



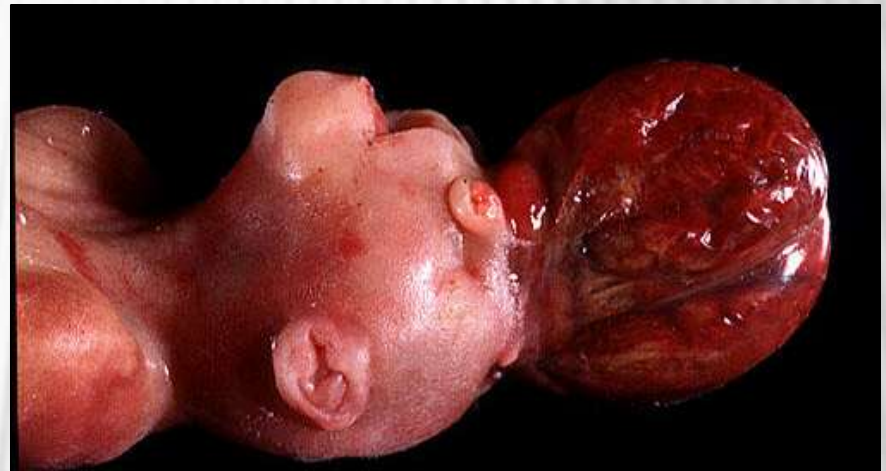
# DEFECTOS CONGÉNITOS Y SU ETIOLOGÍA

*Dra. María Teresa Lemus Valdés  
Especialista en Genética Clínica.  
Profesora Auxiliar*

Parte II

# TIPOS DE DEFECTOS CONGÉNITOS DE ACUERDO A SU PATOGENÉNESIS

**Malformación:** Es producida por una alteración de los genes del desarrollo. Puede ser severa, leve o ser un defecto malformativo.

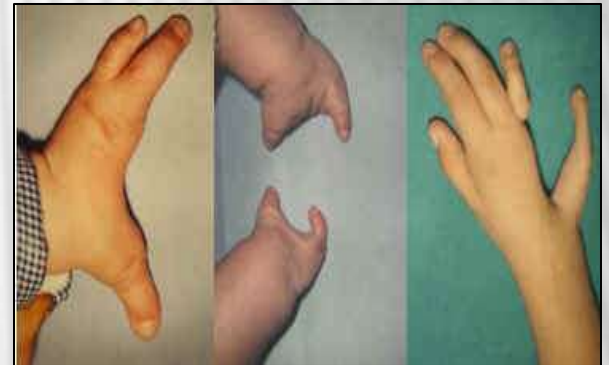


**Deformidad:** Se deforman dentro del útero estructuras anatómicas bien formadas, por fuerzas físicas, no está determinada genéticamente.

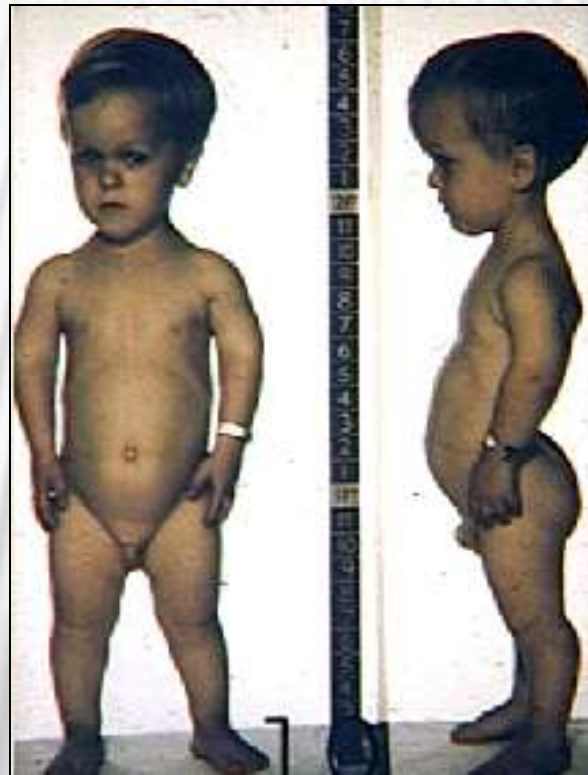




**Disrupción**: acción de un agente sobre una parte embriofetal perfectamente formada, accionando sobre las redes vasculares y /o estructuras, dejan una huella y se identifica la causa que lo provocó.

