sin que se produzca también una secuencia de alteraciones en otro gen, o genes. Además, el conocimiento del genotipo molecular de un solo locus es, con mucha frecuencia, insuficiente para la predicción del fenotipo de muchos de los síndromes malformativos que tradicionalmente se han considerado producidos por un gen autosómico dominante o recesivo. Para ilustrar estos aspectos relacionados con la complejidad del desarrollo morfológico, podemos considerar los dos siguientes ejemplos:

1. Se ha demostrado que hay una gran heterogeneidad alélica (un solo gen) que es responsable de fenotipos muy diferentes. Es decir, que el mismo gen da lugar a fenotipos desiguales que se han considerado

tradicionalmente como síndromes distintos. Por ejemplo:

- Mutaciones en el gen *GLI3* son causa de tres fenotipos distintos que son: el síndrome de Greig, el síndrome de Pallister-Hall, y la polidactilia pre y postaxial no sindrómica.
- Mutaciones en el gen *IRF6*, producen el síndrome de van der Woude y el síndrome de pterigion poplíteo.
- Mutaciones en el gen del tipo 2 del colágeno (*COL2*), dan lugar al síndrome de Stickler, la acondrogénesis II, la hipocondrogénesis y la displasia de Kniest, entre otros síndromes.

2. Se ha observado una gran heterogeneidad causal de genes (loci) distintos que producen un mismo fenotipo, que se había considerado como un único síndrome producido por un único gen. Un ejemplo de esta situación lo constituye el síndrome de Bardet-Biedl, del que se han identificado 8 genes diferentes localizados en cromosomas distintos y que producen (en algunos casos interactuando) este síndrome autosómico recesivo, que está bien definido y que muestra poca variabilidad fenotípica entre los afectados.

El sistema inicial de la investigación molecular y de la biología del desarrollo se enfocó hacia el estudio de un solo gen (o muy pocos) cada vez; pero en el estado actual de conocimientos, ese sistema se ha mostrado insuficiente para identificar las bases moleculares de los síndromes malformativos. El descubrimiento de que la expresión de un solo gen puede necesitar el efecto conjunto de otro gen, o de sus productos, del efecto de genes modificadores y de otros procesos en la compleja interrelación del entramado de redes que ello implica, pone de manifiesto la necesidad de transformar la estructura de esta investigación. En el futuro (ya se está empezando), la investigación molecular de las alteraciones de la organogénesis, se tiene que abordar mediante el estudio de mutaciones en múltiples genes. Es decir, tratando de dilucidar las redes del desarrollo genético, identificando los modificadores de la expresión de los genes y otros factores capaces de alterar el proceso que regula el desarrollo embrionario, incluyendo el papel que juegan los ligandos-receptores, las señales inter e intra-celulares, las vías de las proteínas de degradación y de apoptosis, de las chaperonas, aparte de otros muchos mediadores potenciales.

Cada vez es más claro que genes y productos de genes, interactúan en forma de una red, y no en vías lineales, con un rango de interacción que puede ser muy amplio, constituyendo un claro ejemplo de lo que se denominan "sistemas complejos". Esto es, sistemas constituidos por un conjunto de elementos que se relacionan e interactúan entre sí y con factores externos al mismo (por ejemplo, ambientales), con el fin de alcanzar un objetivo concreto que no es la simple suma de los elementos inte-

grantes. Muchos de estos sistemas complejos pueden estructurarse a través de redes cuyos nodos están interconectados siguiendo diferentes reglas. De la interacción de las distintas unidades (elementos individuales, nodos...) del sistema, se origina un comportamiento emergente que no corresponde a las unidades y del que es muy difícil (si no imposible) predecir lo que ocurrirá más allá de cierto horizonte.

A pesar del largo camino que queda por recorrer, podemos considerar que los resultados de la investigación molecular, sobre todo en los últimos años, han supuesto una revolución en el conocimiento de las bases moleculares del desarrollo embrionario. No obstante, tras esa puerta abierta nos hemos encontrado ante un panorama complejísimo que aún debe ser descifrado. Incluso con este breve resumen relativo a esos conocimientos, es posible apreciar que en los resultados obtenidos en el área de las alteraciones del desarrollo embrionario aún hay más sombras que luces, y que será necesario desarrollar nuevas formas de análisis múltiples para poder comprender algunas de esas alteraciones. Sin embargo, se vislumbra también un espectacular e interesantísimo futuro.

Mientras tanto, se debe ser muy cauto para no levantar falsas expectativas en los padres (y familiares) de niños afectados de síndromes con malformaciones. La terapia génica en estos casos, es aún una lejana posibilidad, que debe pasar primero por el conocimiento de los procesos moleculares de todo ese complejo entramado de interrelaciones que constituye la base del desarrollo morfológico.

**M.L. Martínez-Frías**

*Directora del ECEMC y del CIAC  
Instituto de Salud Carlos III  
Profa. Facultad de Medicina, UCM*

Madrid, Julio de 2004