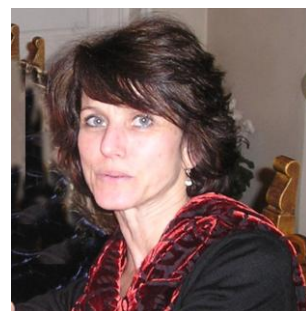


# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

### La formación del ojo, un órgano clave para relacionarnos con nuestro entorno

**Paola Bovolenta**  
**Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CSIC-UAM**



#### **Biografía**      **Resumen**

Paola Bovolenta (Venecia, 1957) es Profesora de Investigación en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CSIC, Madrid, y miembro del CIBER de Enfermedades Raras. Actualmente coordina el Área de Biología y Biomedicina del CSIC y participa en distintos comités científicos y editoriales internacionales. Estudió Biología en la Universidad de Florencia (Italia) y se doctoró por la New York University School of Medicine, (NY, USA) en 1986. Tras una estancia posdoctoral en la Columbia University College of P&S (NY, USA), se trasladó al Instituto Cajal, CSIC, Madrid. Ha trabajado en el Istituto San Raffaele de Milano y en la Ecole Normale Supérieure de Paris. Desde el 1996, dirige su propio grupo de investigación dedicado al estudio de los mecanismos moleculares que controlan el desarrollo temprano del sistema nervioso de vertebrados, enfocado particularmente en el desarrollo del ojo y sus conexiones. Su trabajo ha contribuido significativamente a identificar los mecanismos que regulan la especificación de la retina neural y el epitelio pigmentado y a definir un nuevo papel para los morfogenos en guía axonal.

**El ojo es una estructura bilateral con un desarrollo embrional muy temprano. El primordio ocular adquiere su complejidad final gracias a una serie de movimientos morfogenéticos y a la interacción entre distintos tejidos, coordinados por programas genéticos específicos, en su gran mayoría conservados evolutivamente. Mutaciones en genes que controlan este programa causan malformaciones congénitas del desarrollo ocular como la microftalmia, la anoftalmia o el coloboma.**

#### **Summary**

**The eye is a bilateral organ that originates from a single field positioned in the anterior neural plate. This primordium reaches its final complexity through a series of inductive and morphogenetic events coordinated by specific genetic programs, which, by enlarge, are conserved among different vertebrate species. Mutations in the genes that control ocular development cause congenital eye malformations known as microphthalmia, anophthalmia or coloboma.**

<http://www.sebbm.es/>  
 HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

Casi todos los seres vivos son capaces de captar información lumínica y están dotados de estructuras para ello. El ojo de los vertebrados representa una elaboración sofisticada de estas estructuras. Su formación durante la embriogénesis depende de la interacción entre distintos tejidos: ectodérmico, mesodérmico y neural. La retina, compuesta por un epitelio pigmentado (RPE) y una retina neural, es el componente neural del ojo. Su formación empieza muy tempranamente con la especificación de un grupo de células en la placa neural anterior, conocido como campo morfogenético del ojo. La especificación de estas células está muy íntimamente ligada a la de los precursores del telencéfalo y del hipotálamo, con los cuales la retina comparte algunos genes reguladores.

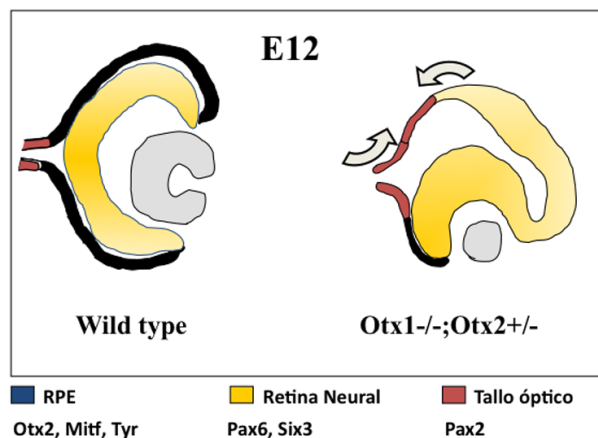
Una serie de movimientos morfogenéticos característicos permitirán la formación de las vesículas ópticas, los primeros esbozos oculares morfológicamente distinguibles. Sucesivamente, el plegamiento de la vesícula sobre sí misma llevará a la formación de la copa óptica, que a su vez sufre un proceso de especificación progresiva, resultante en la formación de regiones morfológica y funcionalmente distintas. La parte proximal de la copa óptica dará lugar al tallo/nervio óptico, mientras que de la parte más distal se originarán la retina neural y el epitelio pigmentado (RPE). Dentro de la retina neural, el neuroepitelio indiferenciado dará lugar a una estructura laminada compuesta por una clase de células gliales, la glia de Muller, y seis tipos de neuronas distintas: las células ganglionares de la retina (RGCs), responsables de transmitir la información lumínica al cerebro, dos tipos de fotorreceptores, conos y bastones, responsables de captar la información visual, y tres tipos de interneuronas que modulan la información entre fotorreceptores y RGCs.