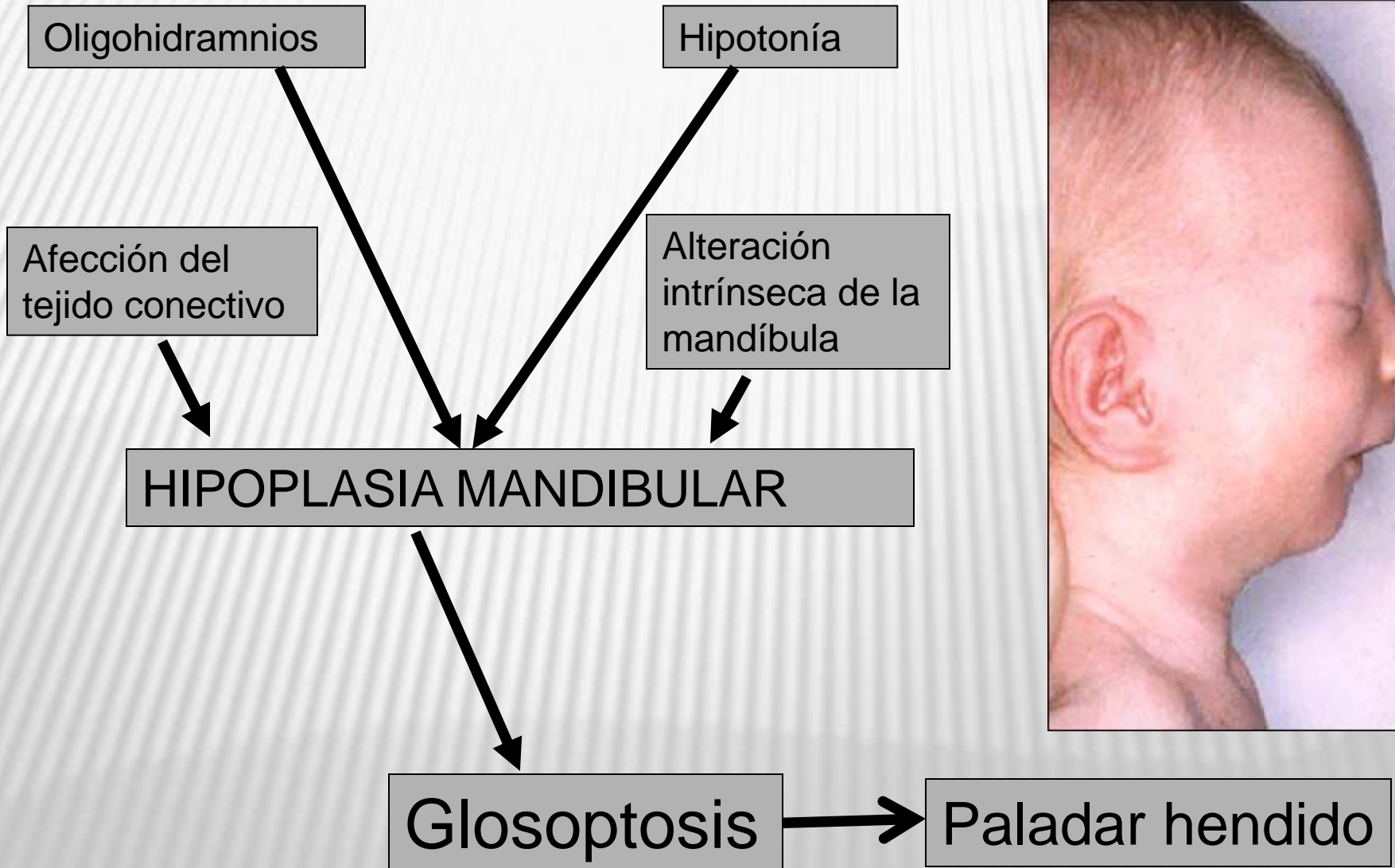


**Displasia:** Etiología genética específica, alteración de un tipo de células específica que tiene que ver con el desarrollo de una parte del cuerpo.



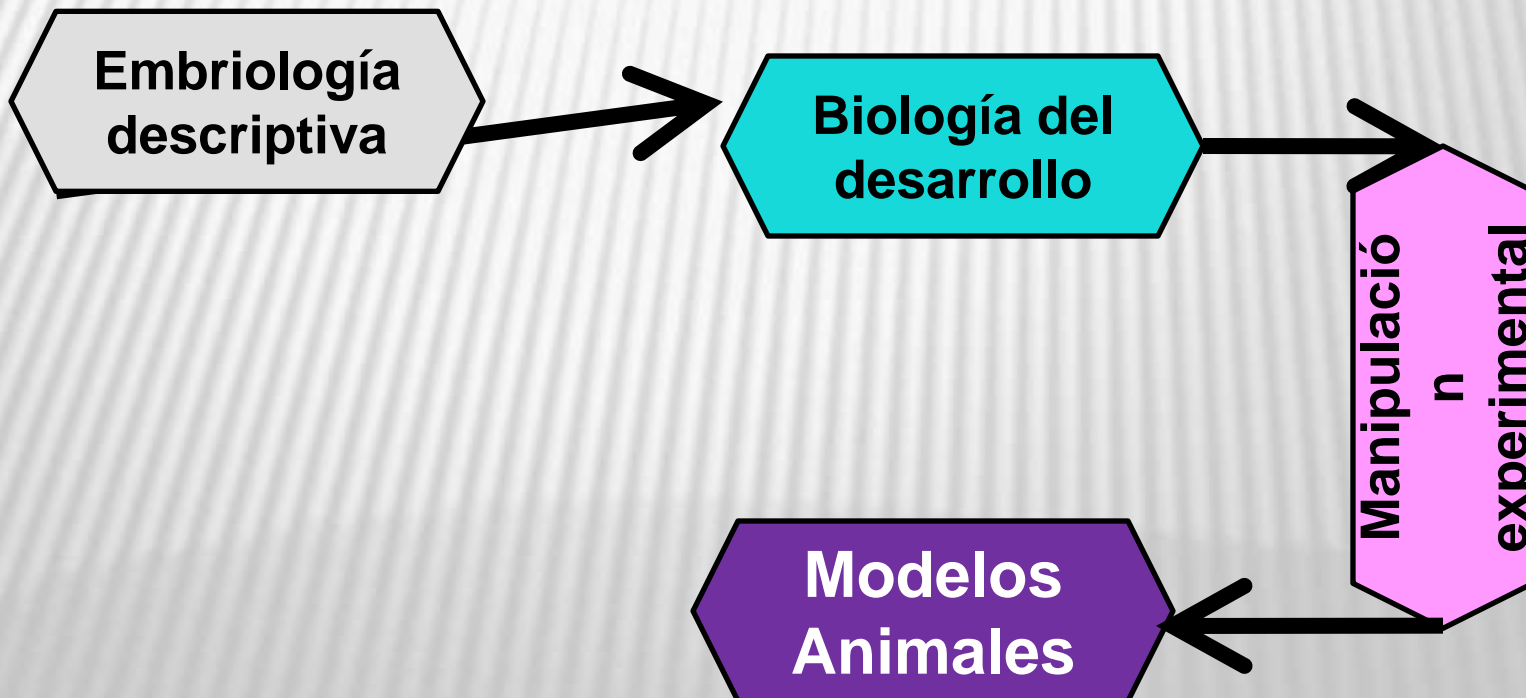
Secuencia: Patrón de anomalías múltiples, derivada a partir una.

