

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

El control genético de la formación de los dedos

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2018.09.1



Marian Ros

Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria

Biografía **Resumen**

*Marian Ros se doctoró en Medicina y Cirugía por la Universidad de Cantabria en 1986 y tras una estancia postdoctoral en el laboratorio de John Fallon (University of Wisconsin-Madison, USA), estudiando el control genético de la extremidad, estableció su propio grupo en el Dpto. de Anatomía y Biología Celular de la Universidad de Cantabria. En 2007, se incorporó al recién creado Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria, como Profesora de Investigación del CSIC. Es miembro de la Real Academia de Medicina de Cantabria, Premio de Investigación del Consejo Social de la Universidad de Cantabria y editora asociada de *Developmental Dynamics*. Durante toda su trayectoria profesional ha combinado la investigación en Biología del desarrollo con la docencia. Su investigación se ha enfocado al estudio de la señalización celular implicada en el desarrollo de las extremidades contribuyendo a dilucidar las bases moleculares de los organizadores embrionarios. Es autora de más de 80 trabajos en revistas internacionales, incluyendo *Science*, *Nature*, *Cell*, etc.*

Tanto la morfología de los dedos como su número es muy variable en los tetrápodos reflejando su adaptación funcional. Aquí se exponen brevemente los factores y mecanismos implicados en su morfogénesis que incluyen el control del tamaño de la paleta digital, el establecimiento de un patrón repetitivo dedo/no dedo por un mecanismo auto-organizativo tipo Turing y la elongación terminal de cada dedo a partir de un pequeño centro organizador presente en la punta.

Summary

Both the morphology of the fingers and their number is very variable in tetrapods, reflecting their functional adaptation. Here we briefly expose the factors and mechanisms involved in their morphogenesis that include the control of the size of the digital palette, the establishment of a repetitive finger/no finger pattern by a self-organizing Turing type mechanism and the terminal elongation of each finger starting from a small organizing center present at the tip.

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

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

Las extremidades de los tetrápodos presentan un diseño muy similar, lo que evidencia un ancestro común. Del tronco a la punta de los dedos están compuestas por tres segmentos siendo el segmento más distal, correspondiente a la mano/pie, el único que presenta una considerable variación evolutiva, reflejo de su adaptación a funciones tan diversas como correr, nadar o volar. Este segmento distal, llamado autopodio, se caracteriza por la presencia de los dedos cuyas variaciones de morfología, número y posición determinan las características funcionales de la extremidad.

Las extremidades comienzan como pequeños abultamientos en la pared lateral del cuerpo embrionario. Al crecer, el extremo distal se aplanan y ensancha formando la *paleta digital*, con forma de abanico y donde los dedos rápidamente se distinguen como engrosamientos longitudinales (varillas del abanico) separados por espacios interdigitales aplanados. El destino celular no puede ser más diferente según su posición: mientras que las células de las condensaciones forman el componente esquelético del dedo, las células de los espacios interdigitales mueren por apoptosis contribuyendo a la separación de los mismos.

Numerosos estudios en las décadas pasadas han establecido que los principales factores que controlan la formación de los dedos son la señalización de Sonic hedgehog (Shh) y los genes *Hox*. Mi grupo siempre ha estado interesado en averiguar qué factores controlan su morfología y número de dedos incluyendo los mecanismos que condujeron a la pentadactilia durante la evolución.

Shh es una potente molécula señalizadora con importantes funciones durante el desarrollo y homeostasis (1). Se produce en un pequeño grupo de células del borde posterior del esbozo de extremidad, la zona de actividad polarizadora (ZPA), desde donde difunde formando un gradiente antero-posterior del que depende tanto el crecimiento antero-posterior de la paleta como las asimetrías entre los dedos (polaridad). El principal transductor de la señalización de Shh en la extremidad es Gli3, un miembro de la familia Gli de factores de transcripción con dedos de Zinc, que en ausencia de Shh se procesa a una forma truncada (Gli3R) que es un fuerte represor transcripcional (2).

Los genes *Hox* son una importante familia de genes maestros que controlan el plan corporal básico (3). La mayoría de los vertebrados tienen 39 genes *Hox* organizados en cuatro grupos (*HoxA*, *HoxB*, *HoxC* y *HoxD*) cada uno en un cromosoma diferente. Los grupos *HoxA* y *HoxD* muestran dos fases de expresión secuencial durante el desarrollo de la extremidad. La segunda de estas fases implica a los miembros más 5' y tiene lugar en la paleta digital, y es absolutamente necesaria para la formación de los dedos.