Estudios moleculares han demostrado que todos estos procesos están regulados por un grupo relativamente restringido de moléculas reguladoras, evolutivamente conservadas, que actúan de forma reiterada, generando, sin embargo, resultados diferentes en

distintas células y en distintos momentos. Estas moléculas reguladoras comprenden distintos factores de transcripción, que se regulan entre ellos, y cuya expresión está a su vez controlada por la actividad de vías de señalización morfogenéticas capaces de organizar la respuesta coordinada de grupos celulares. Así algunos de los factores responsables de la formación del campo morfogenético del ojo, como por ejemplo Rx, Pax6, Hes1, Otx2, Lhx2 o Six3, son sucesivamente requeridos para especificar los distintos componentes de la retina neural o del RPE. Por ejemplo, sabemos que el gen *Otx2* es indispensable para la especificación del campo morfogenético del ojo y su actividad es sucesivamente necesaria para especificar el RPE. En su ausencia el RPE asume características típicas de la retina neural, impidiendo la correcta formación de la copa óptica (Figura 1). Más tarde, *Otx2* empieza la cascada molecular que lleva a la formación de los fotorreceptores. Además, sabemos que distintos niveles de expresión de un mismo gen son también un instrumento eficaz para especificar distintos destinos celulares. Este mecanismo se puede ejemplificar analizando la función del gen *Six3*, un factor de transcripción muy conservado a lo largo de la escala filogenética. La inactivación de este gen en ratones ha demostrado su función clave en la formación de las estructuras anteriores del cerebro, incluido el ojo. Estudios en peces han permitido sucesivamente demostrar que *Six3*, aunque necesario para la formación de todas las estructuras anteriores, es requerido a niveles más elevados para determinar las estructuras telencefálicas, mientras que niveles menores de su actividad son suficientes para determinar la formación de la retina neural.

Los mencionados arriba son sólo algunos de los mecanismos que controlan la especificación de los distintos componentes oculares. Ya se han identificado un número considerable de genes que participan en las redes génicas necesarias para su formación, aunque la información es todavía incompleta. Además estudios aislados o masivos del control de la transcripción de los genes conocidos están permitiendo establecer la relación funcional entre los distintos genes, construyendo lo que conocemos como “developmental gene regulatory networks”. Más importante aún es que la identificación de estas redes ha permitido identificar las causas moleculares de algunos trastornos congénitos del desarrollo ocular como son la anoftalmia, la microftalmia o el coloboma, caracterizado por la permanencia de una fisura óptica abierta. Estas malformaciones congénitas afectan al 0.173% de los recién nacidos en países desarrollados y son causa de pérdida de visión. Ejemplos claros son la identificación de PAX6, PAX2, SIX3, SOX2, CHX10 como los genes responsables de la Aniridia, el Coloboma, la Holoprosencefalia de tipo 2, o la microftalmia,

respectivamente. A éstos se pueden añadir otros ejemplos de genes candidatos, como SIX6, que ha sido asociado a la anoftalmia o la microftalmia con anomalías en la pituitaria, VAX2, posible responsable de colobomas aislados, o el gen BMP7, cuya actividad es fundamental para la formación del disco óptico.



**Figura.** Representación esquemática de los efectos de la inactivación de los genes *Otx* en la formación del epitelio pigmentario.

## Referencias

1. Bovolenta P, Marco-Ferrerres, R and Conte I. (2010) Retinal development: Embryology and early patterning. In: Darlene A. Dartt, editor. Encyclopedia of the Eye, Vol 2. Oxford: Academic Press; p.69-75
2. Conte I. and Bovolenta P. (2007) Comprehensive characterization of the cis-regulatory code responsible for the spatio-temporal expression of *oSix3.2* in the developing medaka forebrain. *Genome Biol.* 8: R137, 1-17.
3. Lachke S.A. and Maas R.L. (2010) Building the developmental oculome: systems biology in vertebrate eye development. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.*, 2, 305-23.
4. Martínez-Morales J.R., Rodrigo I., and Bovolenta P. (2004) Eye development: a view from the pigmented epithelium. *BioEssays* 26, 766-777.
5. Morcillo J., Martínez-Morales, J.R, Trousse, F., Fermin Y., Sowden J. and Bovolenta P. (2006). Proper patterning of the optic fissure requires the sequential activity of *Bmp7* and *Shh*. *Development* 133, 3179-3190.
6. Ros, S, García-Rocha M, Calbó J, Guinovart JJ (2011) Diabetologia, en prensa