**SECUENCIA DE ROBIN**



# ¿Qué es la biología del desarrollo?

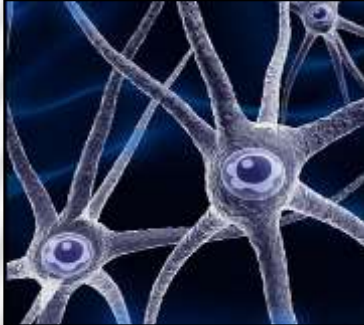
Es el estudio de procesos genéticos, bioquímicos, celulares y fisiológicos, que ocurren a partir de la fecundación.





# Destino celular

**Cada célula tendrá un destino y ese destino obedece a genes de factores de transcripción que lo regulan.**



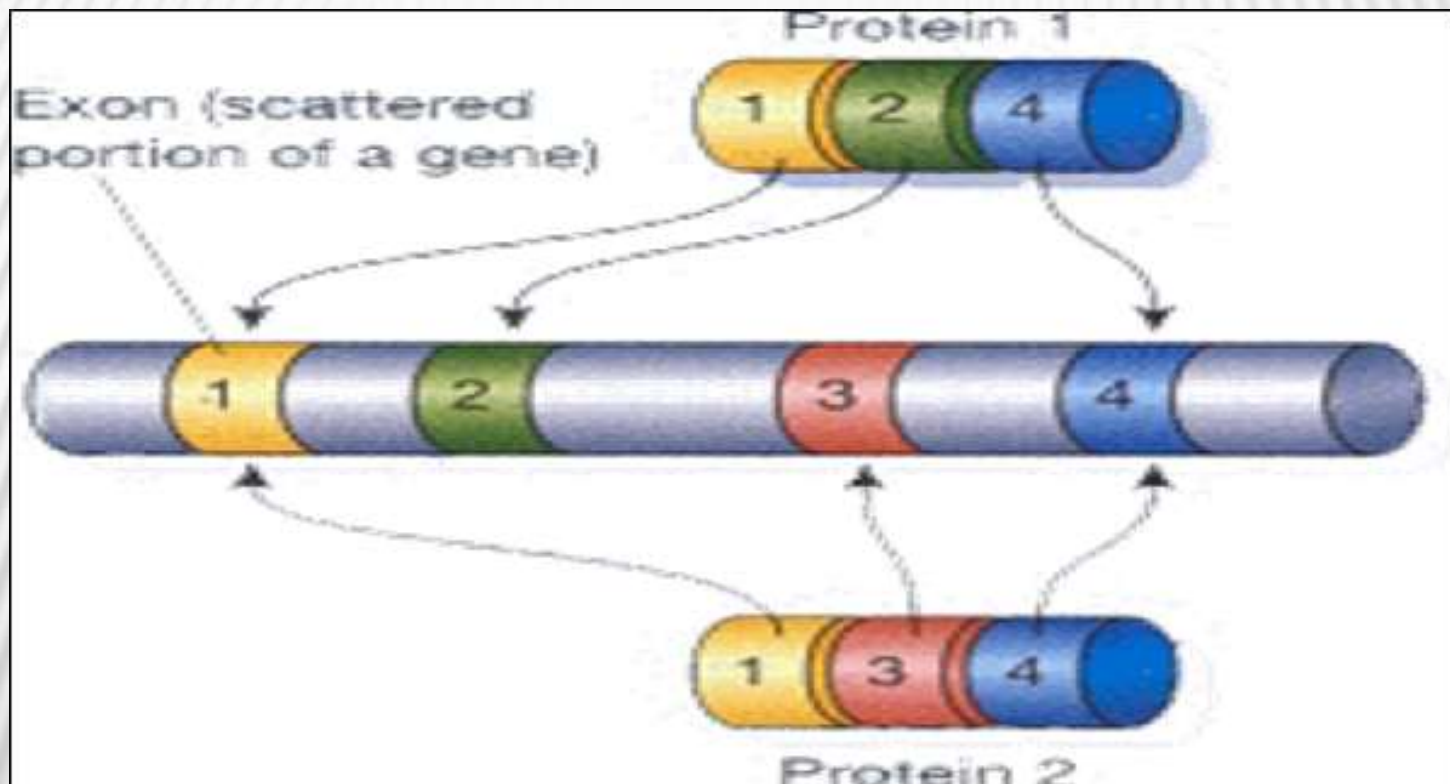
No se dividen, altamente especializadas



Altamente especializadas, son sustituidas por células madres de la médula ósea.

**El destino de la diferenciación depende del linaje celular y cumple jerarquías de programas de desarrollo.**

# Características del Gen humano



# Mecanismos moleculares involucrados en la

morfogénesis:

**Proteínas**

Factores de transcripción, proteínas reguladoras del ciclo celular, factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, hormonas

**Patrones de Metilación**

Impronta genómica, fenómeno biológico con repercusión fundamental en el desarrollo embrionario.

**Condensación del ADN**

Heterocromatina y eucromatina.

