



**MATERIA: BIOLOGIA DEL DESARROLLO**

**TEMA: GENES HOTS Y SUS ORGANISMOS**

**DOCENTE: DR JOSE MIGUEL CULEBRO RICALDI**

**ALUMNA:**

**COHEN YONG AYLIN**

**Berriozábal, Chiapas a 04 de Noviembre. del 2024.**

# **Introducción**

**Los genes Hox codifican una amplia familia de factores de transcripción caracterizados por poseer el homeodominio en su estructura. Esta secuencia de unión al DNA, muy conservada a través de la evolución, está constituida por 61 aminoácidos formando 3 a-hélices. Los genes Hox juegan un papel central durante el desarrollo embrionario, determinando la identidad de los somitas y regulando la organogénesis<sup>1</sup>. Durante los últimos años los genes Hox han sido encontrados en contextos genéticos diferentes, tanto en el desarrollo embrionario como en el adulto, habiendo sido relacionados con diversas patologías como la anirinia (Pax6), sinpolidactilia (HoxD13) y varios tipos de cáncer como el rabdomyosarcoma alveolar (Pax3) o los tumores intestinales (CDX2).**

**Las enfermedades vasculares y renales son patologías complejas. En función del tipo celular afectado y del daño específico subyacente se pondrán en marcha procesos de proliferación, hipertrofia, desdiferenciación o apoptosis. En estos procesos, el ciclo celular ocupa un lugar central, coordinando de cierta forma las distintas respuestas celulares posibles. Así mismo, desde un punto de vista molecular, existen grandes similitudes en los procesos involucrados en el desarrollo de la aterosclerosis y la glomeruloesclerosis. En ambas patologías, independientemente del efector responsable de la enfermedad, tienen lugar procesos de inflamación, proliferación y fibrosis, pudiendo concurrir procesos de remodelado tisular. Por otra parte, se han encontrado importantes analogías entre la arquitectura glomerular y la vascular, pudiéndose considerar al glomérulo como una variación estructural de los vasos sanguíneos**

**Los genes Hox han sido relacionados con los procesos de remodelado vascular y angiogénesis pre y postnatales, así como con la regulación del ciclo celular. Además, existen importantes similitudes entre los procesos de regeneración tisular y los procesos de organogénesis, donde los genes Hox juegan un papel relevante. En los últimos años se han descubierto similitudes genéticas notables, como la expresión de algunos genes típicos del desarrollo embrionario durante los procesos patológicos del riñón en el adulto<sup>2-4</sup>. Estos hechos nos inducen a pensar que los genes Hox juegan un papel central en la patología vascular y renal.**

### **Genes Hox**

**El homeodominio es un motivo de unión al DNA y su nombre deriva de un término anterior, la homeosis. Bateson acuñó esta palabra en 1894 para referirse a las variaciones naturales donde ciertas partes del cuerpo muestran características de otras regiones<sup>5</sup>. Años más tarde Bridges recupera este término para las mutaciones homeóticas, donde la identidad de una parte del organismo es convertida en otra. De hecho, la primera mutación homeótica fue descrita por Bridges a principios del siglo pasado. Cribando mutaciones en *Drosophila* en el laboratorio de Thomas H. Morgan encontró una mosca donde la parte anterior del tercer segmento torácico había sido reemplazada por la parte anterior del segundo segmento torácico<sup>6</sup>. Este fenotipo fue bautizado como *bithorax*. A finales de los años 70 Lewis logró aislar y caracterizar el gen responsable del fenotipo *bithorax*, bautizándolo con el mismo nombre<sup>7</sup>. A partir de entonces se han aislado muchas proteínas más con el homeodominio en su estructura, aunque sólo algunas se encuentran relacionados con las mutaciones homeóticas.**

**La clasificación de los genes Hox es compleja<sup>8</sup>, por lo que habitualmente se dividen en dos grupos:**

- 1. Genes Hox *sensu stricto* (Hox *s.e.*): aquellos genes Hox que se encuentran en alguno de los 4 clusters Hox.**
- 2. Genes Hox *sensu lato* (Hox *s.l.*): genes que presentan el homeodominio, excluyendo los anteriores.**

**Aunque no se trate de una clasificación natural, esta división es frecuentemente utilizada, ya que los genes Hox *s. e.* poseen una organización genómica y un sistema de expresión característica que aconsejan un tratamiento especial.**

