

# TEMA 5.- Genética del Desarrollo, Ciclo Celular y Cáncer

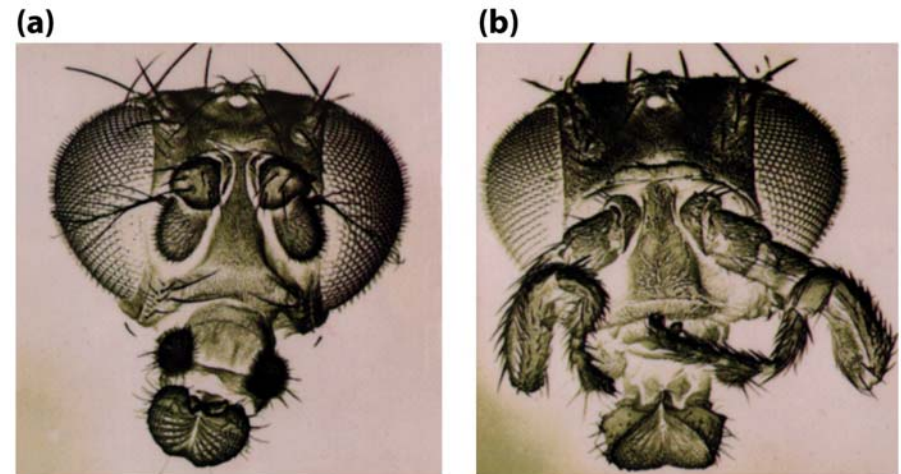
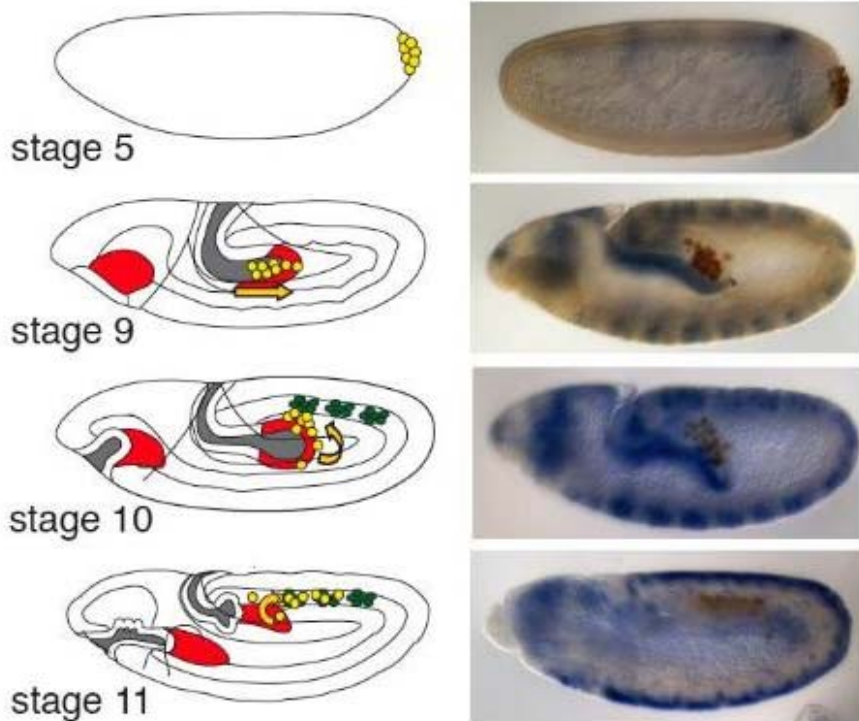
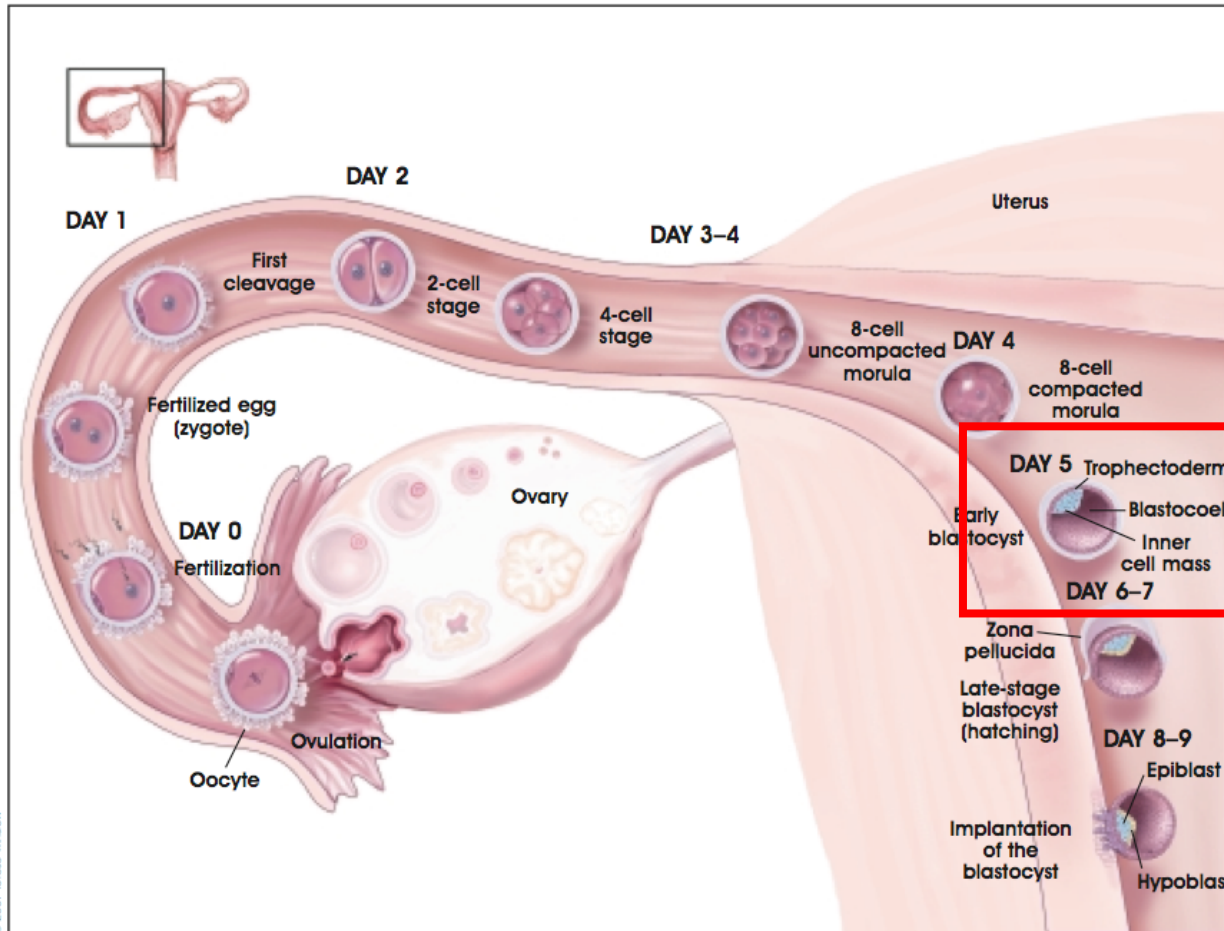


