

Gametogénesis: transformación de las células germinales en gametos femeninos y masculinos

CÉLULAS GERMINALES PRIMIGENIAS

El desarrollo se inicia con la fecundación, proceso mediante el cual el gameto masculino o **espermatozoide** y el gameto femenino u **ovocito** se fusionan y originan un cigoto. Los gametos derivan de las **células germinales primigenias (CGP)** que se forman en el epiblasto durante la segunda semana y posteriormente se trasladan a la pared del saco vitelino (fig. 2-1). Durante la cuarta semana, estas células empiezan a migrar desde el saco vitelino hacia las gónadas en desarrollo, donde llegan hacia el final de la quinta semana. El número de divisiones mitóticas aumenta durante la migración y cuando las células ya han alcanzado las gónadas. Para prepararse para la fecundación, las células germinales experimentan el proceso de **gametogénesis**, que incluye una meiosis, para reducir el número de cromosomas, y el de **citodiferenciación** para acabar de madurar.

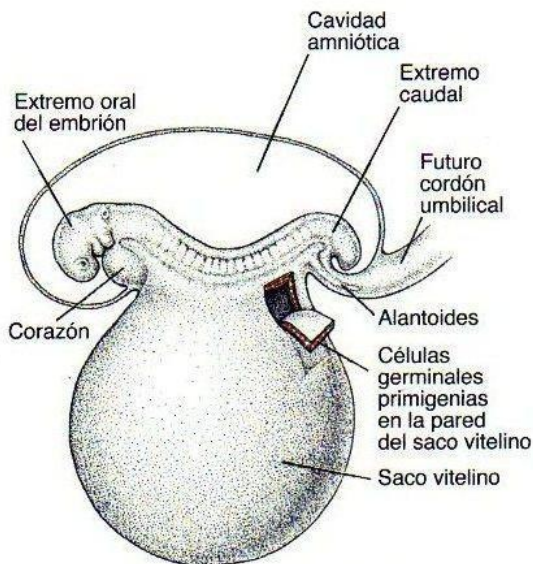


Figura 2-1. Embrión al final de la tercera semana que muestra la posición de las células germinales primigenias en la pared del saco vitelino, cerca del punto de anclaje del futuro cordón umbilical. Desde este lugar, las células migran hacia las gónadas en desarrollo.

Consideraciones clínicas

CGP y teratomas

Los **teratomas** son tumores de origen controvertido que a menudo contienen diversos tejidos, como hueso, pelo, músculo y epitelio intestinal, entre otros. Se cree que estos tumores crecen a partir de células precursoras (o citoblastos) pluripotentes capaces de diferenciarse en cualquiera de las tres capas germinales o sus derivados. Ciertas observaciones sugieren que algunas CGP que se han extraviado durante la migración, apartándose de su camino, podrían ser responsables de algunos de estos tumores (fig. 2-2). Otra fuente de este tipo de tumores podrían ser las células epiblasticas que originan las tres capas germinales durante la gastrulación (fig. 5-10, pág. 63).



Figura 2-2. Teratoma orofaríngeo. Esos tumores pueden originarse a partir de células germinales primigenias o a partir de células epiblasticas (v. cap. 5), ambas pluripotentes. Entre los tejidos del interior del tumor se encuentran derivados de las tres capas germinales, como intestino, hueso, piel, dientes, etc.

TEORÍA CROMOSÓMICA DE LA HERENCIA

Las características de un nuevo individuo vienen determinadas por genes específicos de los cromosomas que hereda del padre y de la madre. Los seres humanos poseen, aproximadamente, 35.000 genes en 46 cromosomas. Los genes situados en un mismo cromosoma suelen heredarse juntos, por lo que se conocen como **genes ligados**. En las células somáticas, los cromosomas aparecen agrupados en 23 pares **homólogos** que forman el número **diploide** de 46. Existen 22 pares de cromosomas emparejados, llamados **autosomas**, y un par de **cromosomas sexuales**. Si el par sexual es XX, el individuo es genéticamente femenino; si este par es XY, el individuo es genéticamente masculino. Uno de los cromosomas de cada par procede del gameto materno u **ovocito**, y el otro, del gameto masculino o **espermatozoide**. Así, cada gameto contiene un número **haploide** de 23 cromosomas y la fusión de los gametos durante la **fecundación** restablece el número diploide de 46.

Mitosis

La **mitosis** es el proceso mediante el cual una célula se divide y origina dos células hijas genéticamente idénticas a la célula madre (fig. 2-3). Cada célula hija recibe el complemento entero de 46 cromosomas.

Antes de que una célula entre en mitosis, el **ácido desoxirribonucleico (ADN)** de todos sus cromosomas se replica. Durante esta fase de replicación, los cromosomas son extremadamente largos y se diseminan de manera difusa por todo el núcleo, de manera que no pueden reconocerse mediante un microscopio óptico. Cuando se inicia la mitosis, los cromosomas empiezan a enrollarse, contraerse y condensarse; estos acontecimientos marcan el inicio de la **profase**. En este momento, cada cromosoma está formado por dos subunidades paralelas, llamadas **cromátidas**, que están unidas por una región estrecha común a ambas llamada **centrómero**. A lo largo de la profase, los cromosomas continúan condensándose y acortándose, y se vuelven más densos (fig. 2-3A), pero hasta la prometafase no es posible identificar las cromátidas (fig. 2-3B). Durante la metafase, las cromátidas se disponen alineadas en el plano ecuatorial y, entonces, su estructura doble se hace claramente visible (fig. 2-3C). Todas las cromátidas están ancladas por unos **microtúbulos** que se extienden desde el centrómero hasta el centríolo formando el **huso mitótico**. Pronto, el centrómero de cada cromosoma se divide, lo que marca el inicio de la anafase, y a continuación las cromátidas migran hacia polos opuestos del huso. Finalmente, durante la telofase, los cromosomas se desenrollan y se alargan, el envoltorio nuclear se restablece y el citoplasma se divide (fig. 2-3D,E). Cada célula hija recibe la mitad del material cromosómico duplicado

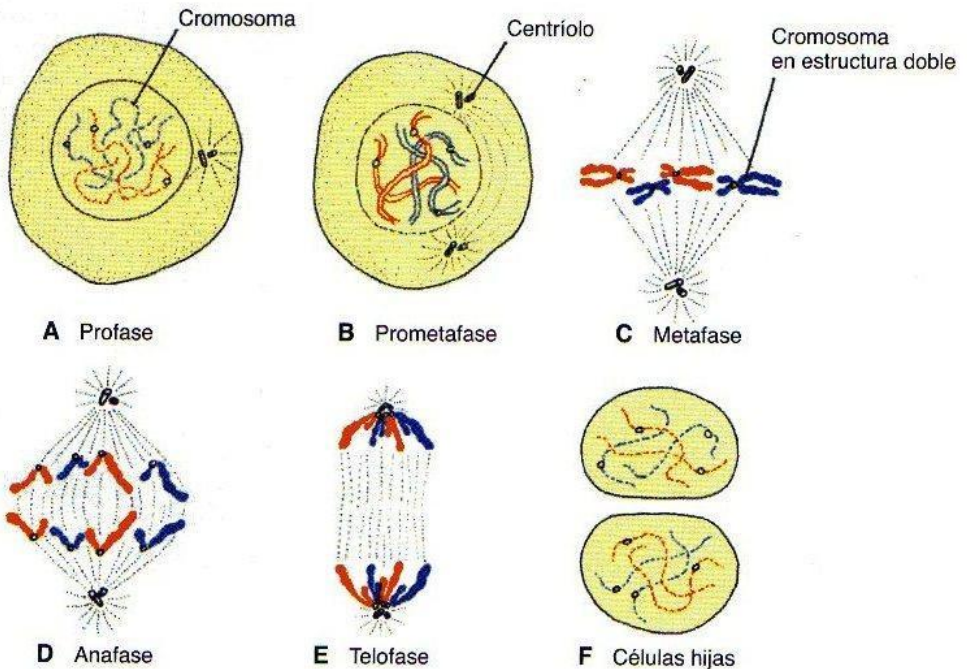


Figura 2-3. Diversas fases de la mitosis. En la profase, los cromosomas se observan como hebras delgadas. Las cromátidas dobles se hacen claramente visibles como unidades individuales durante la metafase. Durante la división, los elementos que forman una pareja de cromosomas no se fusionan en ningún momento. En azul, cromosomas paternos; en rojo, cromosomas maternos.

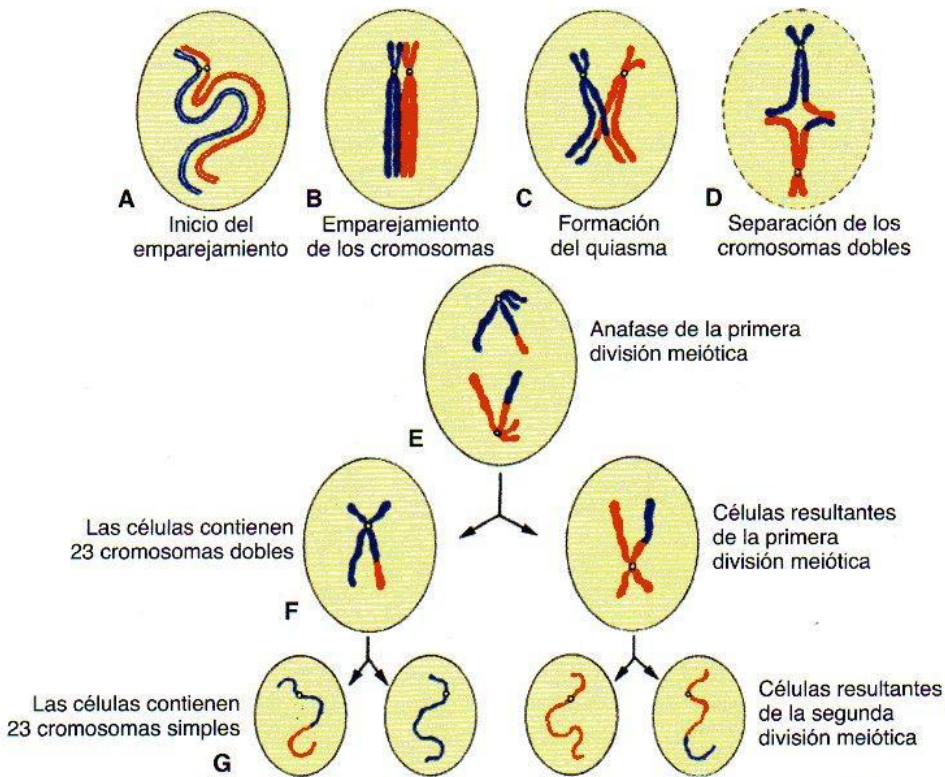


Figura 2-4. Primera y segunda división meiótica. **A.** Los cromosomas homólogos se aproximan. **B.** Los cromosomas homólogos se emparejan y cada miembro de la pareja está formado por dos cromátidas. **C.** Los cromosomas homólogos estrechamente emparejados intercambian fragmentos de cromátide (entrecruzamiento). Obsérvese el quiasma. **D.** Los cromosomas en estructura doble se separan. **E.** Anafase de la primera división meiótica. **F, G.** Durante la segunda división meiótica, los cromosomas en estructura doble se parten por el centrómero. Cuando la división se ha completado, los cromosomas de las cuatro células hijas son diferentes entre ellos.

y, de esta manera, mantiene el mismo número de cromosomas que la célula madre.