# Motivos estructurales de los factores de transcripción:

- Hélice giro hélice
- En cremallera de leucina
- En dedos de zinc
- Hélice asa hélix

**Son proteínas de interacción con regiones del ADN.**



# GENES DE SEGMENTACIÓN

- **GENES GAP:** Determinan segmentos embrionarios adyacentes.

- **GENES DE LA REGLA DE LOS PARES:** Determinan segmentos embrionarios alternos a la estructura en formación.

- **GENES DE LA POLARIDAD DE SEGMENTO:** Determinan la polaridad de cada segmento embrionarios.

## Los genes del desarrollo tienen estructuras conservadas

La homología proteínica de los genes del desarrollo de la Drosófila, sugiere que tienen una función similar a los del hombre, aún cuando están separados por 500 millones de años de evolución.

# GENES HOMEÓTICOS

- Son genes del desarrollo corporal.
- Conservan una estructura de 180 pb equivalentes a proteínas con una secuencia de 60 aminoácidos prácticamente iguales.
- Se les denomina genes HOX (Homeobox)
- Hay por lo menos 4 grupos de proteínas expresadas por estos genes denominados:
  - ✓ Hox A (7p), genes denominados 1-7, 9-11 y 13
  - ✓ B9 (17q) (1 al 9)
  - ✓ C9 (12q), genes denominados del 4-6, 5-13
  - ✓ D9 (2q), genes denominados 1,3,4,,8-13

Al comienzo del desarrollo los embriones se parecen mucho

# Embriones





# OTROS GENES DEL DESARROLLO

- Cajas pareadas Pax (Ej. La Aniridia)
- HMG (grupo de alta movilidad) Ej. Gen Sox 9
- Genes T (TBX) (Formación del mesodermo)
- Genes de transducción de señales. Ej.  
Protooncogen RET /Enfermedad de Hirschprung.
- Receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FRFG) Ej. La Acondroplasia.

# MORFOGÉNESIS PUEDE SER:

- ❑ **Autónoma**: Cambios intrínsecos de la expresión génica. Ej. Hacen que la célula tenga un destino específico.
- ❑ **No autónoma**: Cambios que se expresan en un órgano y hacen diana en otras estructuras. Ej. Señales paracrinas, actúan en el desarrollo de los genitales masculinos.

# EVENTOS CELULARES:

- ❑ **Proliferación y diferenciación**: Tienen que ver con el fenómeno regulativo del ciclo celular, existen proteínas que tienen funciones + ó – en el ciclo.
- ❑ **Migración**: Fenómeno regulado genéticamente, las células migran por determinados motivos.
- ❑ **Muerte celular programada**: (Apoptosis) Estructuras que en un momento están rellenas de células y en otro se observa una luz. Esto es un proceso genéticamente controlado, es un proceso que marca el destino celular y responden también al fenómeno de inducción que comienza con la formación del embrión trilaminar.

# MIGRACIÓN CELULAR:

La gastrulación se produce por mitosis y migración de células del epiblasto,

Las células germinales migran por movimientos ameboideos hacia las paredes del saco vitelino. Estas migraciones tienen destinos celulares específicos.

Las células que migran lo hacen siguiendo una vía y su destino tiene un final.



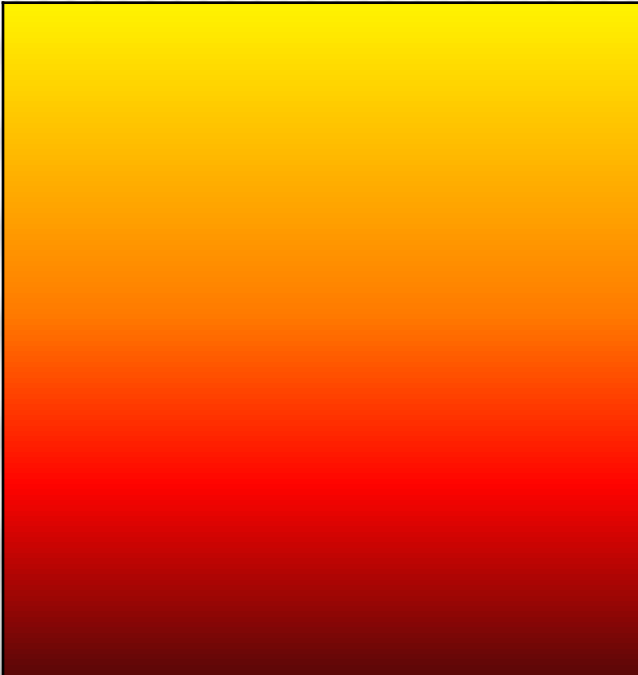
## **Las células de la cresta neural:**

Migran a diferentes destinos corporales:  
Ordenan su citoesqueleto y reconocen el cambio,  
el destino y donde deben estacionarse.  
Cuando esas células no se estacionan  
adecuadamente se produce un defecto de  
migración. Ej. Defectos de migración de la  
epilepsia.

**Ordenan su citoesqueleto y  
reconocen el camino, el destino y  
donde deben estacionarse.**

# MORFÓGENO

Sustancias que producen múltiples respuestas dependiendo de su gradiente de concentración.

	<b>Inicia programa de desarrollo X1</b>
	<b>Inicia programa de desarrollo X2</b>
	<b>Inicia programa de desarrollo X3</b>

# HAY UNA JERARQUÍA DEL DESARROLLO

Determinada por genes que dirigen el proceso...



# CUANDO HAY UN DEFECTO O MUTACIÓN DE ALGUNO DE ESOS GENES:

- Se produce una malformación de origen genético.