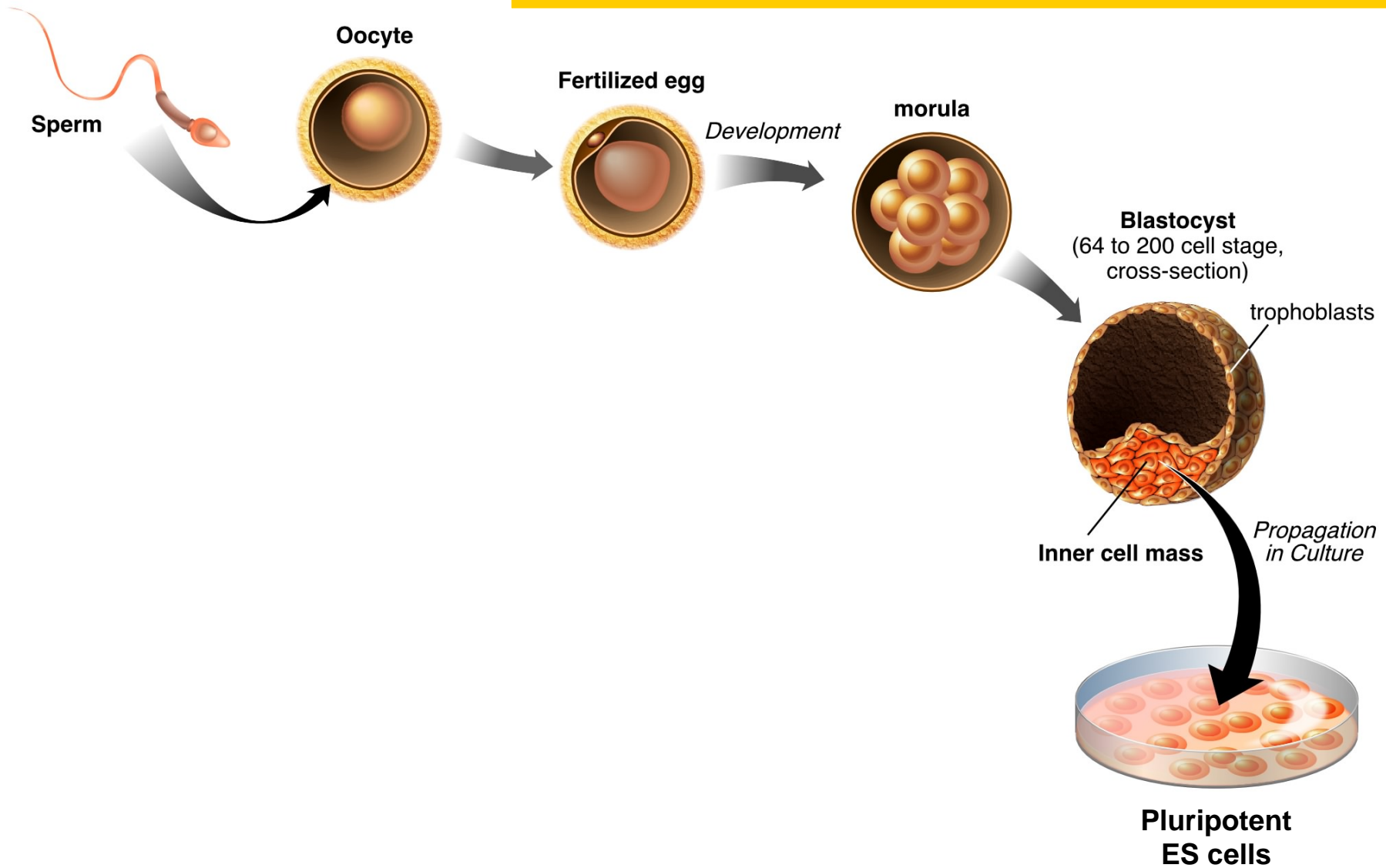
Figure 22-9  
Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition  
© 2009 W. H. Freeman and Company

- Patrón de Desarrollo en *Drosophila*
- Paralelismos *Drosophila* vs mamíferos
- Patrón de Desarrollo Floral