Meiosis

La **meiosis** es la división celular que tiene lugar en las **células germinales** para generar los gametos femeninos y masculinos, es decir, el óvulo y el espermatozoide, respectivamente. La meiosis requiere dos divisiones celulares, la **meiosis I** y la **meiosis II**, para que la cantidad de cromosomas se reduzca al número haploide, que es de 23 (fig. 2-4). Como en la mitosis, al iniciarse la meiosis I, el ADN de las células germinales femenina y masculina (los **ovocitos primarios** y los **espermatozoides**) se replica, de manera que cada uno de los 46 cromosomas se duplica en cromátidas hermanas. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en la mitosis, los **cromosomas homólogos** se alinean en **parejas**, proceso que recibe el nombre de **sinapsis**. El emparejamiento se realiza de manera exacta punto por punto, excepto en el caso de la combinación XY. A continuación, los pares homólogos se separan en dos células hijas, lo que reduce el número de

cromosomas, que pasa de diploide a haploide. Poco después, la meiosis II separa las cromátidas hermanas. Así, cada gameto contiene 23 cromosomas.

Entrecruzamiento

El **entrecruzamiento** es uno de los acontecimientos fundamentales de la meiosis I, y consiste en el **intercambio de segmentos de cromátidas** entre los cromosomas homólogos emparejados (fig. 2-4C). Se rompen segmentos de cromátidas que se intercambian cuando los cromosomas homólogos se separan. Durante el proceso de separación, los puntos de intercambio quedan temporalmente unidos y forman una estructura parecida a una X llamada **quiasma** (fig. 2-4C). Los aproximadamente 30 a 40 entrecruzamientos (1 o 2 por cromosoma) de cada primera división meiótica son más frecuentes entre los genes que se sitúan apartados uno del otro en el cromosoma.

El resultado de las divisiones meióticas es el siguiente:

- Un aumento de la **variabilidad genética** debida:

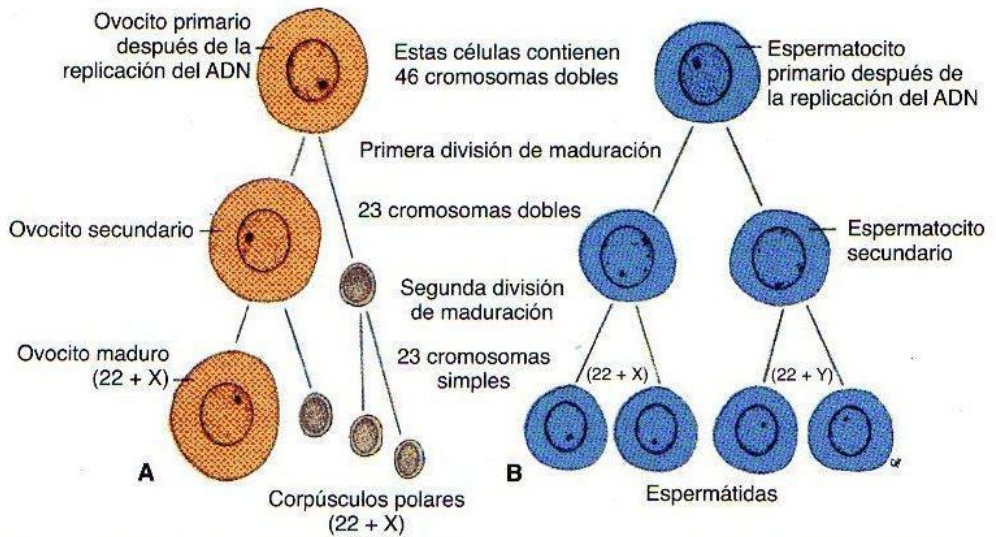


Figura 2-5. Acontecimientos que tienen lugar durante la primera y la segunda división de maduración. **A.** La célula germinal femenina primitiva (ovocito primario) sólo produce un gameto maduro, el ovocito maduro. **B.** La célula germinal masculina primitiva (espermatocito primario) produce cuatro espermatidas, cada una de las cuales se desarrollará en un espermatozoide.

- al entrecruzamiento, que redistribuye el material genético, y
- a la distribución aleatoria de los cromosomas homólogos entre las células hijas.
- Cada célula germinal contiene un número haploide de cromosomas, de manera que en la fecundación se restablece el número diploide de 46.

Corpúsculos polares

Asimismo, durante la meiosis, un ovocito primario origina cuatro células hijas, cada una con 22 cromosomas más 1 cromosoma X (fig. 2-5A). Sin embargo,

sólo una de ellas se desarrollará en un gameto maduro, el ovocito; las otras tres, llamadas **corpúsculos polares**, reciben muy poco citoplasma y degeneran durante las subsiguientes etapas de desarrollo. De manera parecida, un espermatocito primario origina cuatro células hijas, dos con 22 cromosomas más un cromosoma X y dos con 22 cromosomas más un cromosoma Y (fig. 2-5B). No obstante, a diferencia de lo que ocurre en la formación de ovocitos, las cuatro células se desarrollarán en gametos maduros.

Consideraciones clínicas

Anomalías congénitas y abortos espontáneos: factores cromosómicos y genéticos

Las **anomalías cromosómicas**, que pueden ser **numéricas** o **estructurales**, son causas importantes de la aparición de defectos congénitos y abortos espontáneos. Se estima que el 50% de las concepciones acaban en un aborto espontáneo, y el 50% de estos abortos presentan anomalías cromosómicas graves. Por lo tanto, aproximadamente el 25% de los fetos tienen un defecto cromosómico grave. Las anomalías cromosómicas más comunes en los abortos son el síndrome de Turner (45,X), la triploidia y la trisomía del cromosoma 16. Las anomalías cromosómicas representan el 7% de anomalías congénitas graves, mientras que las **mutaciones génicas** son responsables de un 8% adicional.

Anomalías numéricas

La **célula somática humana normal** contiene 46 cromosomas; el gameto normal tiene 23. Las células somáticas normales son **diploides** o $2n$; los gametos normales son **haploides** o n . El término **euploide** designa cualquier múltiplo exacto de n (p. ej., diploidia o triploidia). La palabra **aneuploide** denomina cualquier número de cromosomas que no es euploide; generalmente se aplica cuando está presente un cromosoma extra (**trisomía**) o cuando se ha perdido uno (**monosomía**). Las anomalías en el número de cromosomas se pueden originar durante las divisiones meióticas o mitóticas. En la **meiosis**, los dos miembros de una pareja de cromosomas homólogos normalmente se separan durante la primera división meiótica, de manera que cada una de sus células

(continúa)

Consideraciones clínicas (continuación)

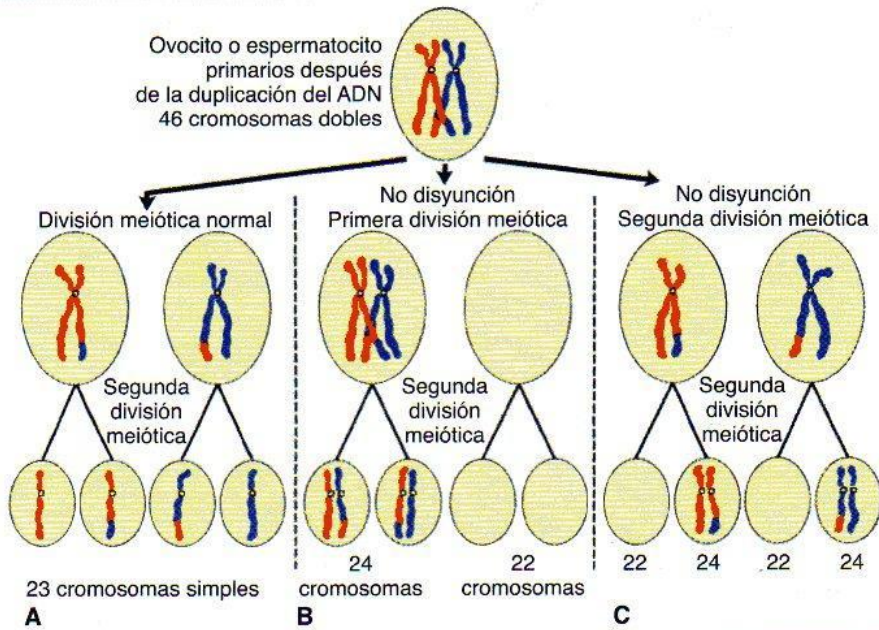


Figura 2-6. A. Divisiones de maduración normales. B. No disyunción en la primera división meiótica. C. No disyunción en la segunda división meiótica.

hijas recibe un miembro de cada par (fig. 2-6A). Sin embargo, a veces, la separación no tiene lugar (**no disyunción**) y los dos miembros de un par se trasladan a la misma célula (fig. 2-6B,C). El resultado de una no disyunción cromosómica es que una célula recibe 24 cromosomas, mientras que la otra recibe 22, en lugar de los 23 que corresponderían normalmente. Cuando, en la fecundación, un gameto con 23 cromosomas se fusiona con un gameto que posee 24 o 22 cromosomas, el resultado es o bien un individuo con 47 cromosomas (trisomía) o bien un individuo con 45 cromosomas (monosomía). La no disyunción, que puede darse durante la primera o la segunda división meiótica de las células germinales, puede afectar a los autosomas o a los cromosomas sexuales. En las mujeres, la incidencia de anomalías cromosómicas, incluida la no disyunción, se incrementa con la edad, especialmente a partir de los 35 años.

Ocasionalmente, la no disyunción tiene lugar en la mitosis (**no disyunción mitótica**), durante las primeras divisiones celulares de una célula embrionaria. Esto produce **mosaicismos**, con unas células que poseen un número anómalo de cromosomas y otras células normales. Los individuos afectados pueden exhibir algunas o varias de las características de un síndrome particular, dependiendo del número de células afectadas y de cómo se distribuyen.

A veces, los cromosomas se rompen y los trozos de uno de ellos se adhieren a otro cromosoma. Estas **translocaciones** pueden ser **equilibradas**, en cuyo caso la rotura y la adhesión tienen lugar entre

dos cromosomas sin que se pierda material genético fundamental, por lo que los individuos están sanos, o **desequilibradas**, en este caso se pierde parte de un cromosoma y esto genera un fenotipo alterado. Por ejemplo, las translocaciones desequilibradas entre los brazos largos de los cromosomas 14 y 21 durante la meiosis I o II produce gametos con una copia extra del cromosoma 21, una de las causas del síndrome de Down (fig. 2-7). Las translocaciones son especialmente comunes entre los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22, ya que estos cromosomas se agrupan durante la meiosis.