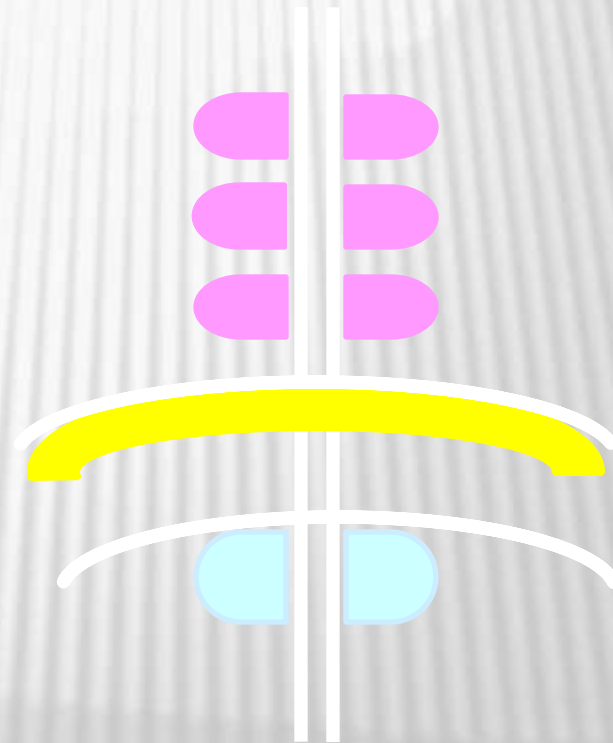
**Etiología Monogénica de Herencia Mendeliana.**

# DISPLASIAS:



FGFR 3

4p16.3



# Gen PAX6:

- ❑ Factor de transcripción que inicia y dirige el programa de desarrollo ocular.
- ❑ Una mutación de ese gen humano produce aniridia o anoftalmia y se hereda como carácter dominante.





- ❑ La mutación del gen denominado Sonic hedgehog (SHH) que es un gen de la polaridad de los segmentos.
- ❑ Produce holoprosencefalia