# Embriogénesis humana

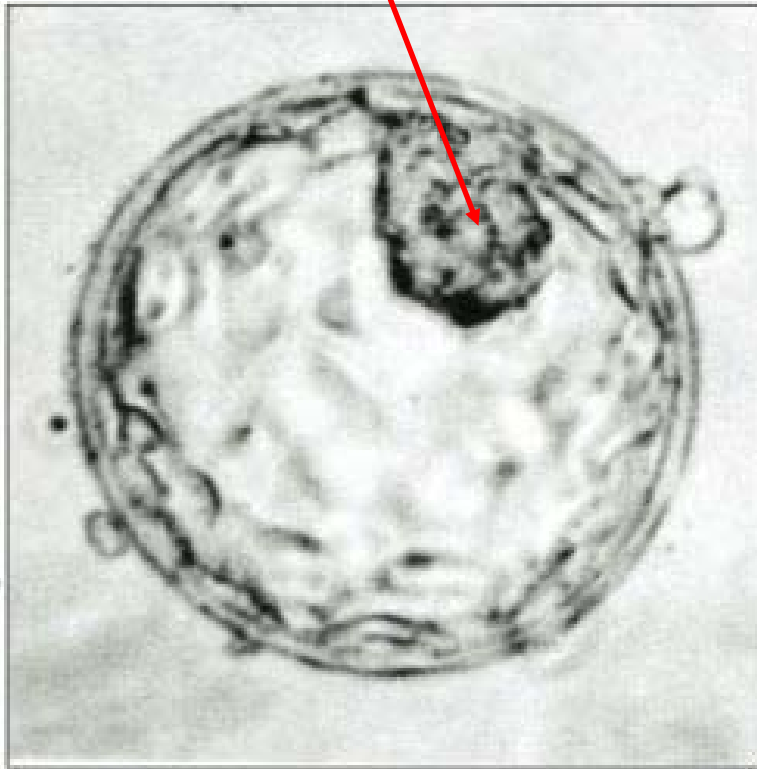


# Obtención de células troncales

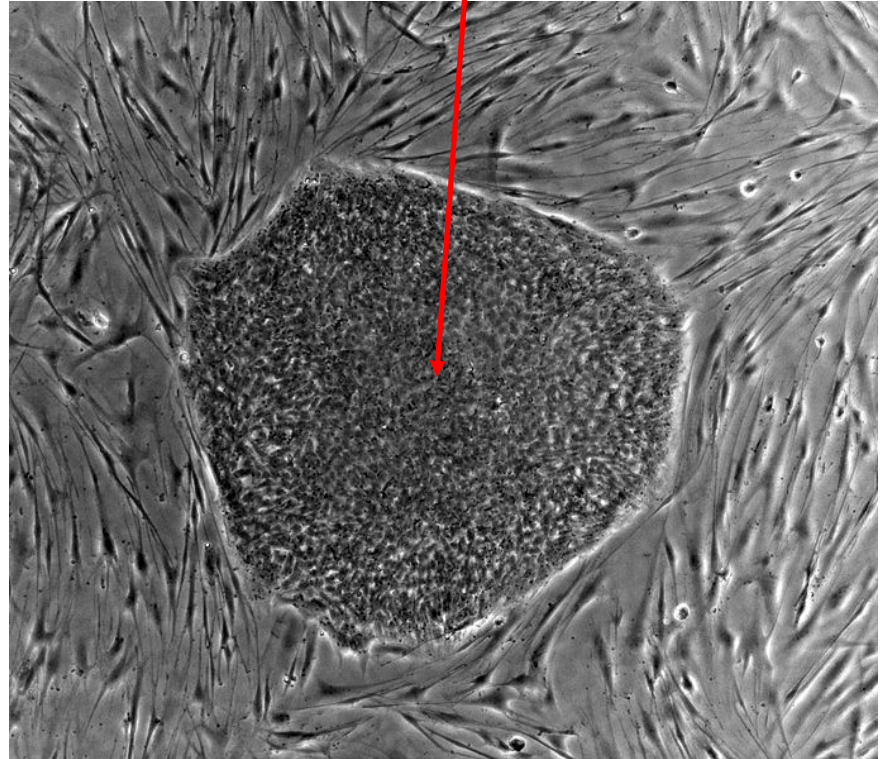


## Blastocisto humano

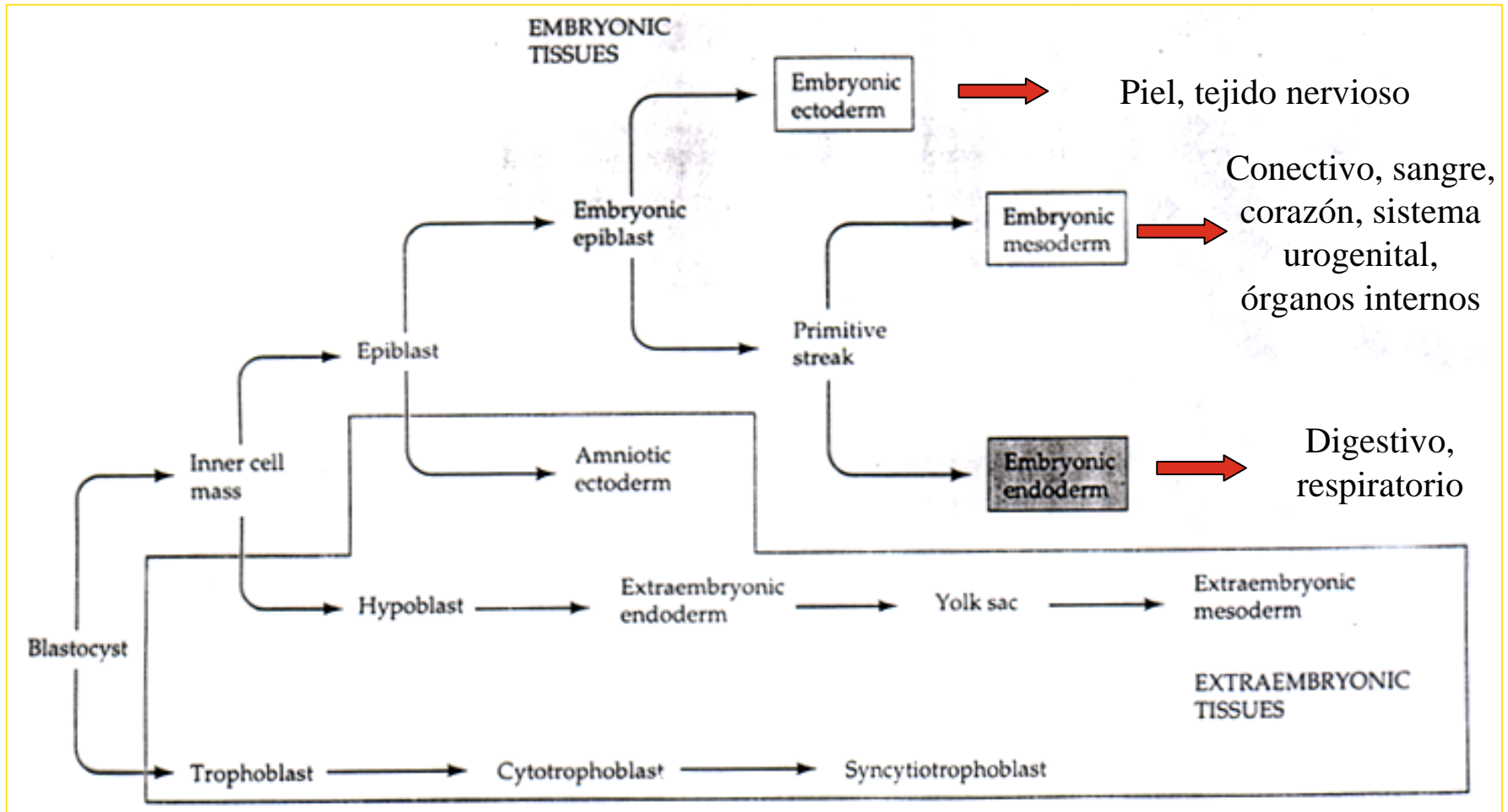
Masa celular interna



Células Troncales  
Embrionarias humanas  
(ES cells)