TRISOMÍA DEL CROMOSOMA 21 (SÍNDROME DE DOWN) El **síndrome de Down** suele deberse a una copia extra del **cromosoma 21 (trisomía del cromosoma 21)** (fig. 2-8). Las características que presentan los niños con síndrome de Down son las siguientes: retraso del crecimiento; varios grados de retraso mental; anomalías craneofaciales, entre ellas ojos achinados, epicanto (repliegues cutáneos extras en los ángulos mediales de los ojos), cara plana y orejas pequeñas; defectos cardiovasculares, e hipotonía (fig. 2-9). Estos individuos también presentan una incidencia relativamente alta de leucemia, infecciones, disfunciones tiroideas y envejecimiento prematuro. Además, casi todos desarrollan síntomas de la enfermedad de Alzheimer cuando sobrepasan los 35 años. En el 95% de los casos, este síndrome está causado por una trisomía del cromosoma 21 debida a una no disyunción (continúa)

Consideraciones clínicas (continuación)

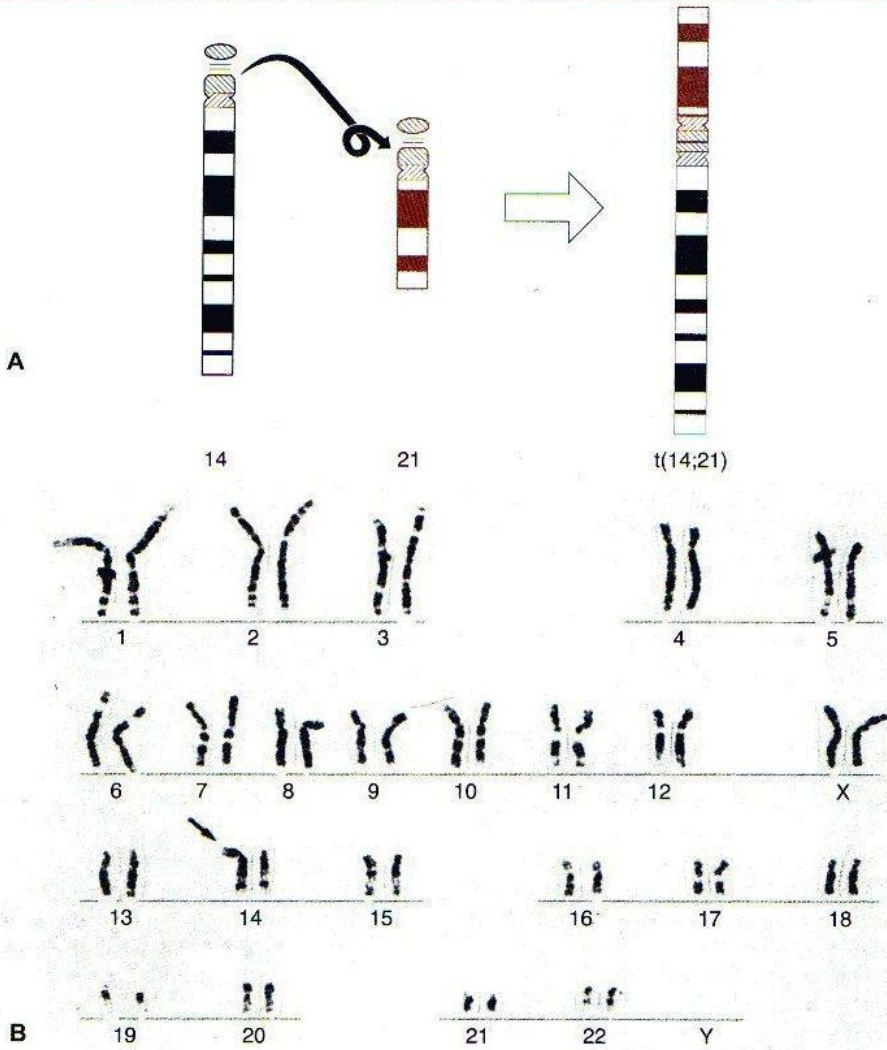


Figura 2-7. A. Translocación de los brazos largos de los cromosomas 14 y 21 a nivel del centrómero. La pérdida de los brazos cortos no es clínicamente importante y estos individuos son clínicamente sanos, aunque corren el riesgo de generar descendientes con translocaciones desequilibradas. **B.** Cariotipo de una translocación del cromosoma 21 en el cromosoma 14, lo que provoca síndrome de Down.

ción meiótica que, en el 75% de los casos, tuvo lugar durante la **formación de los ovocitos**. La incidencia del síndrome de Down es de aproximadamente un caso por cada 2.000 concepciones en las mujeres que no sobrepasan los 25 años. Este riesgo aumenta con la edad de la madre hasta llegar a un caso por cada 300 concepciones a la edad de 35 años y a uno por cada 100 a la edad de 40.

Aproximadamente el 4% de los casos de síndrome de Down se deben a una translocación no equilibrada entre el cromosoma 21 y el cromosoma 13, 14 o 15 (fig. 2-7). El 1% se debe a un mosaicismo por una no disyunción mitótica. Estos individuos poseen células con un número normal de cromosomas y células que

son aneuploides. Pueden exhibir algunas o varias de las características propias del síndrome de Down.

TRISOMIA DEL CROMOSOMA 18 Los pacientes con **trisomía del cromosoma 18** presentan las características siguientes: retraso mental, defectos cardíacos congénitos, orejas de implantación baja y flexión de los dedos de las manos (fig. 2-10). Además, con frecuencia, estos pacientes presentan micrognatia, anomalías renales, sindactilia y malformaciones óseas. La incidencia de esta enfermedad es de aproximadamente un caso por cada 5.000 nacimientos. El 85% se pierden entre la décima sema-

(continúa)

Consideraciones clínicas (continuación)

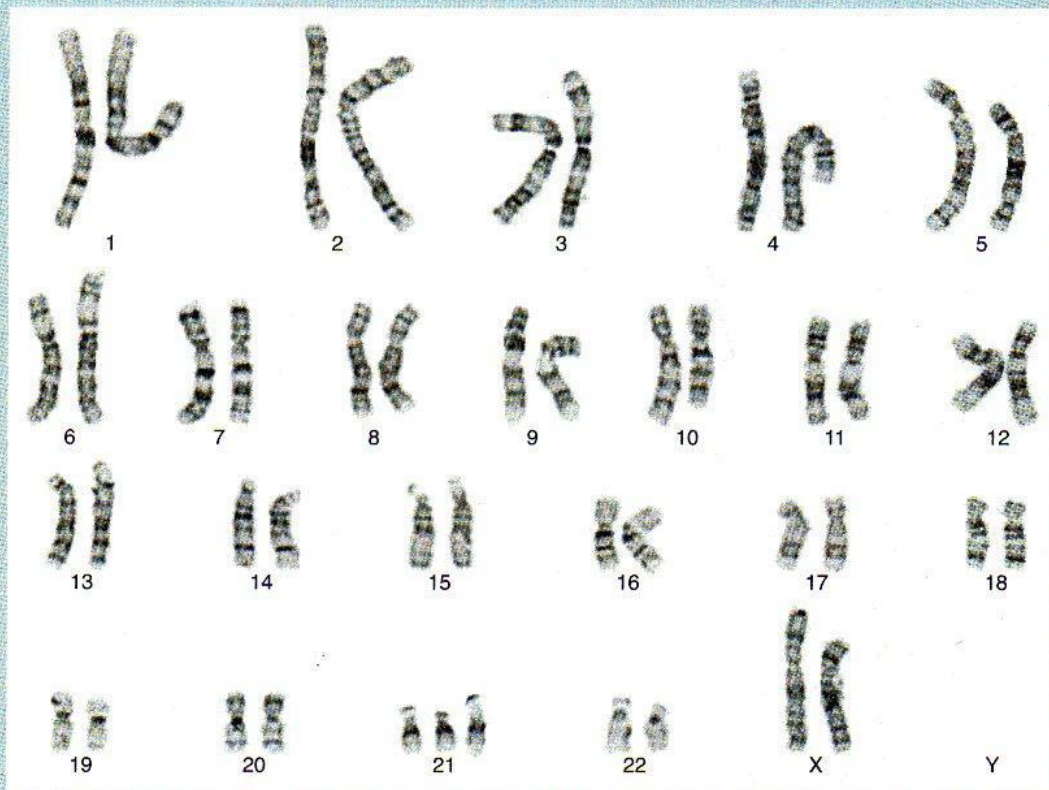
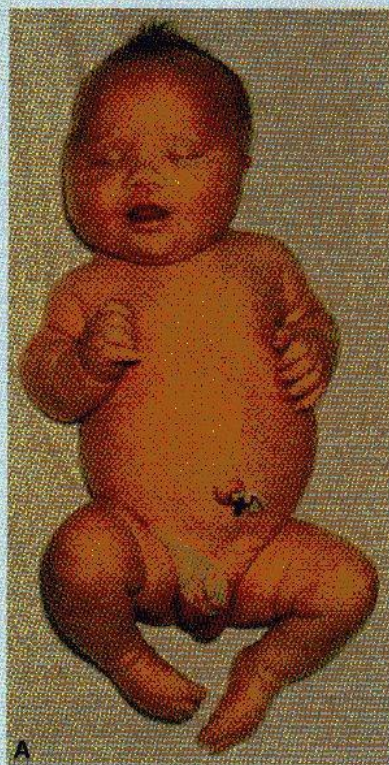


Figura 2-8. Cariotipo de una trisomía del cromosoma 21, síndrome de Down.



B

Figura 2-9. **A.** Bebé con síndrome de Down. Nótese la cara ancha y aplanada, las fisuras palpebrales oblicuas y la lengua protuberante. Los niños con síndrome de Down generalmente presentan cierto grado de retraso mental y muchos tienen defectos cardíacos. **B.** Otra característica de estos niños es una mano ancha con una sola línea transversal (pliegue simiesco). *(continúa)*

Consideraciones clínicas (continuación)

Figura 2-10. Bebé con trisomía del cromosoma 18. Nótese las orejas de implantación baja, la boca pequeña, la mandíbula deficiente (micrognatia), la flexión de las manos y la ausencia y/o hipoplasia del radio y el cúbito.

na de gestación y el término de la misma, mientras que los nacidos vivos suelen morir hacia los 2 meses de edad.

TRISOMIA DEL CROMOSOMA 13 Las principales anomalías de la **trisomía del cromosoma 13** son retraso mental, holoprosencefalia, defectos cardíacos congénitos, sordera, labio leporino y fisura palatina, y defectos oculares, como microftalmía, anoftalmía y coloboma (fig. 2-11). La incidencia de esta anomalía es de aproximadamente un caso por cada 20.000 nacidos vivos, y más del 90% de los bebés mueren durante el primer mes de vida.