### **Genes Hox *sensu stricto***

**Los genes Hox *s.e.* son también conocidos en la literatura anglosajona como *antennapedia-type* o *clustered Hox* genes. Tienen la peculiaridad de encontrarse agrupados en cuatro clusters (HoxA-D), distribuidos en diferentes cromosomas. Los genes Hox *s.e.* se dividen en 13 grupos parálogos según el lugar que ocupan en el cluster y la similitud de secuencias (Fig. 1). Durante los primeros estadios del desarrollo embrionario juegan un papel central, estableciendo la identidad de los somitas. En este momento el perfil de expresión de los genes Hox *s.e.* es temporal y espacialmente colineal respecto a su posición en el cluster, habiendo sido este hecho relacionado con un aumento paulatino de la concentración de ácido retinoico a lo largo de esta fase del desarrollo embrionario. Sin embargo, el mecanismo mediante el cual se coordina la expresión entre ellos y la causa de que se encuentren agrupados en clusters son poco conocidos, aunque debe existir alguna relación entre ambos. Recientemente se han descubierto varios microRNA dentro de los clusters con**

**secuencias complementarias a diferentes genes Hox, postulándose que puedan actuar de alguna forma en la coordinación de su expresión.**

**A finales de los años 80 los genes Hox *s.e.* comenzaron a encontrarse en contextos diferentes al del desarrollo embrionario. Primero se relacionaron con la eritropoyesis en el adulto<sup>9-11</sup> y a principios de los años 90 con el sistema cardiovascular<sup>12</sup>. Resulta interesante que se haya documentado expresión de genes Hox en los linajes sanguíneo y endotelial, pues ambos derivan del mismo precursor celular, el hemangioblasto.**

**El primer grupo que encontró expresión de genes Hox *s.e.* en el sistema cardiovascular fue el de Gorski<sup>12, 13</sup>. A partir de librerías de cDNA de células de músculo liso vascular de aorta de rata se aislaron varios genes Hox *s.e.*, HoxA2, HoxA4, HoxA5, HoxA11, HoxB1, HoxB7 y HoxC9, poniendo de relieve la importancia de estos genes en la vida postnatal. Un trabajo posterior comparó la expresión de los genes Hox entre células musculares lisas embrionarias y adultas, encontrándose una mayor tasa de expresión de HoxB7 y HoxC9 en las células de origen embrionario, por lo que se especula que estos genes pueden jugar un papel como inductores de la proliferación celular<sup>14</sup>. Sin embargo, HoxA5, HoxA11 y HoxB1 presentaron un nivel de expresión reducido y similar en ambos tipos celulares.**

**HoxA9 ha sido relacionado con la angiogénesis. La inhibición de HoxA9 disminuye la formación de vasos y la migración de las células endoteliales *in vitro*<sup>15</sup>. Esta actividad proangiogénica de HoxA9 está relacionada, al menos en parte, con la capacidad de regular transcripcionalmente la expresión del receptor**

**EphB4<sup>15</sup>**, que ha sido implicado en los procesos angiogénicos y hematopoyéticos<sup>16, 17</sup>. **EphB4** debe jugar también algún papel específico en el desarrollo del glomérulo, pues ratones transgénicos que sobreexpresan **EphB4** en el riñón desarrollan malformaciones glomerulares que desembocan en glomerulopatías<sup>18</sup>. Una variación transcripcional de este gen, **HoxA9EC** ha sido descrita recientemente<sup>19</sup>. Su expresión es inhibida por el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y por el momento sólo ha sido encontrado en células endoteliales de humanos<sup>20</sup>. Nuestro grupo, trabajando en corteza de riñón de rata, no ha encontrado expresión de esta forma de *splicing* alternativo, aunque sí de **HoxA9** (Fig. 2). La comparación de las secuencias genómicas de *Homo sapiens* y *Rattus norvegicus* en la región donde se produce el *splicing* alternativo revelaron notables diferencias, por lo que pensamos que esta variación génica podría tener un papel modulador sólo en algunas especies.

**HoxB3** y **Hox D3** parecen estar involucrados en la angiogénesis y en la diferenciación de las células endoteliales. **HoxD3** es expresado con mayor intensidad en células proliferativas y su expresión es activada por el Factor de Crecimiento de Fibroblastos básico (bFGF)<sup>21</sup>. Se piensa que **HoxD3** está relacionado con la actividad migratoria o invasiva de las células endoteliales<sup>21</sup>, mientras que **HoxB3** trabaja de una forma diferente, actuando más bien sobre la subsiguiente morfogénesis de los nuevos vasos formados. Estas observaciones han llevado a sugerir que ambos genes **Hox** realizan actividades complementarias dentro de un determinado tejido<sup>22</sup>.