# Desarrollo Embrionario



**Totipotencia**



**Determinación**



**Diferenciación**

## Diferenciación celular:

- Pérdida de genes (Weismann)
- Modulación expresión génica



# PRIMEROS EXPERIMENTOS

## Vegetales

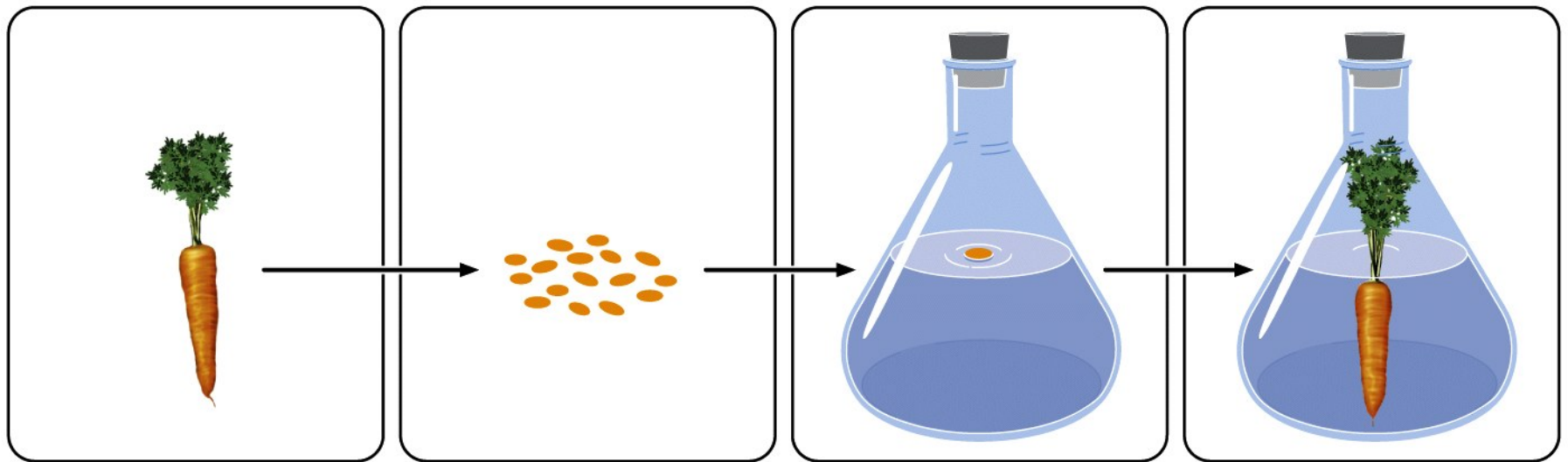
Steward (años 50): Tejido diferenciado de zanahoria