SÍNDROME DE KLINEFELTER Las características clínicas del **síndrome de Klinefelter**, que sólo se presenta en varones y suele detectarse en la pubertad, son esterilidad, atrofia testicular, hialinización de los túbulos seminíferos y, generalmente, ginecomastia. Las células poseen 47 cromosomas con un complemento cro-

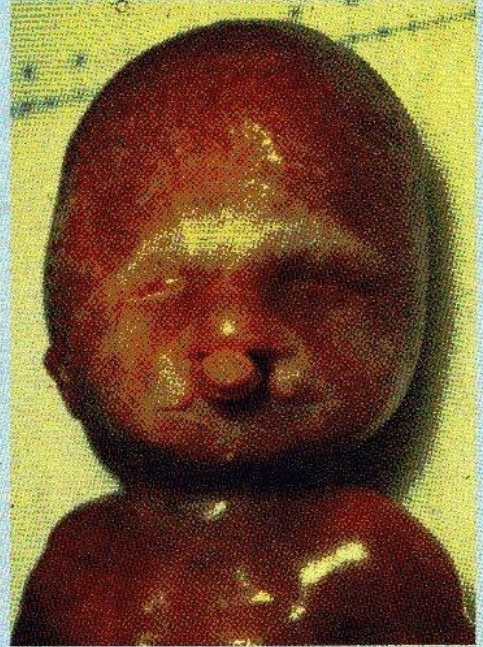


Figura 2-11. Bebé con trisomía del cromosoma 13. Nótese el labio leporino bilateral, la frente inclinada hacia atrás y la anoftalmía.

mosómico sexual de tipo XXY y en el 80% de los casos se observa una **masa de cromatina sexual (corpúsculo de Barr)** (fig. 2-12). (**Corpúsculo de Barr**: se forma por condensación de un cromosoma X inactivado; en las mujeres sanas también se observa un corpúsculo de Barr, ya que uno de los cromosomas X está normalmente inactivado.) La incidencia de este síndrome es de aproximadamente un caso por cada 500 varones. La no disyunción de los cromosomas XX homólogos es la causa más habitual de este síndrome. En ocasiones, los pacientes con síndrome de Klinefelter poseen 48 cromosomas: 44 autosomas y 4 cromosomas sexuales (XXXY). Aunque el retraso mental no suele caracterizar este síndrome, cuantos más cromosomas X hay, más probable es que se dé algún grado de deterioro mental.

SÍNDROME DE TURNER El **síndrome de Turner**, con un cariotipo 45,X, es la única monosomía compatible con la vida. Incluso así, el 98% de los fetos con este síndrome se abortan de manera espontánea. Por su aspecto, los pocos que sobreviven son, sin ninguna duda, mujeres (fig. 2-13) y se caracterizan por la ausencia de ovarios (**disgenesia gonadal**) y son de baja estatura. Otras anomalías habitualmente asociadas a este síndrome son las siguientes: cuello corto, linfedema de las extremidades, malformaciones óseas y pecho ancho con los pezones muy separados. Aproximadamente el 55% de las mujeres

(continúa)

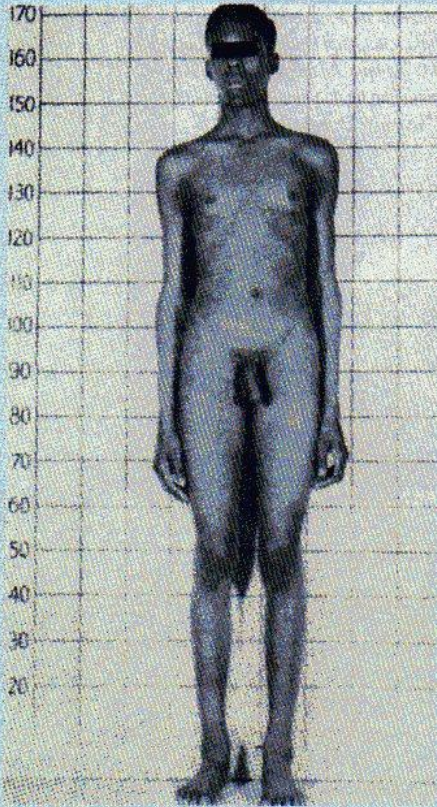
Consideraciones clínicas (continuación)

Figura 2-12. Paciente con síndrome de Klinefelter que presenta un desarrollo normal del falo pero ginecomastia (pechos agrandados).

afectadas son monosómicas para el cromosoma X y no presentan corpúsculos de Barr debido a una no disyunción. En el 80% de estas mujeres, la causa del síndrome es la no disyunción en el **gameto masculino**. En el resto de ellas, las causas son anomalías estructurales del cromosoma X o una no disyunción mitótica que provoca mosaicismo.

SÍNDROME DE TRIPLE X Las pacientes con **síndrome de triple X** son infantiles, con oligomenorrea y cierto grado de retraso mental. Presentan dos corpúsculos de Barr en sus células.

Anomalías estructurales

Las **anomalías cromosómicas estructurales**, que afectan a uno o más cromosomas, suelen deberse a una rotura de los mismos. La rotura puede producirse por factores ambientales, como virus, radiaciones y fármacos, y sus consecuencias dependen de lo que les suceda a los trozos resultantes. En algunos casos, el trozo roto de un cromosoma se pierde y el niño con la **delección** parcial de dicho cromosoma es anormal. Un síndrome bien conocido causado por la delección parcial del brazo corto del cromosoma 5 es el

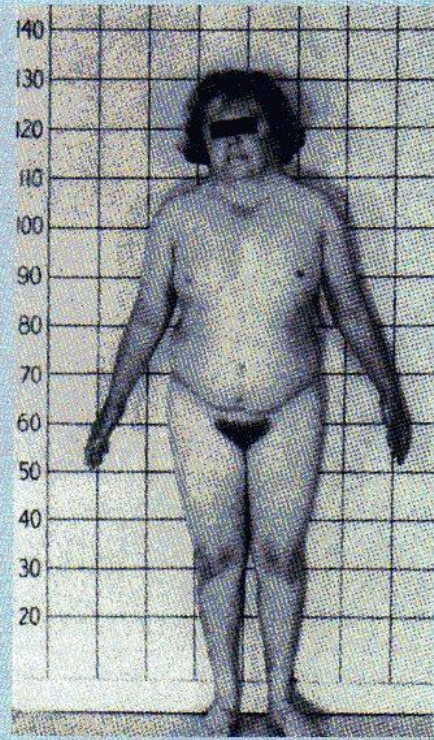


Figura 2-13. Paciente con síndrome de Turner. Las características principales de este síndrome son cuello corto, baja estatura, tórax ancho y ausencia de maduración sexual.

síndrome del maullido de gato. Los recién nacidos afectados presentan un llanto parecido al maullido de un gato, además de microcefalia, retraso mental y enfermedades cardíacas congénitas. Se sabe que otros síndromes relativamente raros se deben a una pérdida cromosómica parcial.

Las **microdelecciones**, que afectan sólo a algunos **genes contiguos**, pueden provocar el **síndrome de microdelección** o el **síndrome de genes contiguos**. Los lugares donde han tenido lugar estas delecciones, que reciben el nombre de **complejos de genes contiguos**, se pueden identificar mediante **bandeo cromosómico de alta resolución**. Un ejemplo de microdelección es la que afecta al brazo largo del cromosoma 15 (15q11-15q13 [Nota: según la posición del centrómero, los cromosomas poseen un brazo largo, que se designa con la letra «q», y un brazo corto, que se designa con la letra «p»]). Los niños que heredan esta microdelección en el cromosoma materno sufren el **síndrome de Angelman** y presentan retraso mental, no pueden hablar, su desarrollo psicomotor es pobre y son propensos a la risa prolongada e inapropiada (fig. 2-14). Si los afectados heredan el defecto en el cromosoma paterno, desarrollan el **síndrome de Prader-Willi**, que se caracteriza por hipotonía,

(continúa)

Consideraciones clínicas (continuación)



Figura 2-14. Paciente con síndrome de Angelman debido a una microdelección en el cromosoma materno 15. Si el defecto se hereda en el cromosoma paterno, se desarrolla síndrome de Prader-Willi (fig. 2-15).

obesidad, retraso mental, hipogonadismo y criptorquidia (fig. 2-15). Las características que se expresan de manera distinta dependiendo de si el material

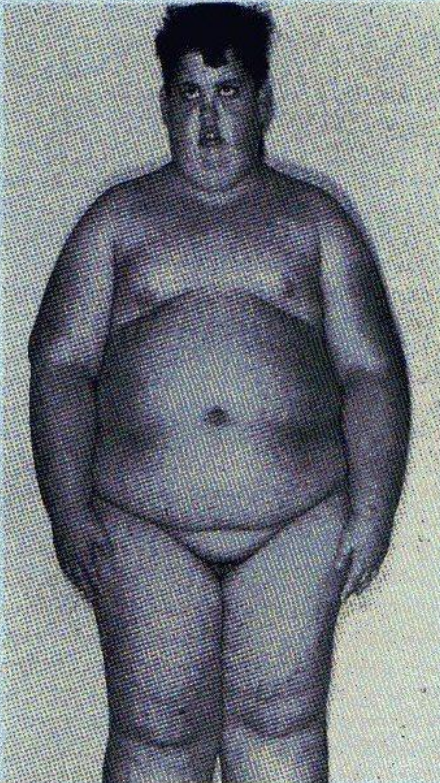


Figura 2-15. Paciente con síndrome de Prader-Willi debido a una microdelección en el cromosoma paterno 15. Si el defecto se hereda en el cromosoma materno, se desarrolla síndrome de Angelman (fig. 2-14).

genético se hereda de la madre o del padre constituyen ejemplos de **sellado genómico**. Existen otros síndromes de genes contiguos que se pueden heredar de cualquiera de los dos progenitores como, por ejemplo, el **síndrome de Miller-Dieker** (lisencefalia, retraso en el desarrollo, convulsiones y anomalías cardíacas y faciales debidas a una delección en 17p13) y la mayoría de casos de **síndrome velocardiofacial (o de Shprintzen)** (defectos palatinos, malformaciones cardíacas conotruncuales, retraso en el lenguaje, problemas de aprendizaje y una enfermedad parecida a la esquizofrenia debido a una delección en 22q11).

Los **lugares frágiles** son regiones de los cromosomas propensos a separarse o romperse bajo determinadas manipulaciones celulares. Éstos se pueden detectar, por ejemplo, cultivando linfocitos del paciente en un medio deficiente en folato. Aunque se han definido numerosos lugares frágiles que están formados por **repeticiones CGG**, sólo los que se encuentran en el gen **FMR1** del brazo largo del cromosoma X (Xq27) se han podido relacionar con un fenotipo alterado que recibe el nombre de **síndrome del cromosoma X frágil**. En la región promotora del gen de los individuos afectados puede haber más de 200 repeticiones, mientras que en individuos sanos se encuentran de 6 a 54. El síndrome del cromosoma X frágil se caracteriza por retraso mental, orejas grandes, mandíbula prominente e iris de color azul pálido. Este síndrome se da en uno de cada 5.000 individuos y afecta más a menudo a los varones que a las mujeres, lo que explicaría el predominio de varones entre los retrasados mentales. Después del síndrome de Down, el síndrome del cromosoma X frágil es la segunda causa más frecuente de retraso mental debido a anomalías cromosómicas.