Los genes *Hox* y la señalización *Shh*/*Gli3* están fuertemente interconectados. La transcripción de *Shh* requiere de los genes *HoxD* y viceversa, siendo *Gli3R* un importante represor de la expresión de los genes 5' *HoxD*. Además, hay un nivel adicional de complejidad que viene dado por la interacción proteína-proteína entre *Gli3R* y varias proteínas *Hox*, ya que atenúa la actividad de *Gli3R* (4). Todas estas interacciones son las que subyacen en la morfogénesis de los dedos que, con una visión didáctica, podemos considerar consta de tres etapas. Primero, el control del crecimiento por *Shh*/*Gli3* define el tamaño de la paleta digital, un parámetro decisivo en el número de dedos. Segundo, un mecanismo auto-organizativo tipo Turing establece un patrón básico iterativo *dedo/no-dedo* en el que los genes *Hox* juegan un papel importante. Finalmente, un pequeño centro organizador en la punta de cada dedo controla su elongación definiendo la morfología específica de cada dedo.

La mejor evidencia de que un mecanismo tipo Turing controla el patrón *dedo/no dedo* deriva de experimentos genéticos en los que, en ausencia de *Gli3*, se reduce la dosis de genes 5' *Hox* (5). En estos casos el número de dedos aumenta progresivamente, en correlación con la disminución de genes *Hox*, sin incrementarse el tamaño de la paleta (ver Figura). Esto es debido a que los dedos son más delgados y están más juntos, morfologías similares a las que generan mecanismos de auto-organización o de reacción-difusión tipo Turing, así llamados porque fueron ideados por el brillante matemático británico Alan Turing. Estos modelos asumen la existencia de dos sustancias químicas, las cuales reaccionan entre sí a la vez que difunden para acabar generando un patrón espacial estático del activador, caracterizado por la longitud de onda y que prefigura la morfogénesis posterior. Los genes *Hox* modulan la *longitud de onda*, es decir el

grosor de los dedos, y por tanto el número de dedos en un espacio dado (5).

Una vez establecido el nivel binario básico de *dedo/no-dedo*, los dedos continúan su elongación diferenciándose las falanges y articulaciones y finalmente adquiriendo su identidad. Para ello cuentan con un pequeño centro organizador en la punta de cada dedo llamado la *región formadora de falanges* (6) y que, curiosamente, está controlado por señalización proveniente del espacio interdigital.

Referencias:

1. TICKLE, C. and TOWERS, M. (2017). Sonic Hedgehog Signaling in Limb Development. *Front Cell Dev Biol* 5: 14.
2. TE WELSCHER, P., ZUNIGA, A., KUIJPER, S., DRENTH, T., GOEDEMAN, H.J., MEIJLINK, F. and ZELLER, R. (2002). Progression of vertebrate limb development through SHH-mediated counteraction of GLI3. *Science* 298: 827-30.
3. MONTAVON, T., SOSHNIKOVA, N., MASCREZ, B., JOYE, E., THEVENET, L., SPLINTER, E., DE LAAT, W., SPITZ, F. and DUBOULE, D. (2011). A regulatory archipelago controls Hox genes transcription in digits. *Cell* 147: 1132-45.
4. CHEN, Y., KNEZEVIC, V., ERVIN, V., HUTSON, R., WARD, Y. and MACKEM, S. (2004b). Direct interaction with Hoxd proteins reverses Gli3-repressor function to promote digit formation downstream of Shh. *Development* 131: 2339-47.
5. SHETH, R., MARCON, L., BASTIDA, M.F., JUNCO, M., QUINTANA, L., DAHN, R., KMITA, M., SHARPE, J. and ROS, M.A. (2012). Hox genes regulate digit patterning by controlling the wavelength of a Turing-type mechanism. *Science* 338: 1476-80.
6. SUZUKI, T., HASSO, S.M. and FALLON, J.F. (2008). Unique SMAD1/5/8 activity at the phalanx-forming region determines digit identity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 4185-90.

Figura. Polidactilia en ausencia de *Gli3* y genes *Hox*.