## Animales

Spemann (años 30): Experimentos de gemelación en tritón

Briggs y King (años 50): *Rana pipens*

Gurdon (años 60): *Xenopus laevis*

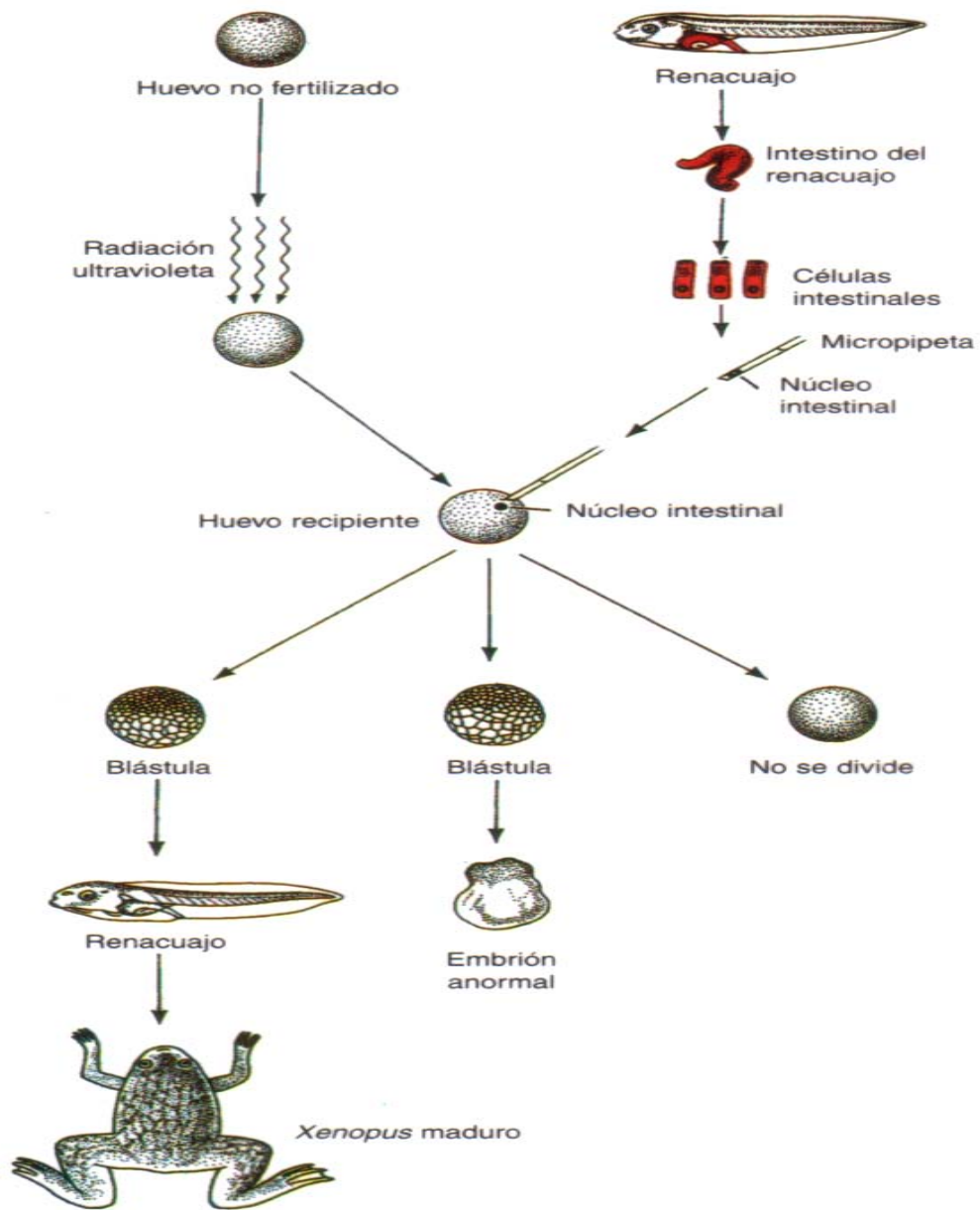


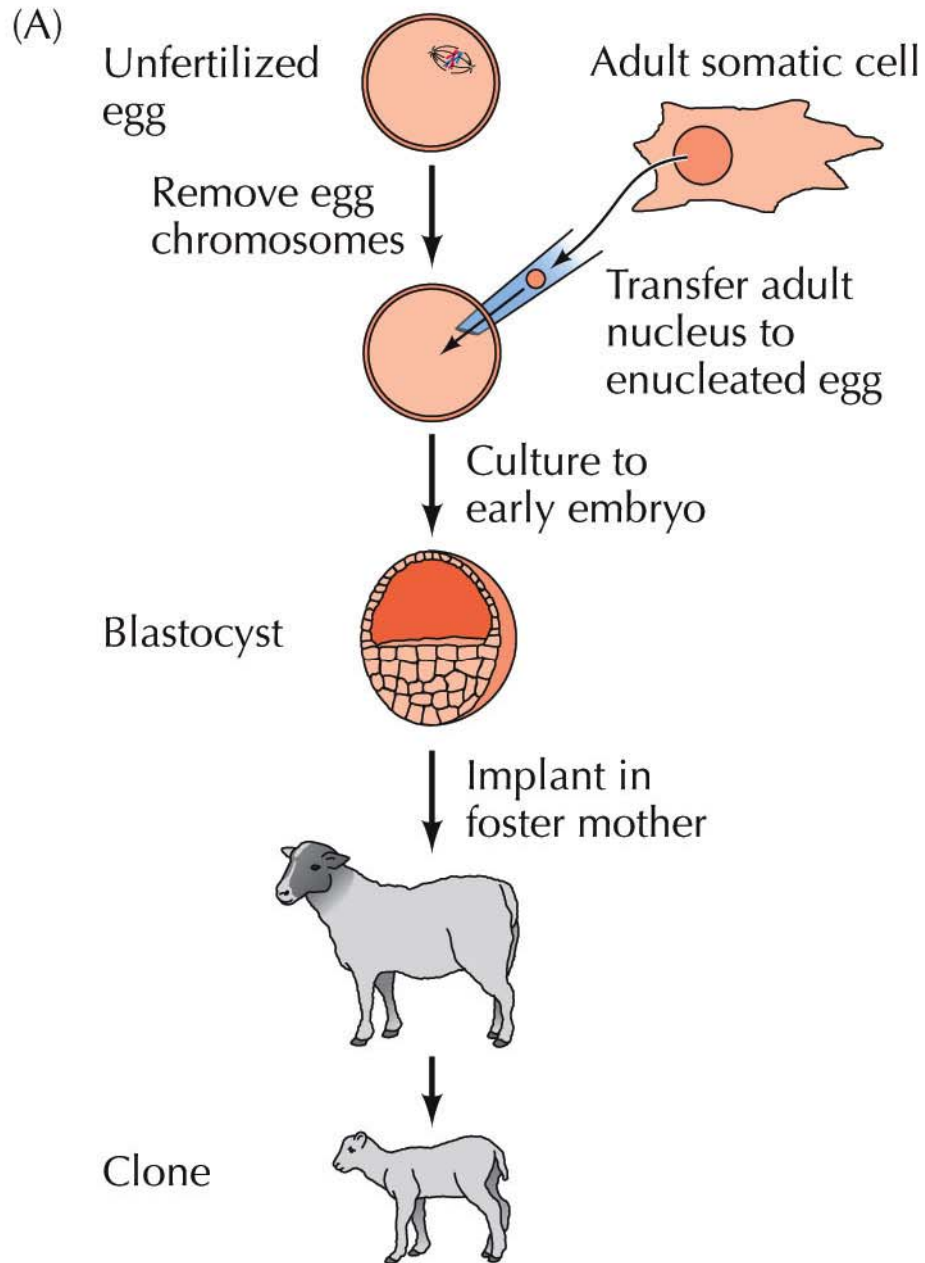
**Figure 22-1**  
***Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition***  
© 2009 W. H. Freeman and Company

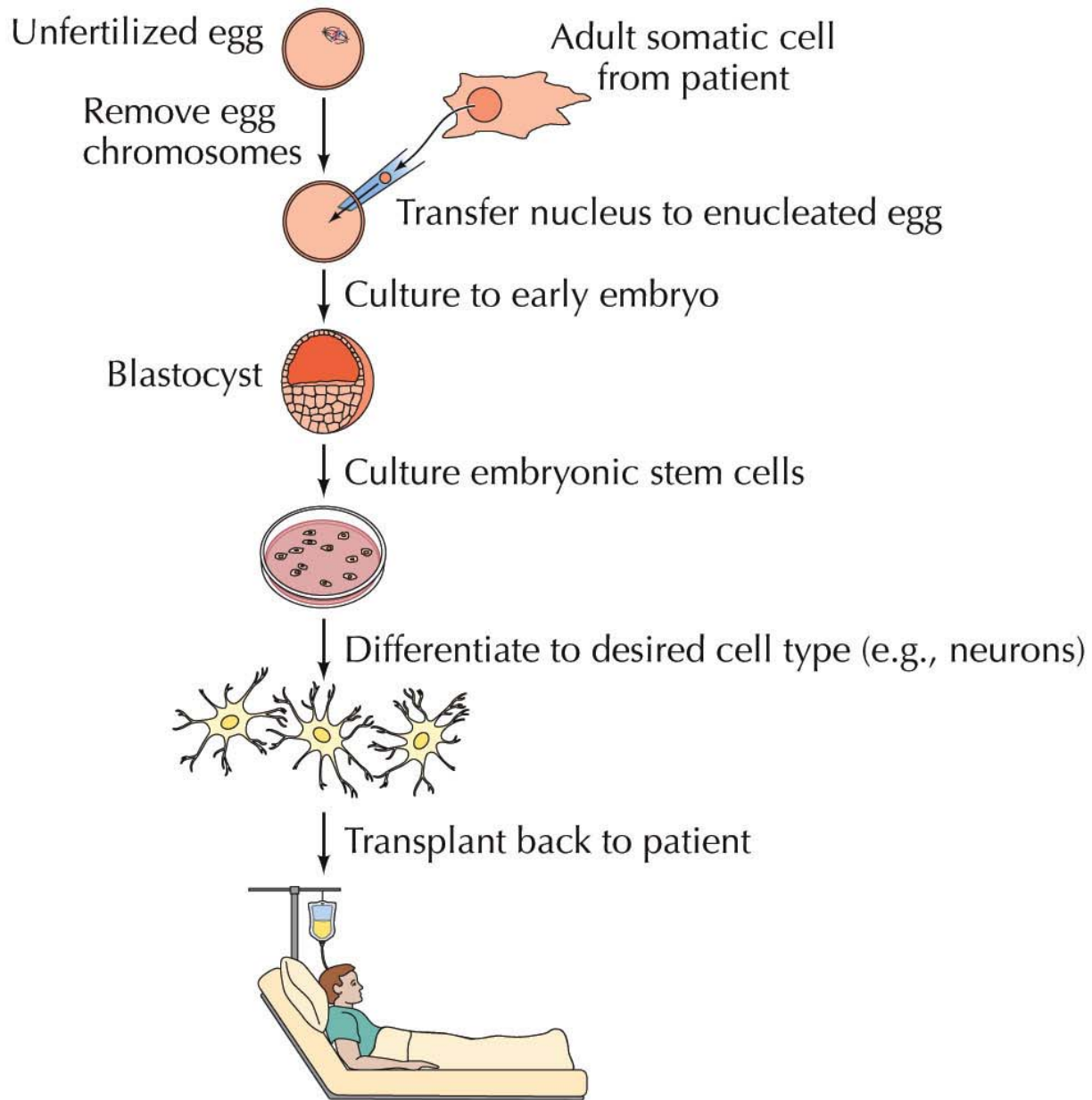
## **A tener en cuenta**

**Las plantas son capaces de reproducirse vegetativamente**

**Las células de la línea germinal no se diferencian al principio del desarrollo, sus órganos y gametos derivan de células somáticas**