(continúa)

Consideraciones clínicas (continuación)**Mutaciones génicas**

Muchas de las malformaciones congénitas de los seres humanos se heredan y algunas muestran un patrón de herencia claramente mendeliano. Diversas anomalías congénitas se pueden atribuir directamente a un cambio en la estructura o la función de un solo gen, de ahí que se hable de **mutaciones monogénicas**. Se estima que este tipo de defecto representa aproximadamente el 8% de las malformaciones en los seres humanos.

Excepto en los cromosomas X e Y del varón, los genes se encuentran en parejas o **alelos**, de manera que existen dos dosis de cada determinante genético: una procedente de la madre y la otra procedente del padre. Si un gen mutado produce una anomalía al encontrarse en una sola dosis, es decir, a pesar de la presencia de un alelo normal, la **mutación es dominante**. Si para producir la anomalía los dos alelos deben ser anormales (dosis doble) o si la mutación está ligada al cromosoma X (tiene lugar en el cromosoma X) del varón, la **mutación es recesiva**. La gradación en los efectos de los genes mutados puede deberse a **factores modificantes**.

La aplicación de técnicas de biología molecular ha ampliado nuestros conocimientos sobre los genes responsables del desarrollo normal. Por su parte, el análisis genético de los síndromes humanos ha demostrado que las mutaciones de varios de estos genes son responsables de determinadas anomalías y enfermedades infantiles. Así, la relación entre los genes que desempeñan un papel clave en el desarrollo y la función de los mismos en los síndromes clínicos es cada vez más clara.

Además de causar malformaciones congénitas, las mutaciones pueden provocar **errores innatos del metabolismo** (metabolopatías congénitas). Es-

tas enfermedades, las más conocidas de las cuales son la **fenilcetonuria**, la **homocistinuria** y la **galactosemia**, con frecuencia causan o van unidas a distintos grados de retraso mental.

Técnicas de diagnóstico para la identificación de anomalías genéticas

El **análisis citogenético** se usa para analizar el número y la integridad de los cromosomas. Esta técnica requiere células en división, por lo que hay que fabricar cultivos celulares y detenerlos en la metafase mediante tratamientos químicos. Los cromosomas se tiñen con la **tinción Giemsa** para visualizar los patrones de bandas oscuras y claras (bandas G; fig. 2-7), específicos de cada cromosoma. Cada banda representa entre 5×10^6 y 10×10^6 pares de bases de ADN, que pueden incluir desde unos cuantos genes a diversos centenares. Recientemente, se han desarrollado **técnicas de bandeado metafásico de alta resolución** que permiten visualizar un mayor número de bandas que se corresponden con fragmentos de ADN incluso más pequeños, lo que facilita el diagnóstico de deleciones de pequeño tamaño.

Las nuevas técnicas moleculares, como la **hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH)**, usan sondas de ADN específicas para identificar ploidías de algunos cromosomas seleccionados. Las sondas fluorescentes se hibridan con cromosomas o *loci* genéticos utilizando células depositadas sobre un portaobjetos y el resultado se observa mediante un microscopio de fluorescencia (fig. 2-16). La **tinción de cromosomas** requiere el uso de sondas fluorescentes que reconocen regiones a lo largo de todo el cromosoma (fig. 2-16B). Esta técnica permite identificar translocaciones y reorganizaciones entre cromosomas. El **cariotipado espectral (SKY)** es una técnica en la que cada cromosoma se hibrida con una sonda fluorescente específica de diferente color. Los resultados se analizan mediante un ordenador.

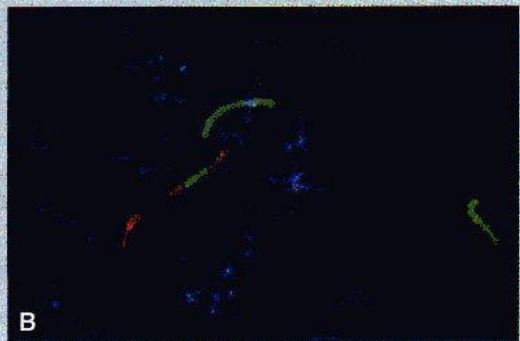
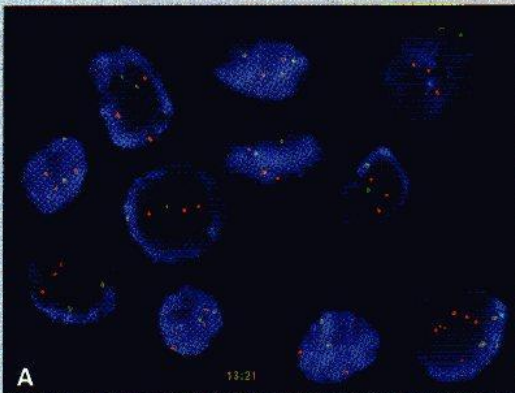


Figura 2-16. **A.** Hibridación *in situ* con fluorescencia en la que se ha empleado una sonda para el cromosoma 21 (puntos rojos). Nótese que hay tres puntos rojos en cada célula, lo que indica una trisomía del cromosoma 21 (síndrome de Down). Los puntos verdes representan una sonda de control para el cromosoma 13. En el ángulo inferior derecho hay dos células superpuestas, lo que da la impresión de que existen múltiples sondas. **B.** Tinción de cromosomas que muestra una reorganización de los cromosomas 4 y 14.

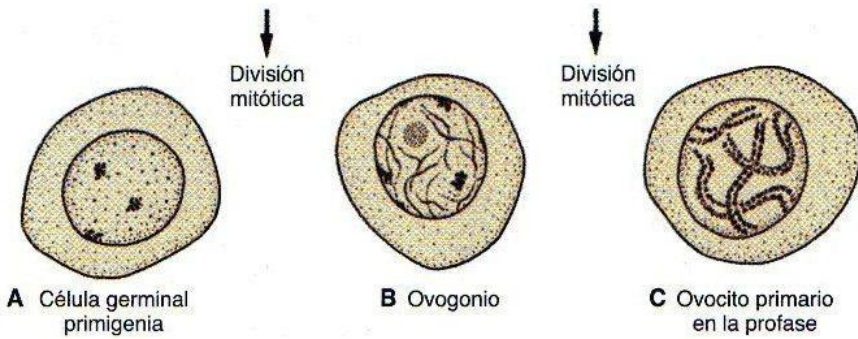


Figura 2-17. Las células germinales primigenias empiezan a diferenciarse en ovogonios poco después de llegar al ovario. Hacia el tercer mes del desarrollo, algunos ovogonios dan lugar a ovocitos primarios que entran en la profase de la primera división meiótica. Esta profase puede durar 40 años o más y sólo termina cuando la célula inicia la maduración final. Durante este período contiene 46 cromosomas dobles.

CAMBIOS MORFOLÓGICOS DURANTE LA MADURACIÓN DE LOS GAMETOS

Ovogénesis

La ovogénesis es el proceso mediante el cual los ovogonios se diferencian en ovocitos maduros.

La maduración de los ovocitos se inicia antes del nacimiento

Una vez que las **células germinales primigenias (CGP)** han alcanzado la gónada de una mujer

(desde el punto de vista genético), se diferencian en **ovogonios** (fig. 2-17A,B). Estas células experimentan diversas divisiones mitóticas y, hacia el final del tercer mes, se disponen en grupos rodeados por una capa de células epiteliales planas (figs. 2-18 y 2-19). Mientras que es probable que todos los ovogonios de un grupo procedan de una misma célula, las células epiteliales planas, conocidas como **células foliculares**, se originan a partir del epitelio superficial que recubre el ovario.

La mayoría de ovogonios continúan dividiéndose por mitosis, pero algunos de ellos detienen sus divisiones celulares en la profase de la meiosis I y

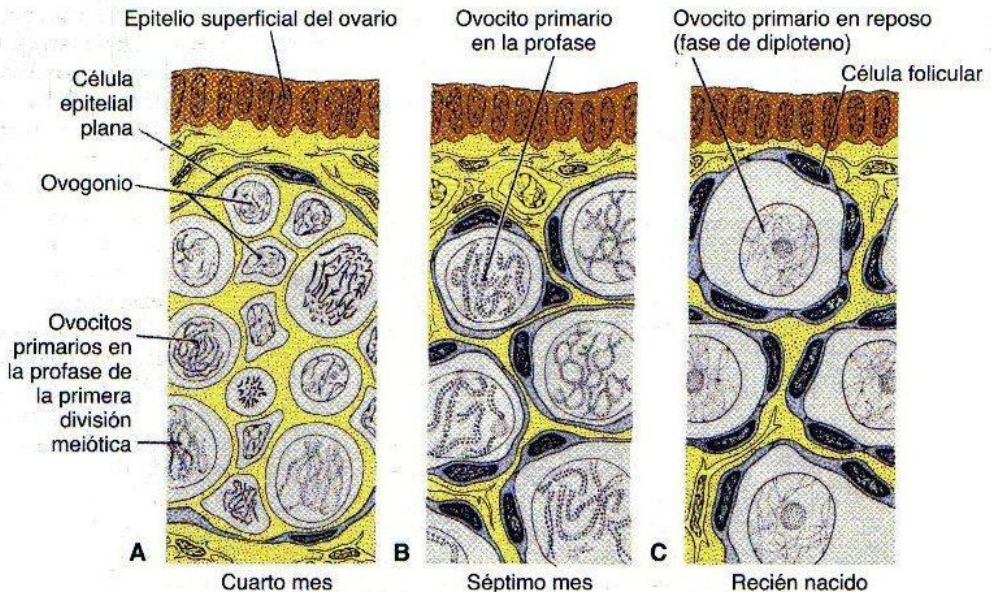


Figura 2-18. Secciones del ovario en distintas fases del desarrollo. **A.** Los ovogonios se agrupan en la parte cortical del ovario. Algunos están en mitosis; otros se han diferenciado en ovocitos primarios y han entrado en la profase de la primera división meiótica. **B.** Casi todos los ovogonios se transforman en ovocitos primarios durante la profase de la primera división meiótica. **C.** Ya no hay ovogonios. Cada ovocito primario está rodeado por una sola capa de células foliculares, lo que forma el folículo primordial. Los ovocitos han entrado en la fase de diploteno de la profase, en el que permanecerán hasta justo antes de la ovulación. Sólo entonces entrarán en la metafase de la primera división meiótica.