# MALFORMACIONES POR ABERRACIONES CROMOSÓMICAS

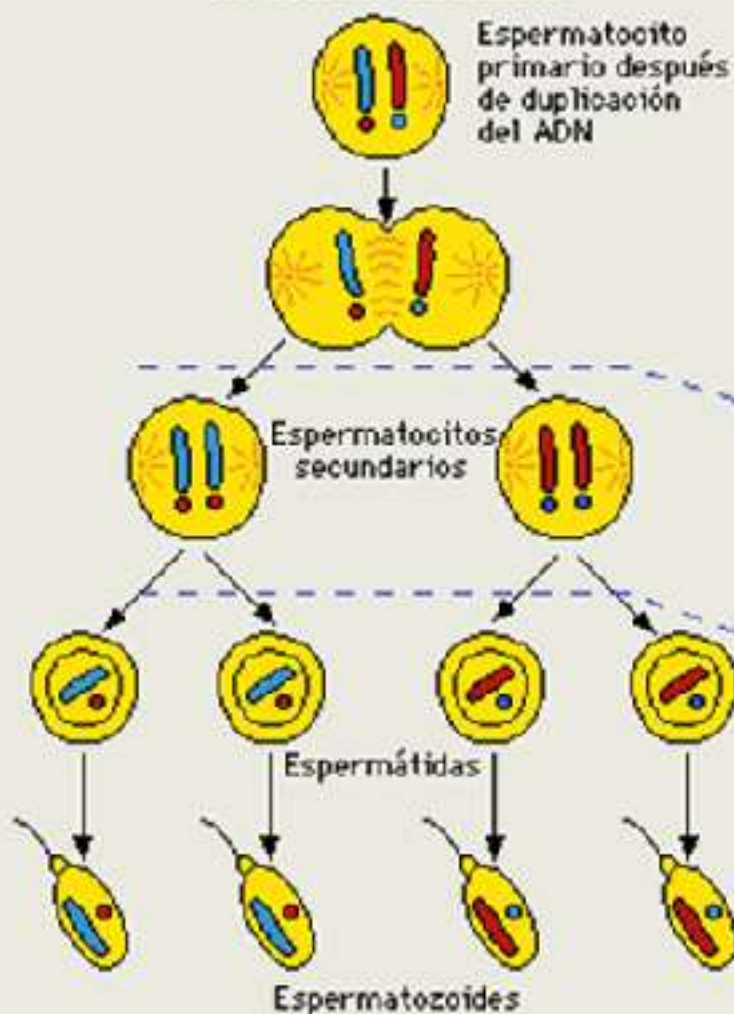


# ETIOLOGÍA MULTIFACTORIAL

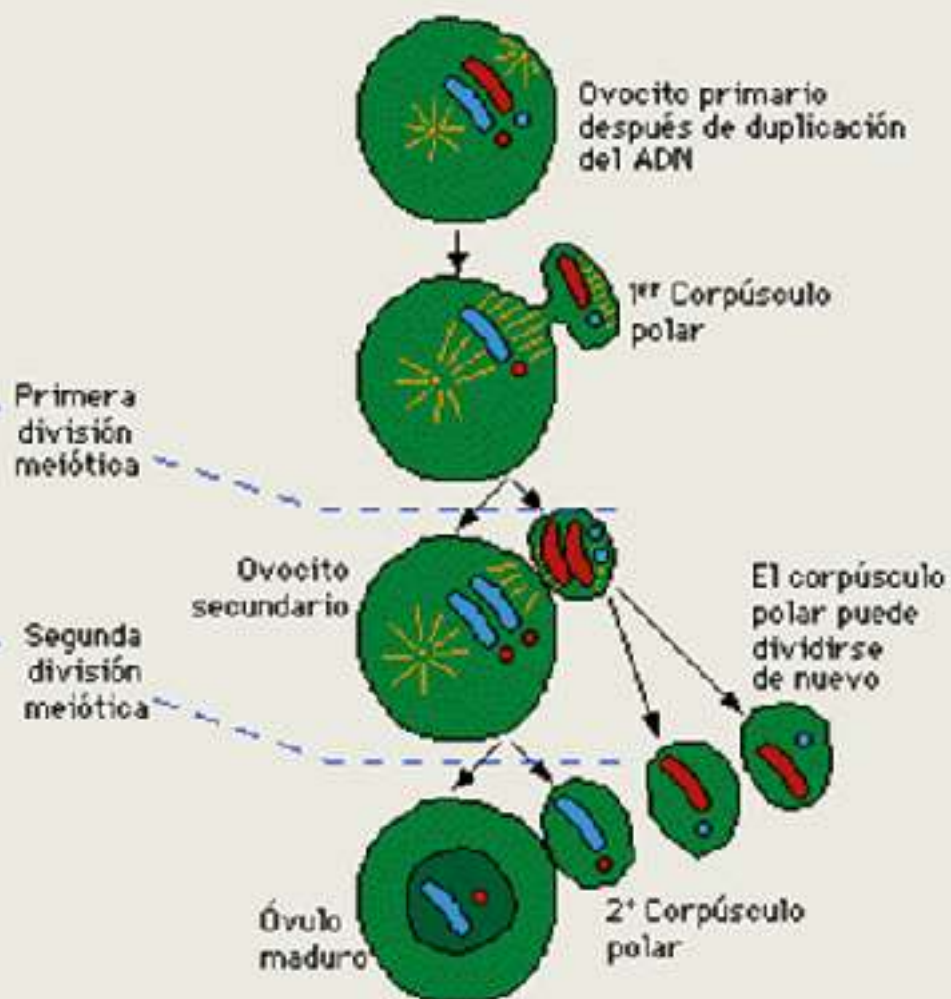




## ESPERMATOGÉNESIS



## OVOGÉNESIS



# OVOGENÉISIS:

- Semana 12 de embrión femenino: varios millones de ovogonias.
- Los núcleos de las ovogonias que darán lugar al ovocito primario se agrandan y quedan rodeados por células que formaran el epitelio folicular, formando el Folículo Primordial, en este momento comienza la Profase I de la meiosis.
- A los cinco meses del embrión femenino, hay alrededor de 7 millones de folículos primordiales.
- Al nacimiento de la niña, hay solamente entre 700 000 y un millón.
- La ovogénesis queda detenida en profase I hasta la pubertad en el sexo femenino.
- Se completa totalmente cuando el primer espermatozoide toca la zona pelúcida que se activa.

# ESPERMATOGENÉS

- Comienza en la pubertad estimulada por niveles altos de testosterona.
- Las espermatogonias están bajo la membrana basal de los túbulos seminíferos y se embolsan dentro de las células de Sertoli.
- Al culminar la meiosis, las 4 espermátidas resultantes permanecen unidas.
- La maduración da origen al espermatozoide y este proceso se denomina espermiogénesis.
- La liberación La liberación de los espermatozoides se denomina espermiación.