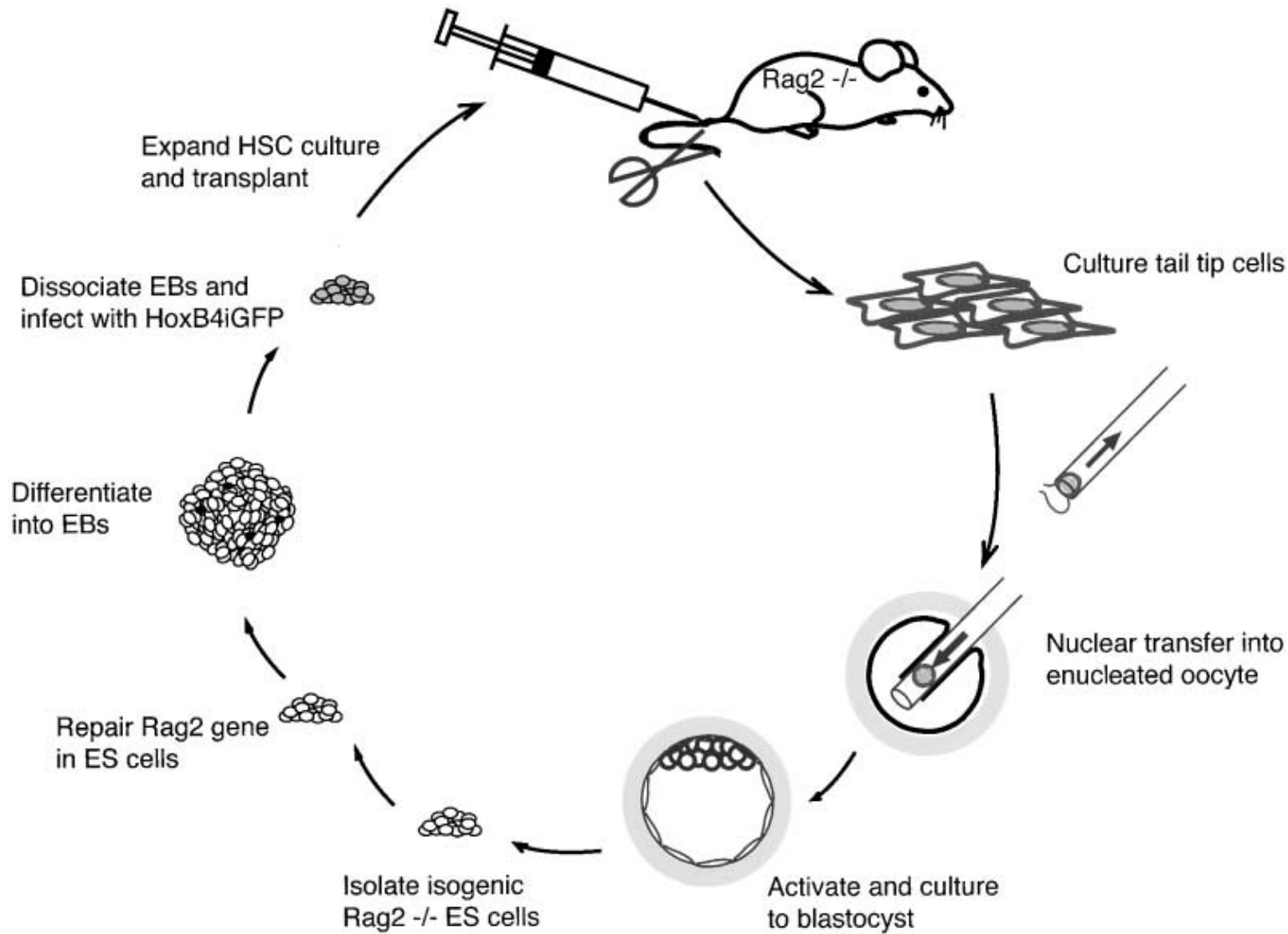




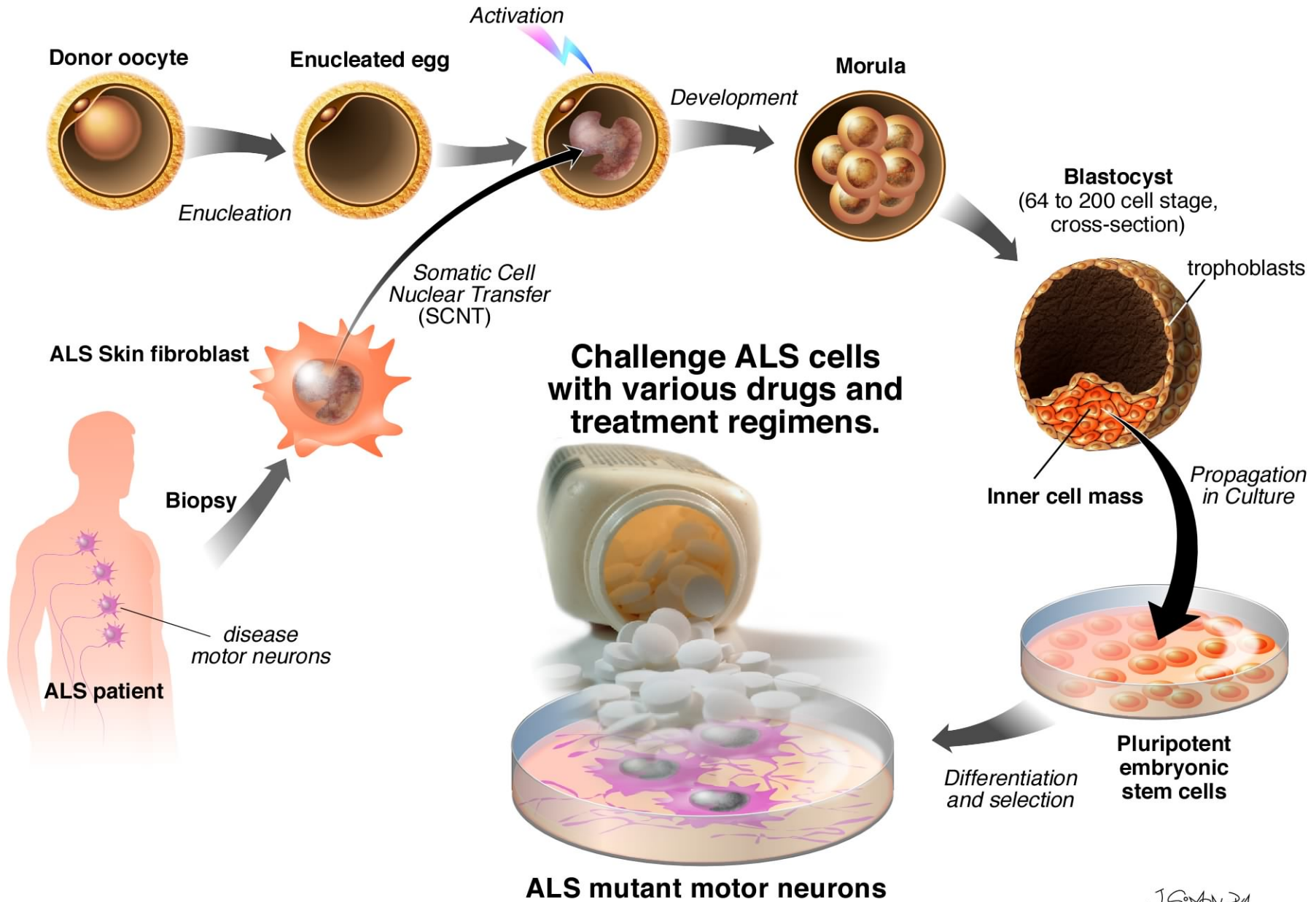
**THE CELL 5e, Figure 17.26**

# Correction of a Genetic Defect by Nuclear Transplantation and Combined Cell and Gene Therapy

William M. Rideout III,<sup>1,6</sup> Konrad Hochedlinger,<sup>1,2,6</sup>  
Michael Kyba,<sup>1,6</sup> George Q. Daley,<sup>1,3</sup>  
and Rudolf Jaenisch<sup>1,4,5</sup>