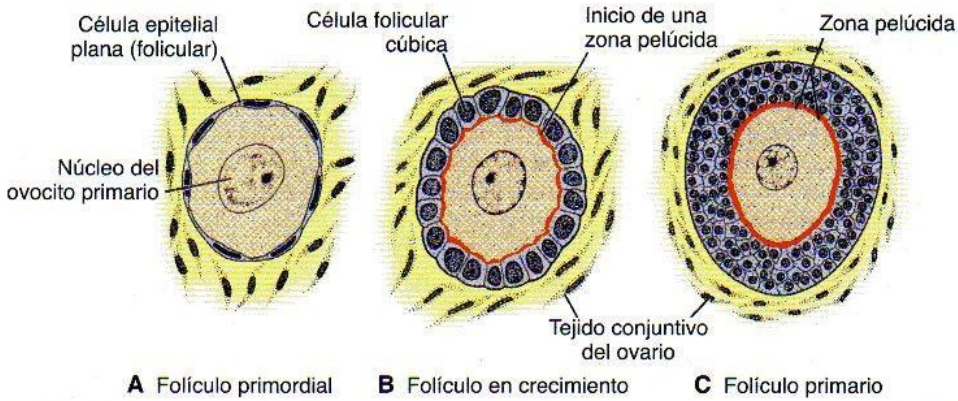


Figura 2-19. **A.** Folículo primordial formado por un ovocito primario rodeado de una capa de células epiteliales planas. **B.** Folículo primario, en una fase inicial o prenatal, de la reserva de folículos primordiales. A medida que el folículo crece, las células foliculares van adoptando forma cúbica y empiezan a segregar la zona pelúcida, que se hace visible en forma de manchas irregulares sobre la superficie del ovocito. **C.** Folículo primario maduro (prenatal) cuyas células foliculares han formado una capa estratificada de células granulosas alrededor del ovocito y ya posee una zona pelúcida bien definida.

forman ovocitos primarios (figs. 2-17C y 2-18A). Durante los meses siguientes, el número de ovogonios aumenta rápidamente y hacia el quinto mes del desarrollo prenatal el número total de células germinales en el ovario alcanza su cifra máxima, estimada en 7 millones. En este momento, las células empiezan a morir y muchos ovogonios y ovocitos primarios degeneran y se vuelven **atrésicos**. Hacia el séptimo mes, la mayoría de ovogonios han degenerado, excepto unos cuantos que se encuentran cerca de la superficie. Todos los ovocitos primarios supervivientes han entrado en la profase de la meiosis I y la mayoría están rodeados por una capa individual de células foliculares epiteliales planas (fig. 2-18B). El conjunto formado por un ovocito primario y las células epiteliales planas que le rodean se conoce como **folículo primordial** (fig. 2-19A).

La maduración de los ovocitos continúa en la pubertad

Cuando se acerca el momento del nacimiento, todos los ovocitos han iniciado la profase de la meiosis I, pero en lugar de continuar en la metafase, entran en **fase de diploteno**, una etapa de reposo durante la profase que se caracteriza por una red laxa de cromatina (fig. 2-18C). *Los ovocitos primarios se detienen en la profase y no completarán su primera división meiótica hasta la pubertad.* Esta fase de reposo es inducido por el **inhibidor de la maduración del ovocito (IMO)**, un pequeño péptido que segrega las células foliculares. Se estima que en el momento del nacimiento el número total de ovocitos varía entre 600.000 y 800.000. Durante la infancia, la mayoría de ovocitos se vuelven atrésicos; al inicio de la pubertad sólo quedan unos 40.000, de los cuales se ovularán menos de 500. Algunos ovocitos que alcanzan la madurez en las etapas tardías de la vida antes

de ser ovulados permanecen inactivos en la fase de diploteno de la primera división meiótica durante 40 años o más. No se sabe si la fase de diploteno es la fase más adecuada para proteger al ovocito de los daños ambientales. El hecho de que el riesgo de dar a luz a niños con anomalías cromosómicas aumente con la edad de la madre indica que los ovocitos primarios se hacen más vulnerables con la edad.

En la pubertad se establece una reserva de folículos en crecimiento que se mantiene gracias al suministro de folículos primordiales. Cada mes, entre 15 y 20 folículos de esta reserva empiezan a madurar, y en el proceso pasan por tres etapas: 1) **primaria** o **prenatal**, 2) **secundaria** o **antral** y 3) **preovulatoria** (folículo de De Graaf). La fase antral es la más larga, mientras que la preovulatoria abarca, aproximadamente, las 37 h anteriores a la ovulación. Mientras el ovocito primario empieza a crecer, las células foliculares que le rodean pasan de planas a cúbicas y proliferan para generar un epitelio estratificado de **células granulosas**. Esta unidad se conoce como **folículo primario** (fig. 2-19B,C). Las células granulosas descansan sobre una membrana basal que las separa del tejido conjuntivo circundante del ovario (células del estroma) que forma la **teca folicular**. Las células granulosas y el ovocito también segregan una capa de glucoproteínas en la superficie del ovocito que forma la **zona pelúcida** (fig. 2-19C). Mientras los folículos continúan creciendo, las células de la teca folicular se estructuran en una capa interna de células secretoras (**teca interna**) y una cápsula fibrosa externa (**teca externa**). Además, pequeñas prolongaciones digitiformes de las células foliculares se extienden a través de la zona pelúcida y se intercalan entre las microvellosidades de la membrana plasmática del ovocito. Estas prolongaciones son importantes para el transporte de materiales desde las células foliculares hasta el ovocito.

A medida que el desarrollo continúa, aparecen espacios llenos de líquido entre las células granulosa. La coalescencia de estos espacios forma el **antro** y, entonces, el folículo recibe el nombre de **folículo secundario (vesicular)**. Al principio, el antro tiene forma de arco pero con el tiempo se agranda (fig. 2-20). Las células granulosa que rodean al ovocito se mantienen intactas y forman el **cúmulo ovóforo**. El **folículo secundario** maduro puede alcanzar o superar los 25 mm de diámetro. Está rodeado por la teca interna, que está formada

por células que exhiben características de secreción esteroidea, con abundantes vasos sanguíneos, y por la teca externa, que se fusiona gradualmente con el tejido conjuntivo del ovario (fig. 2-20).

En cada ciclo ovárico, empiezan a desarrollarse unos cuantos folículos, pero generalmente sólo uno alcanza la madurez. Los otros degeneran y se vuelven atrésicos (fig. 2-20C). Cuando el folículo secundario ha madurado, una descarga de **hormona luteinizante (LH)** induce la fase de crecimiento preovulatoria. Se completa la meiosis I, lo que lleva a

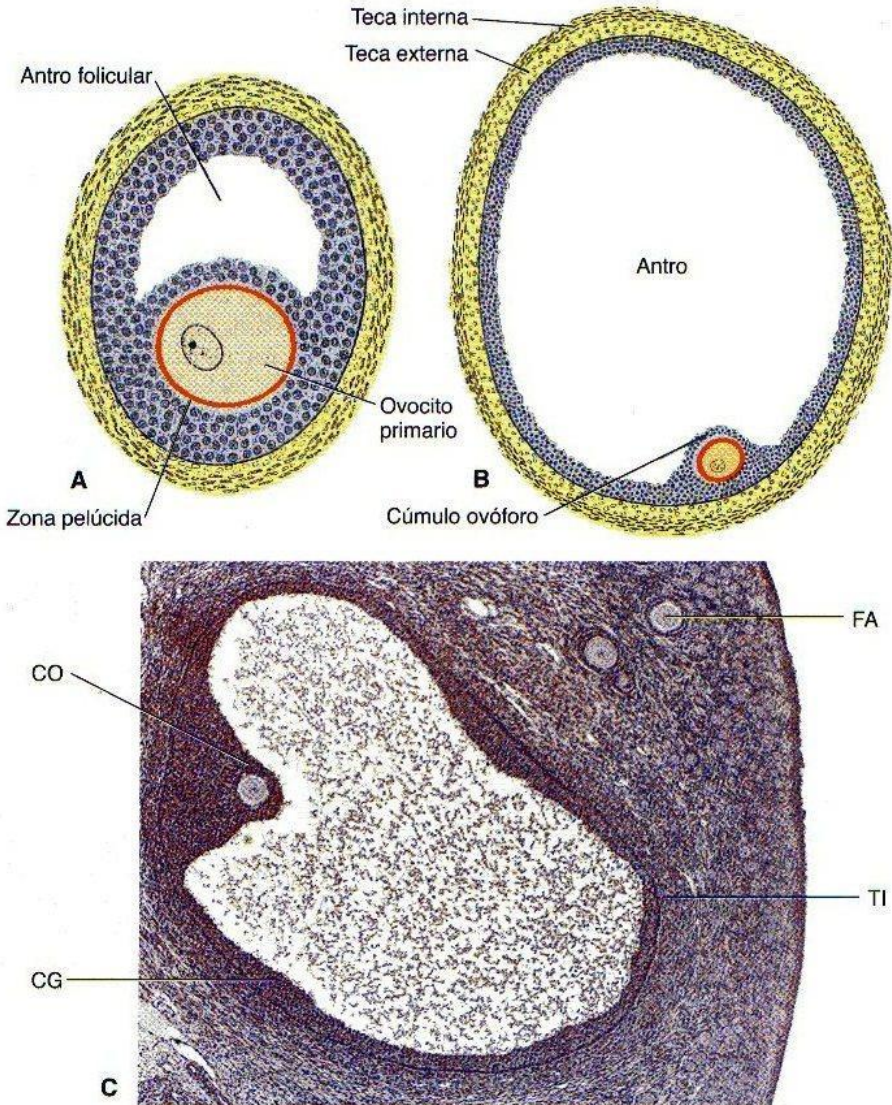


Figura 2-20. **A.** Folículo en fase secundaria (antral). El ovocito, rodeado por la zona pelúcida, se encuentra en posición no central; el antro se ha desarrollado a partir del líquido acumulado en los espacios intercelulares. Nótese la disposición de las células de la teca interna y la teca externa. **B.** Folículo secundario (de De Graaf) maduro. El antro se ha agrandado considerablemente, está lleno de líquido folicular y le rodea una capa estratificada de células granulosa. El ovocito se encuentra inmerso en un montículo de células granulosa, el cúmulo ovóforo. **C.** Microfotografía de un folículo secundario maduro con un antro agrandado lleno de líquido y un diámetro de 20 mm ($\times 65$). CG, células granulosa; CO, cúmulo ovóforo; FA, folículo atrésico; TI, teca interna.