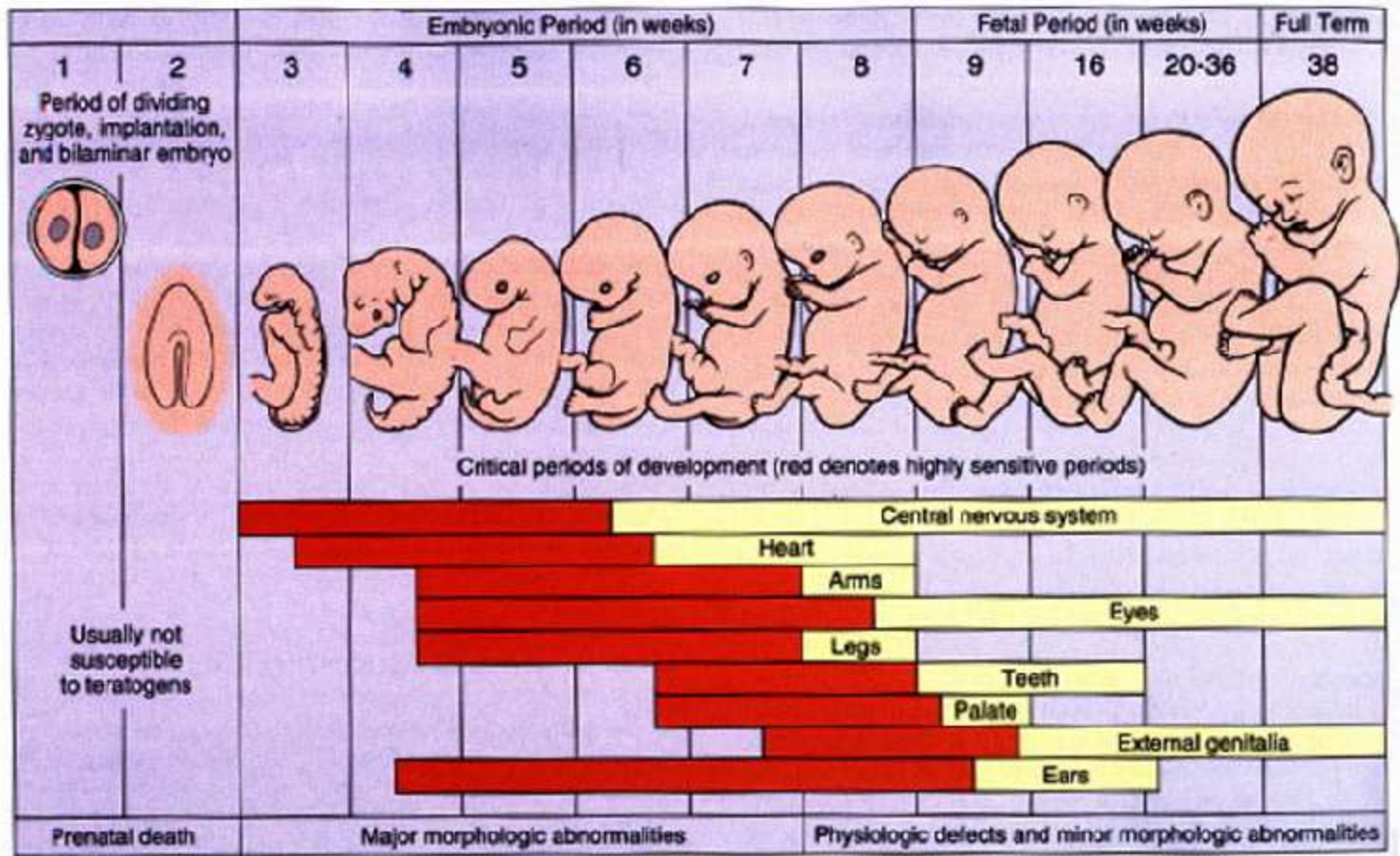


# CICLOS DE

## ESPERMATOGENÉISIS:

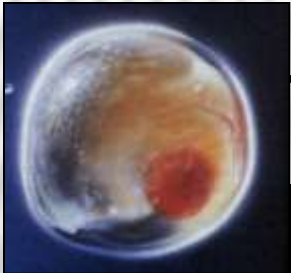
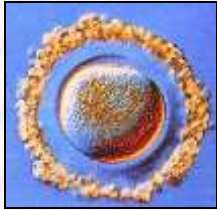
- Cada 64 días.
- La fase de mitosis de la espermatogonias dura 16 días.
- La primera meiosis 8 días, la 2da meiosis 16 días y la espermiogénesis 24 días.
- Una simple eyaculación contiene 200 millones de espermatozoides.
- El paso final de maduración del espermatozoide ocurren en la vagina, proceso de capacitación.
- En la trompa de Falopio mantienen capacidad de fecundar de 1 a 3 días.



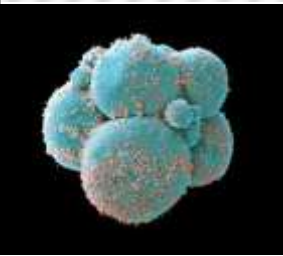


# DESARROLLO

PROCESO JERARQUIZADO POR GENES



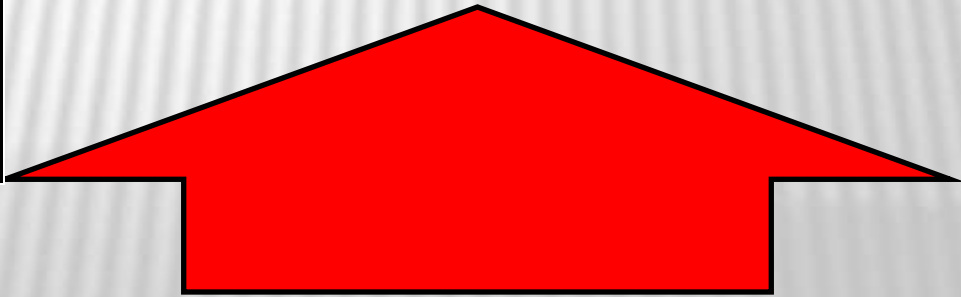
1ra y 2da  
semanas



3ra y 8va  
semanas



9na y final  
semanas



FACTORES AMBIENTALES

# AGENTES

## AMBIENTALES:

TERATÓGENOS: Del griego que significa productor de monstruos.

- Actúan durante la morfogénesis.
- Son indicadores de teratogenicidad:
  - ✓ Infertilidad o abortos espontáneos.
  - ✓ Defectos congénitos.
  - ✓ Deficiencias del crecimiento prenatal.
  - ✓ Defectos funcionales del SNC.
  - ✓ Muerte fetal.

# La expresión de un teratógeno se debe:

- Dosis y tiempo de exposición del agente.
- Período de la gestación.
- Susceptibilidad genética de la madre y del embrión al teratógeno.
- Interacción con otros factores ambientales.



# Tipos de Teratógenos:

- Exógenos
  - Biológicos: **Citomegalovirus, Toxoplasmosis**
  - Químicos: **Medicamentos, alcohol**
  - Físicos: **Radiaciones, calor**
- Endógenos
  - Defectos endocrinometabólicos maternos: **Diabetes, tiroides, Fenilcetonuria, y otras...**