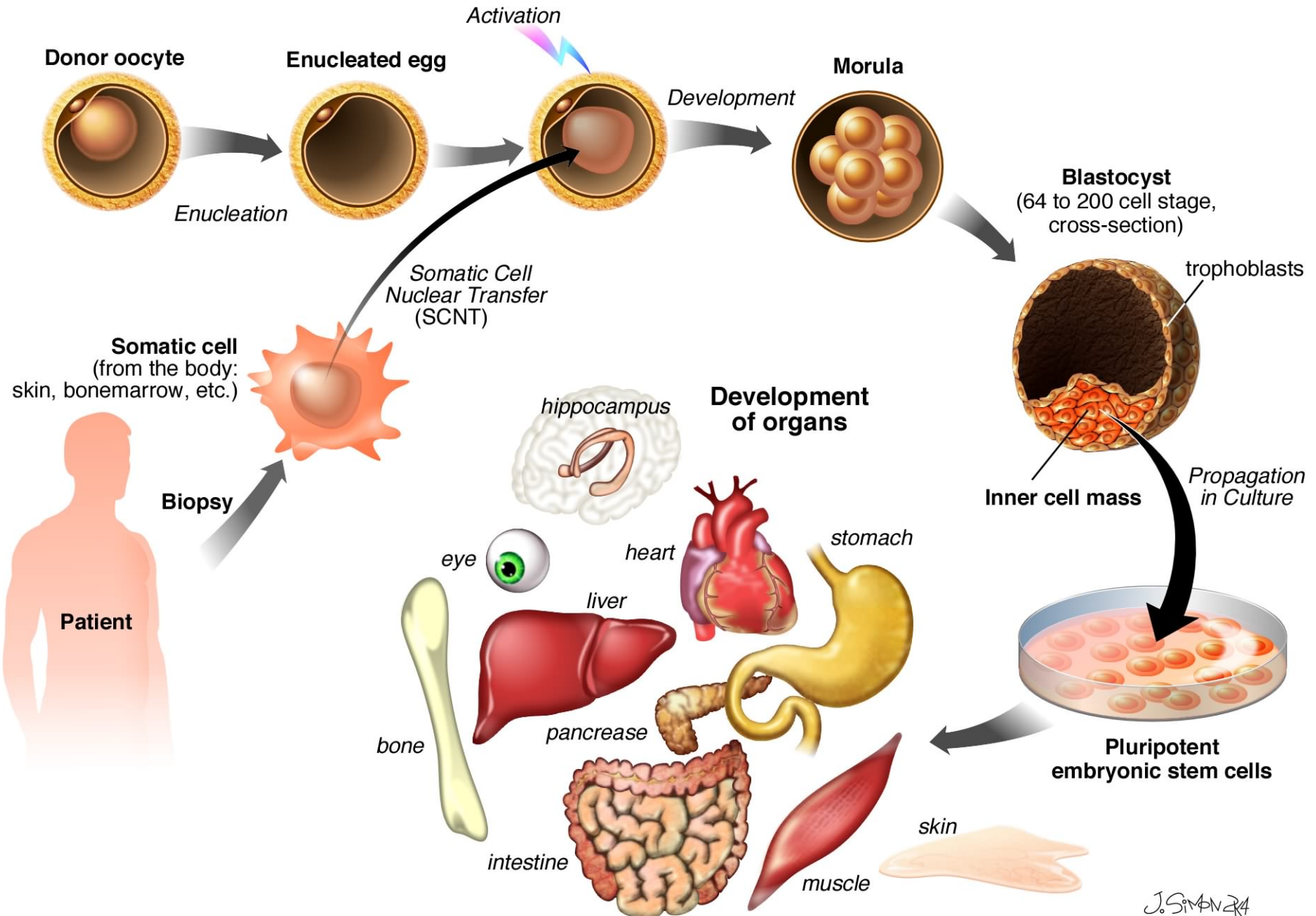


# Clonación terapéutica: 2) Estudio de los mecanismos de enfermedades genéticas





# Clonación terapéutica a partir de transferencia nuclear: 3) Generación de órganos



J. SIMONZA

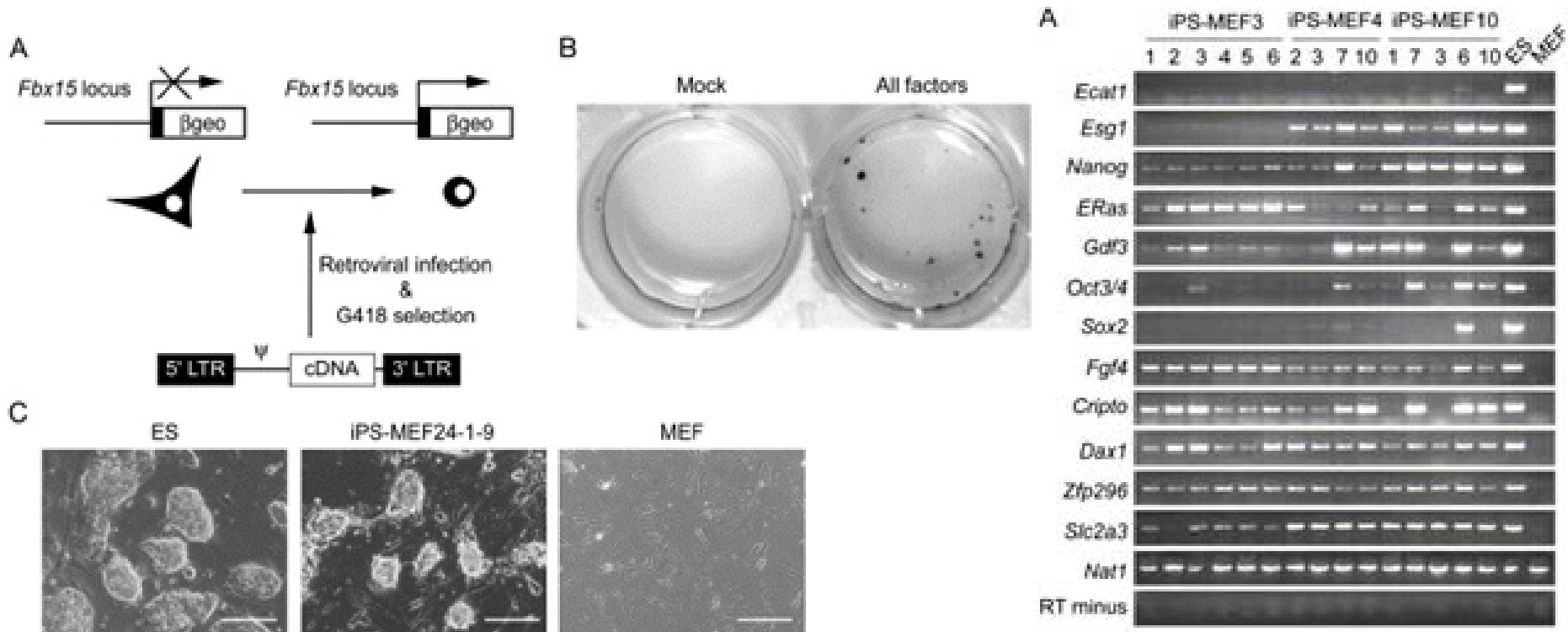
# Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors

Kazutoshi Takahashi<sup>1</sup> and Shinya Yamanaka<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Stem Cell Biology, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan

<sup>2</sup>CREST, Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi 332-0012, Japan