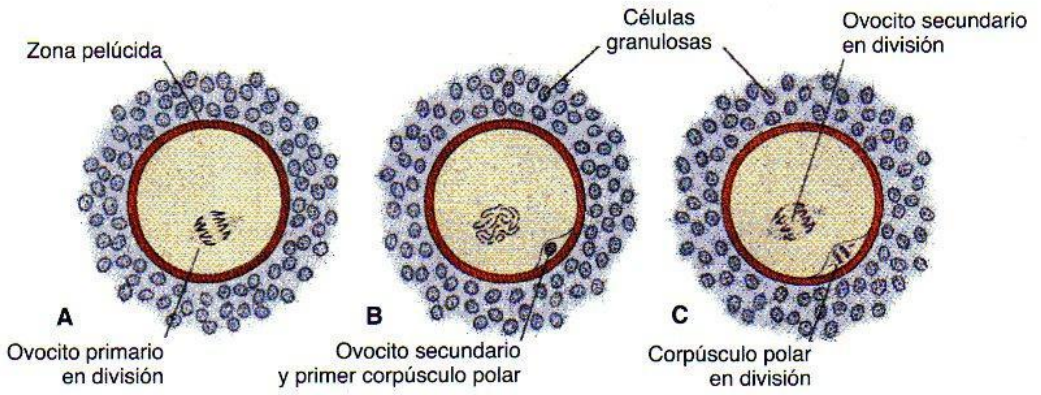


Figura 2-21. Maduración del ovocito. **A.** Ovocito primario que muestra el huso de la primera división meiótica. **B.** Ovocito secundario y primer corpúsculo polar. La membrana nuclear está ausente. **C.** Ovocito secundario que muestra el huso de la segunda división meiótica. El primer corpúsculo polar también está dividiéndose.

la formación de dos células hijas de tamaño desigual, cada una con 23 cromosomas dobles (fig. 2-21 A,B). Una de estas células, el **ovocito secundario**, recibe la mayor parte del citoplasma; la otra, el **primer corpúsculo polar**, prácticamente no recibe citoplasma. El primer corpúsculo polar se dispone entre la zona pelúcida y la membrana celular del ovocito secundario en el espacio perivitelino (fig. 2-21B). A continuación, la célula entra en la meiosis II, pero se detiene en la metafase aproximadamente 3 h antes de la ovulación. La meiosis II sólo se completa si

el ovocito es fecundado; en caso contrario, la célula degenera aproximadamente 24 h después de la ovulación. El primer corpúsculo polar puede experimentar una segunda división (fig. 2-21C).

Espermatogénesis

La maduración de los espermatozoides se inicia en la pubertad

La **espermatogénesis**, que se inicia en la pubertad, incluye todos aquellos acontecimientos mediante los

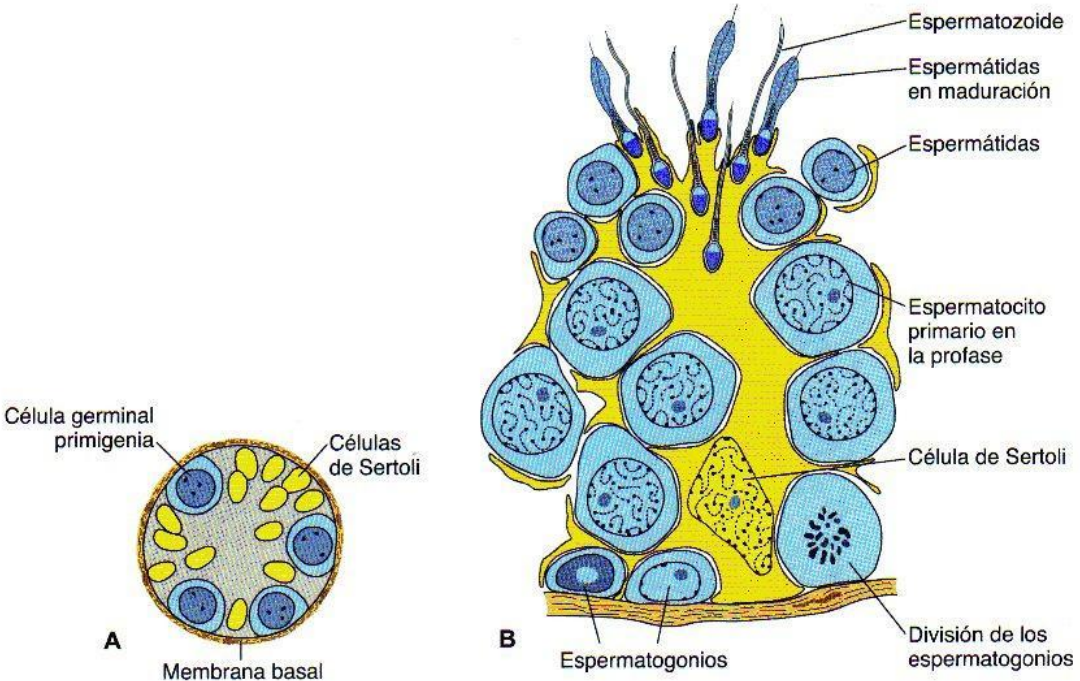


Figura 2-22. **A.** Sección transversal a través de los cordones sexuales primitivos de un varón recién nacido que muestra las células germinales primigenias y las células de sostén. **B.** Sección transversal de un túbulo seminífero en la pubertad. Nótese que la espermatogénesis se encuentra en distintas fases y las células espermáticas en desarrollo se disponen entre las prolongaciones citoplasmáticas de la célula de Sertoli.

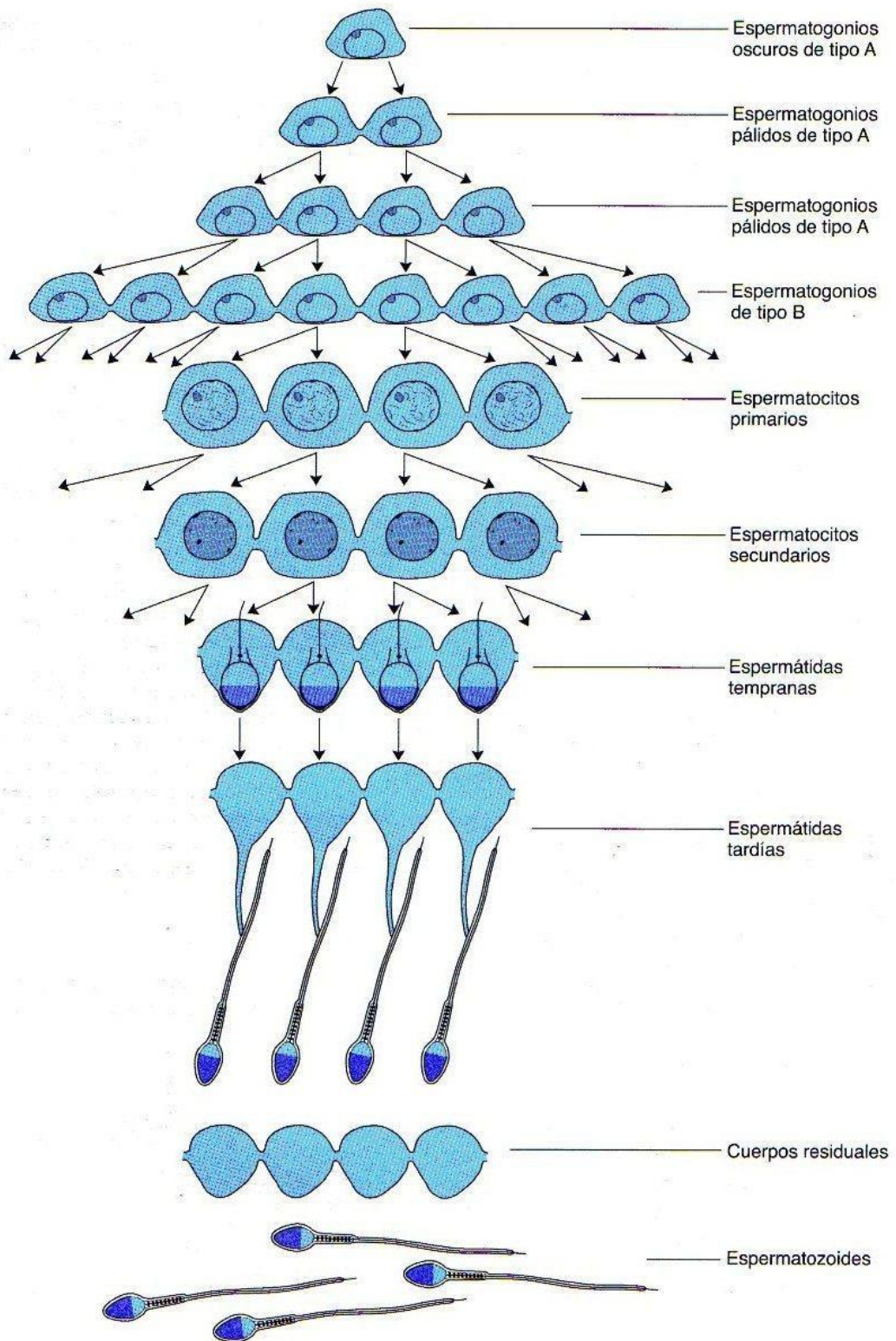


Figura 2-23. Los espermatogonios de tipo A, que derivan de la población de células precursoras de espermatogonios, son las primeras células del proceso de espermatogénesis. Se establecen clones de células que en las sucesivas divisiones quedan unidas por puentes citoplasmáticos, hasta que cada espermatozoide se separa de los cuerpos residuales. De hecho, el número de células independientes interconectadas es considerablemente mayor de lo que se representa en esta figura.

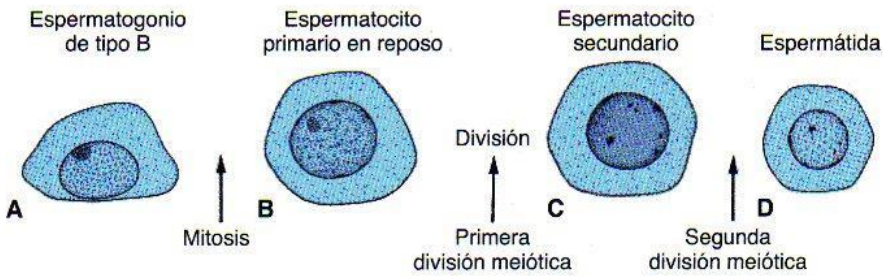


Figura 2-24. Productos de la meiosis espermatogénica en el ser humano.

cuales los **espermato gonios** se transforman en **espermato zooides**. En el momento del nacimiento, en los cordones testiculares de un varón recién nacido pueden reconocerse las células germinales, que aparecen como células grandes y pálidas rodeadas por células de sostén (fig. 2-22A). Las células de sostén, que como las células foliculares derivan del epitelio superficial de la glándula, se convierten en **células sustentaculares** o **células de Sertoli** (fig. 2-22B).