# Teratógenos biológicos:



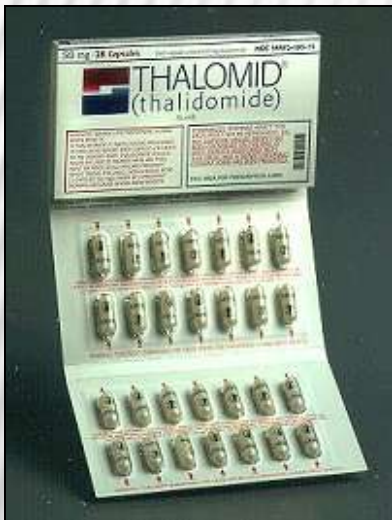
**CITOMEGALOVIRUS**



**TOXOPLASMOSIS**

# Teratógenos químicos:

Interferencia con el morfógeno Hedgehog por sustancia como la **TALIDOMIDA**



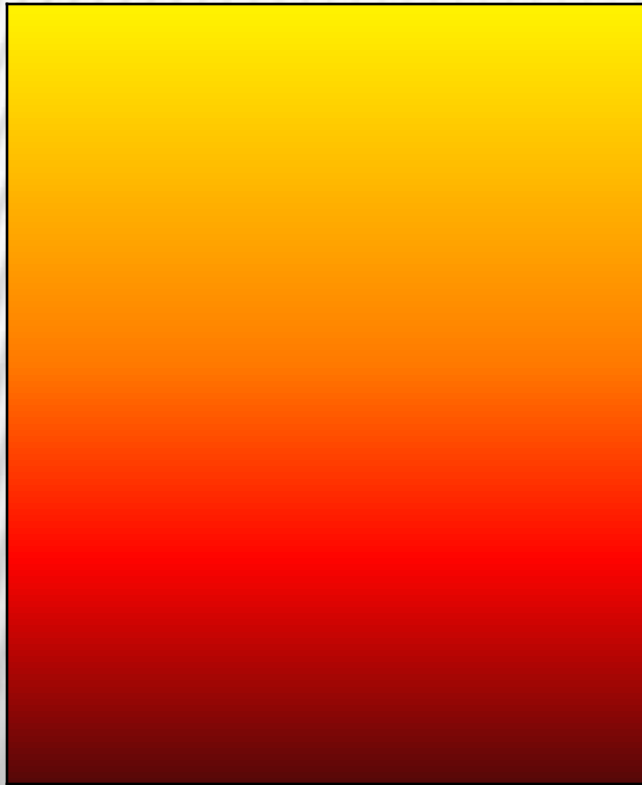
# Teratógenos físicos:

RADIACIONES



IRAK

El etanol actúa sobre gradientes de morfógenos de la proteína hedgehog

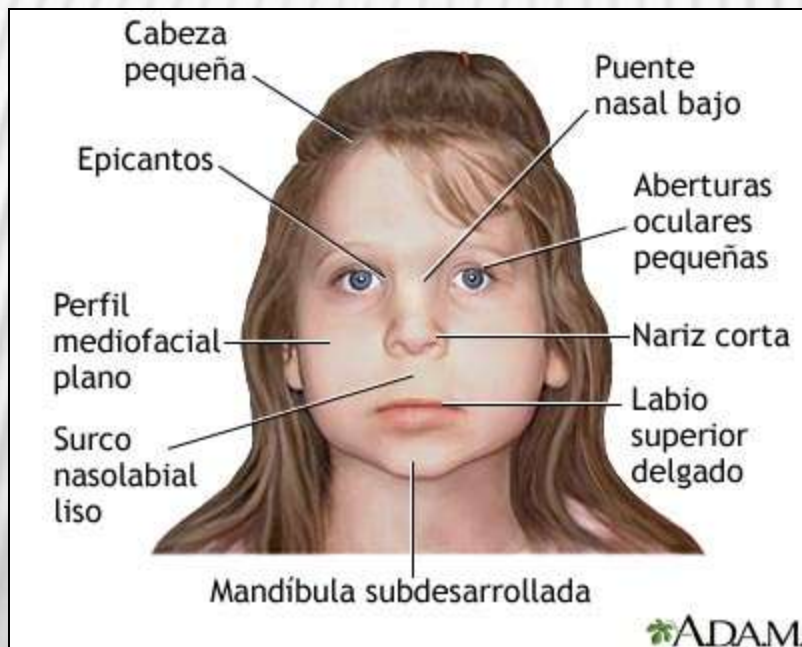




# Teratógenos químicos:

**ALCOHOL**

Síndrome de alcoholismo fetal



# Teratógenos químicos:

**ALCOHOL**





# Teratógenos

endógenos:

**Diabetes durante la gestación:**  
Se producen deformidades y disrupciones.



## Diabetes durante la gestación:

Se producen deformidades y disrupciones vasculares

**¿Por qué se producen estos defectos en gestantes diabéticas?**

### Deformidades:

- Anormalidades en el ritmo de crecimiento fetal.
- Defectos renales por disminución del líquido amniótico.

### Disrupciones vasculares: (defectos de la angiogénesis)

- Angiogenénesis aberrante.
- Insuficiente.
- Excesiva.

## CONCLUSIONES:

- No todos los defectos congénitos tienen una etiología genética, no todas las enfermedades genéticas presentan defectos congénitos.
- Las mutaciones de los genes que intervienen en la morfogénesis pueden ser monogénicas, cromosómicas, poligénicas o multifactoriales.

## CONCLUSIONES:

- La susceptibilidad de la madre y del embrión puede ser un mecanismo de defensa genética frente a la acción de los agentes ambientales.
- Las variaciones de expresividad de la acción de teratógenos también depende: del tipo, la dosis, tiempo de exposición, de la edad gestacional y combinaciones de agentes con acción de teratógenos exógenos o endógenos.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

- 1.Introducción a la Genética Médica. Lantigua A. 1ra. Ed. 2011**
- 2.Introducción a la Genética Médica Guía de Clases Prácticas y seminarios. Colectivo autores. 2011**
- 3.Bioquímica Médica. Tomo II. Cardellá-Hernández.2da Edición. 2014**
- 4.Genética Médica. Emery's. Muller and Young, 10ma. Ed.**
- 5.Catálogo de Genes Humanos y Enfermedades Genéticas: OMIM: <http://www.omim.org/>**

**Fin**