**HoxB5** ha sido relacionado con la diferenciación en angioblastos. **HoxB5** es capaz de regular la expresión de **flk1/KDR** (VEGFR-2), un receptor del Factor de Crecimiento del Endotelio

**Vascular, solapándose las zonas de expresión de HoxB5 y flk1/KDR durante los primeros estadios de la diferenciación de los angioblastos. Además su expresión resulta suficiente para iniciar la diferenciación en células endoteliales<sup>23</sup>.**

**HoxB7 ha sido citado en varios estudios como un elemento activador de la angiogénesis. Se ha encontrado activación de HoxB7 en tumores de mama y melanomas, actuando como un promotor de la proliferación y la formación de nuevos vasos<sup>24, 25</sup>, por lo que ha sido propuesto como posible diana antitumoral. La actividad angiogénica de HoxB7 ha sido relacionada con la capacidad de activar la síntesis de varios factores angiogénicos, péptidos vasoactivos e interleukinas, como bFGF, VEGF, angiotensina-II e interleuquina-8 en diferentes líneas tumorales<sup>24-26</sup>. HoxB7 también se expresa en placas de ateroma y su sobreexpresión en células C3H10T1/2, una línea de células pluripotenciales, hace que aumente su actividad proliferativa y se active la diferenciación a células musculares lisas<sup>27</sup>. Todo ello induce a pensar que HoxB7 puede tener alguna función remodeladora del sistema vascular.**

**HoxD10, al contrario que HoxB7, ha sido citado como un agente con actividad anti-angiogénica. HoxD10 se expresa preferentemente en las células endoteliales en estado no proliferativo, inhibiendo su migración y la formación de nuevos vasos. De forma consistente con estos hallazgos, HoxD10 parece bloquear la acción proangiogénica, tanto de bFGF como de VEGF<sup>28</sup>.**

# CUADRO COMPARATIVO DE LOS GENES HOTS Y SUS ORGANISMOS:

**Drosophila melanogaster:** También llamada mosca del vinagre o mosca de la fruta, es una especie de díptero braquícero de la familia Drosophilidae. Recibe su nombre debido a que se alimenta de frutas en proceso de fermentación tales como manzanas, bananas, uvas, etc.

Es una especie utilizada frecuentemente en experimentación [genética](#), dado que posee un reducido número de [cromosomas](#) (cuatro pares), breve ciclo de vida (de quince a veintiún días) y aproximadamente el 61 % de los [genes](#) de enfermedades humanas que se conocen tienen una contrapartida identificable en el genoma de las moscas de la fruta, y el 50 % de las secuencias proteínicas de la mosca tiene análogos en los mamíferos.



**Gallus gallus:** es una especie tropical de la familia Phasianidae nativa del sudeste asiático. Dentro de esta especie se encuentra la variedad de gallos y gallinas domésticos, descendientes de la variedad gallo salvaje rojo con algo de hibridación del gallo salvaje gris. El gallo silvestre fue domesticado hace, al menos, siete mil años en Asia y posteriormente introducido en todo el mundo. La variedad doméstica se cría globalmente como fuente de carne y huevos.

Los gallos y gallinas silvestres presentan un gran dimorfismo sexual. Los machos son de mayor tamaño, miden alrededor de 70 cm de largo frente a las hembras que miden 63,5 cm.<sup>5</sup> Presentan carúnculas rojas en todo su rostro, con una gran cresta en lo alto de la cabeza y dos colgantes en la base del pico también rojas, pero la cresta que cuelga bajo sus oídos, denominada orejilla, puede ser roja o blanca.



## **Mus musculus**

**Es la especie más frecuente de ratón. Se cree que es la segunda especie de mamíferos con mayor número de individuos, después de *Homo sapiens*. Los ratones saltan sobre sus dos patas traseras. Habita siempre cerca del hombre, con el que mantiene una relación de comensalismo. Es también el mamífero más utilizado en experimentos de laboratorio y existen multitud de variantes transgénicas que simulan enfermedades genéticas humanas.**

**Los ratones comunes adultos pesan entre 12 y 40 gramos y miden entre 15 y 19 cm, incluyendo la cola, que supone algo más de la mitad de su longitud. Su pelaje es corto y de tonos grises que se aclaran en el vientre. Los ratones de laboratorio y los utilizados como mascotas son generalmente blancos. Su pelo es escaso en la cola y las orejas.**



# **Homo sapiens**

**comúnmente llamado ser humano, persona<sup>2</sup> u hombre<sup>3</sup> —este último en el sentido de *ser racional*, que no distingue entre ambos sexos—,<sup>4</sup> es una especie del orden de los primates perteneciente a la familia de los homínidos. El conjunto de personas o el género humano<sup>5</sup> también se conoce con la denominación genérica de humanos<sup>6</sup> y humanidad.<sup>7</sup> Los seres humanos poseen capacidades mentales que les permiten inventar, aprender, utilizar estructuras lingüísticas complejas, adquirir y mejorar sus habilidades lógicas, matemáticas, de escritura, musicales, entre otras. Los seres humanos son animales sociales, capaces de concebir, transmitir y aprender conceptos totalmente abstractos.**

**Se considera *Homo sapiens* de manera indiscutible a los que poseen las características anatómicas de las poblaciones humanas actuales. Los restos más antiguos atribuidos a *Homo sapiens*, datados en 315 000 años, se encontraron en Marruecos**