Poco antes de la pubertad, los cordones espermáticos adquieren una luz y se transforman en **túbulos seminíferos**. Aproximadamente al mismo tiempo, las CGP originan células precursoras de espermato gonios. A intervalos regulares, emergen células de esta población de células madre que forman **espermato gonios de tipo A**, la producción de los cuales marca el inicio de la espermatogénesis. Las células de tipo A experimentan un número limitado de divisiones mitóticas y forman clones celulares. La última división celular origina **espermato gonios de tipo B**, que a continuación se dividen y forman **espermato citos primarios** (figs. 2-22B y 2-23). En ese momento, los espermato citos primarios entran en una profase larga (22 días) y seguidamente completan con rapidez la meiosis I y forman **espermato citos secundarios**. Durante la segunda división meió tica, estas células empiezan a formar espermá tidas haploides inmediatamente (figs. 2-22B a 2-24). A lo largo de toda esta serie de acontecimientos, desde el momento en que

las células de tipo A abandonan la población de células madre hasta que se forman las **espermá tidas**, la citocinesis permanece incompleta, de manera que las sucesivas generaciones de células quedan unidas por puentes citoplasmáticos. Así, la prole de un único espermato gonio de tipo A forma un clon de células germinales que se mantienen en contacto durante la diferenciación (fig. 2-23). Además, mientras se desarrollan, los espermato gonios y las espermá tidas permanecen dentro de cavidades profundas de las células de Sertoli (fig. 2-22B). De esta manera, las células de Sertoli sostienen y protegen las células germinales, participan en la nutrición de las mismas y ayudan a liberar los espermato zooides maduros.

La espermatogénesis está regulada por la producción de LH por parte de la hipó fisis. La LH se une a los receptores de las células de Leydig y estimula la producción de testosterona que, a su vez, se une a las células de Sertoli y estimula la espermatogénesis. La **hormona estimuladora del folículo (FSH)** también es esencial, ya que al unirse a las células de Sertoli estimula la producción de líquido testicular y la síntesis de proteínas receptoras de andró geno intracelular.

Espermio génesis

La serie de cambios que transforman las espermá tidas en espermato zooides constituyen la **espermio-**

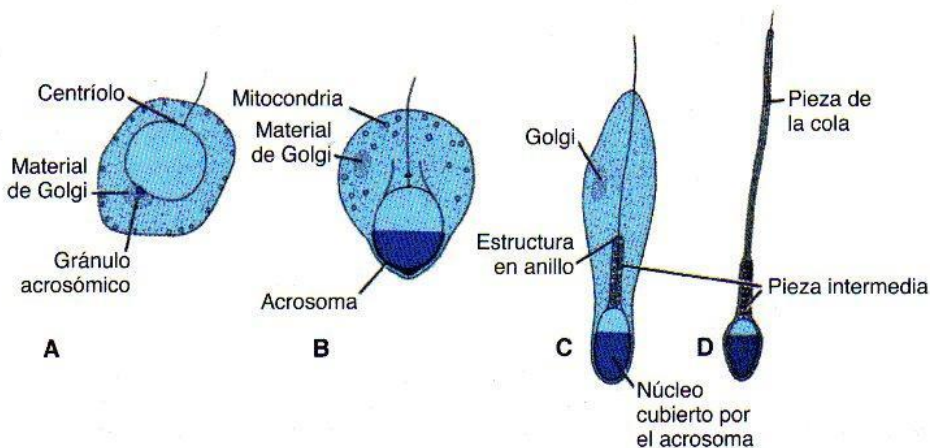


Figura 2-25. Fases importantes del proceso de transformación de las espermá tidas humanas en espermato zooides.

Consideraciones clínicas

Gametos anómalos

En los seres humanos y en la mayoría de mamíferos, en ocasiones, un folículo ovárico contiene dos o tres ovocitos primarios claramente distinguibles (fig. 2-26A). Aunque estos ovocitos pueden originar gemelos o trillizos, generalmente degeneran antes de llegar a la madurez. En algunos casos raros, un ovocito primario contiene dos o incluso tres núcleos (fig. 2-26B). Estos ovocitos binucleados o trinucleados mueren antes de alcanzar la madurez.

A diferencia de los ovocitos atípicos, los espermatozoides anormales son frecuentes y hasta un 10% de su total presentan defectos visibles. La cabeza o la cola pueden presentar anomalías, los espermatozoides pueden ser gigantes o enanos y, a veces, están unidos (fig. 2-26C). Los espermatozoides con anomalías morfológicas carecen de la movilidad normal y probablemente no fecundarán ningún ovocito.

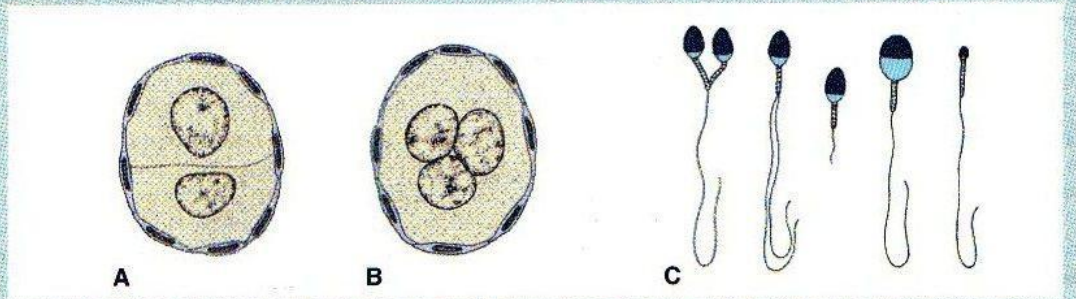


Figura 2-26. Células germinales anómalas. **A.** Folículo primordial con dos ovocitos. **B.** Ovocito trinucleado. **C.** Diversos tipos de espermatozoides anómalos.

génesis. Estos cambios consisten en la formación del **acrosoma** (1), que cubre la mitad de la superficie nuclear y contiene enzimas que ayudan a penetrar el óvulo y las capas que lo rodean durante la fecundación (fig. 2-25); la condensación del núcleo (2); la formación del cuello, la pieza intermedia y la cola (3), y el desprendimiento de la mayor parte del citoplasma en forma de cuerpos residuales que serán fagocitados por las células de Sertoli (4). En los seres humanos, el tiempo que requiere un espermato gonio para convertirse en un espermatozoide maduro es de aproximadamente 74 días, y cada día se producen, aproximadamente, 300 millones de espermatozoides.

Cuando están completamente formados, los espermatozoides entran en la luz de los túbulos seminíferos. Allí, elementos contráctiles de la pared de los túbulos seminíferos los impulsan hacia el epidídimo. Al principio los espermatozoides son poco móviles, pero en el epidídimo adquieren la movilidad completa.

RESUMEN

Las **células germinales primigenias (CGP)** aparecen en la pared del saco vitelino en la cuarta semana y migran hacia la gónada no diferenciada (fig. 2-1), donde llegan hacia el final de la quinta semana. Mientras se preparan para ser fecundadas, tanto las células germinales femeninas como

las masculinas experimentan la **gametogénesis**, proceso que incluye la **meiosis** y la **citodiferenciación**. Durante la meiosis I, los **cromosomas homólogos se emparejan e intercambian material genético**; durante la meiosis II, las células no replican su ADN, de manera que cada una contiene un número **haploide** de cromosomas y la mitad de la cantidad de ADN que una célula somática normal (fig. 2-4). Por esto, los gametos femeninos y masculinos maduros poseen 22 cromosomas más un cromosoma X o un cromosoma Y, respectivamente.

Los defectos de nacimiento pueden deberse a anomalías en el **número** o en la **estructura** de los **cromosomas**, pero también a la **mutación de un único gen**. Aproximadamente, el 7% de los principales defectos congénitos se deben a anomalías cromosómicas, mientras que un 8% se debe a una mutación génica. Las **trisomías** (un cromosoma extra) y las **monosomías** (pérdida de un cromosoma) se originan durante la mitosis o la meiosis. Durante la meiosis, los cromosomas homólogos se emparejan y posteriormente se separan. Sin embargo, si la separación falla (**no disyunción**), una de las células recibe demasiados cromosomas, mientras que la otra recibe un número insuficiente (fig. 2-6). La incidencia de las anomalías en el número de cromosomas aumenta con la edad de la madre, especialmente en las madres de más de 35 años. Las anomalías estructurales de los cromosomas pueden ser **macrodeleciones (síndrome del maullido de gato)** o **microde-**

leciones. Estas últimas afectan a **genes contiguos** y pueden provocar defectos como el **síndrome de Angelman** (deleción materna, cromosoma 15q11-15q13) o el **síndrome de Prader-Willi** (deleción paterna, 15q11-15q13). Como estos síndromes dependen de si el material genético se hereda del padre o de la madre, también son un ejemplo de **sello genómico**. Las mutaciones génicas pueden ser **dominantes** (sólo tienen que afectar a uno de los genes de un par de alelos para producir la alteración) o **recesivos** (deben mutar ambos alelos del gen). Las mutaciones responsables de diversas anomalías congénitas afectan a los genes que intervienen en el desarrollo embrionario normal.

En la mujer, el proceso de maduración desde la célula germinal primitiva hasta el gameto maduro, que recibe el nombre de **ovogénesis, empieza antes del nacimiento**; en el varón recibe el nombre de **espermatogénesis** y se **inicia en la pubertad**. En la hembra, las CGP forman **ovogonios**. Después de repetidas divisiones mitóticas, algunos de estos ovogonios se detienen en la profase de la meiosis I y forman **ovocitos primarios**. Hacia el séptimo mes, muchos ovogonios se han vuelto atrésicos y sólo los ovocitos primarios siguen rodeados por una capa de **células foliculares** derivadas del epitelio superficial del ovario (fig. 2-18). Juntos, el ovocito y su capa de células foliculares, forman el **folículo primordial**. En la pubertad, se establece una reserva de folículos en crecimiento que se mantiene gracias al suministro finito de los folículos primordiales. Así, cada mes, entre 15 y 20 folículos empiezan a crecer y, mientras maduran, pasan por tres fases: 1) **primaria** o **pre-antral**, 2) **secundaria** o **antral (vesicular, de De Graaf)**, y 3) **preovulatoria**. El ovocito primario se

detiene en la profase de la primera división meiótica hasta que el folículo secundario está maduro. En este momento, una descarga de **LH** estimula el crecimiento preovulatorio; la meiosis I se completa y se forman un ovocito secundario y un corpúsculo polar. Entonces, el ovocito secundario se detiene en la metafase de la meiosis II, aproximadamente 3 h antes de la ovulación, y no completa la división celular hasta la fecundación.

En el varón, las células primigenias permanecen en estado latente hasta la pubertad y sólo entonces se diferencian en espermatogonios. Estas células madre originan espermatoцитos primarios que, a través de dos divisiones meióticas sucesivas, producen cuatro **espermátidas** (fig. 2-5). Las espermátidas experimentan una serie de cambios (**espermio-génesis**) (fig. 2-25) que consisten en: 1) la formación del acrosoma; 2) la condensación del núcleo; 3) la formación del cuello, la pieza intermedia y la cola, y 4) el desprendimiento de la mayor parte del citoplasma. El tiempo que se requiere para que un espermatogonio se convierta en un espermatozoide maduro es de aproximadamente 74 días.

RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

- 1 ¿Cuál es la causa más habitual de una anomalía en el número de cromosomas? Pon un ejemplo de síndrome clínico que se deba a un número anormal de cromosomas.
- 2 Además de las anomalías numéricas, ¿qué otros tipos de alteraciones cromosómicas tienen lugar?
- 3 ¿Qué es el mosaicismo y cómo tiene lugar?