24 factores de transcripción candidatos : Ecat1, Dpp5(Esg1), Fbx015, Nanog, ERas, Dnmt3l, Ecat8, Gdf3, Sox15, Dppa4, Dppa2, Fthl17, Sall4, **Oct4**, **Sox2**, Rex1, Utf1, Tcl1, Dppa3, **Klf4**, b-cat, **cMyc**, Stat3, Grb2



# Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors

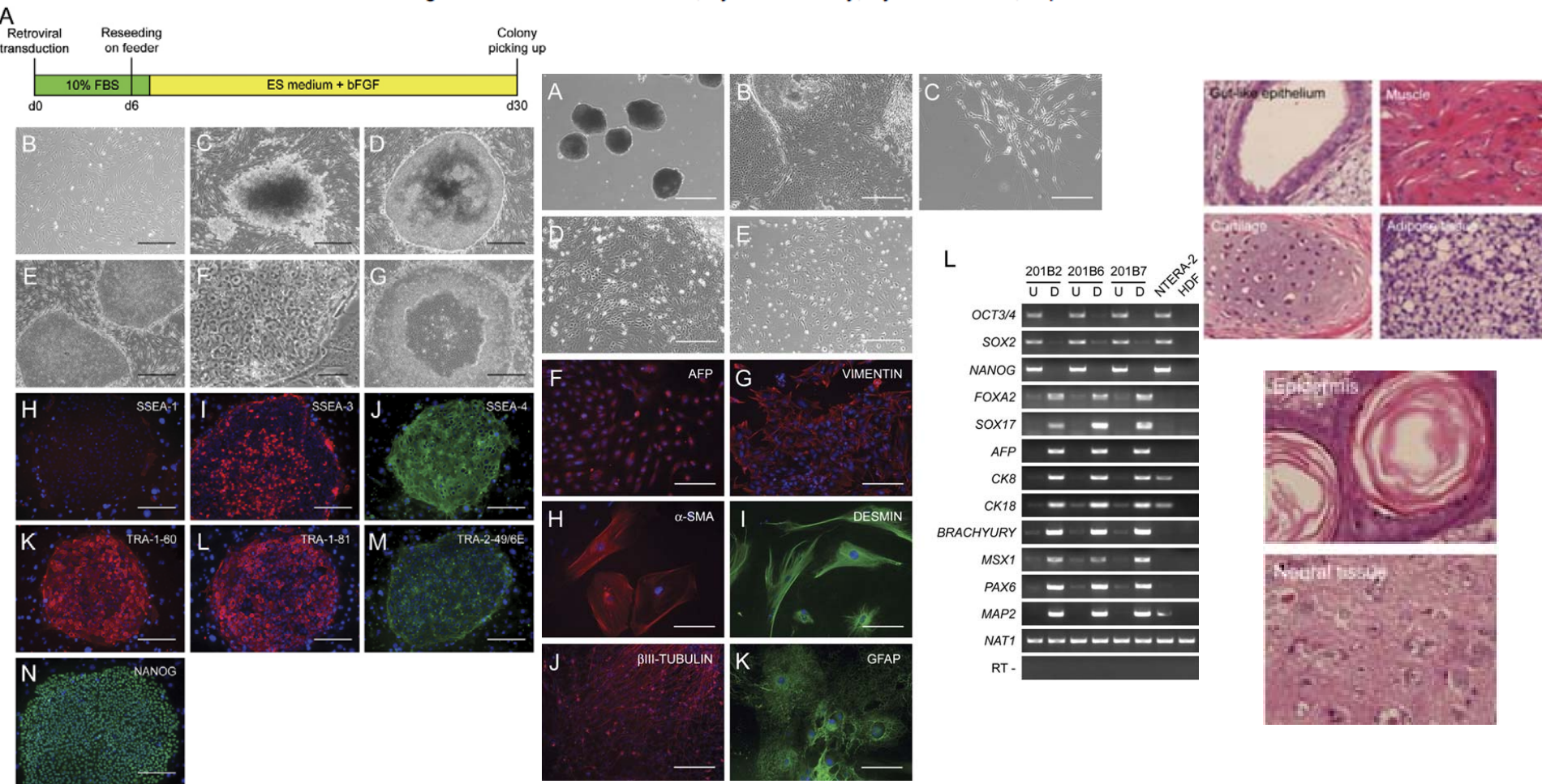
Kazutoshi Takahashi,<sup>1</sup> Koji Tanabe,<sup>1</sup> Mari Ohnuki,<sup>1</sup> Megumi Narita,<sup>1,2</sup> Tomoko Ichisaka,<sup>1,2</sup> Kiichiro Tomoda,<sup>3</sup> and Shinya Yamanaka<sup>1,2,3,4,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Stem Cell Biology, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan

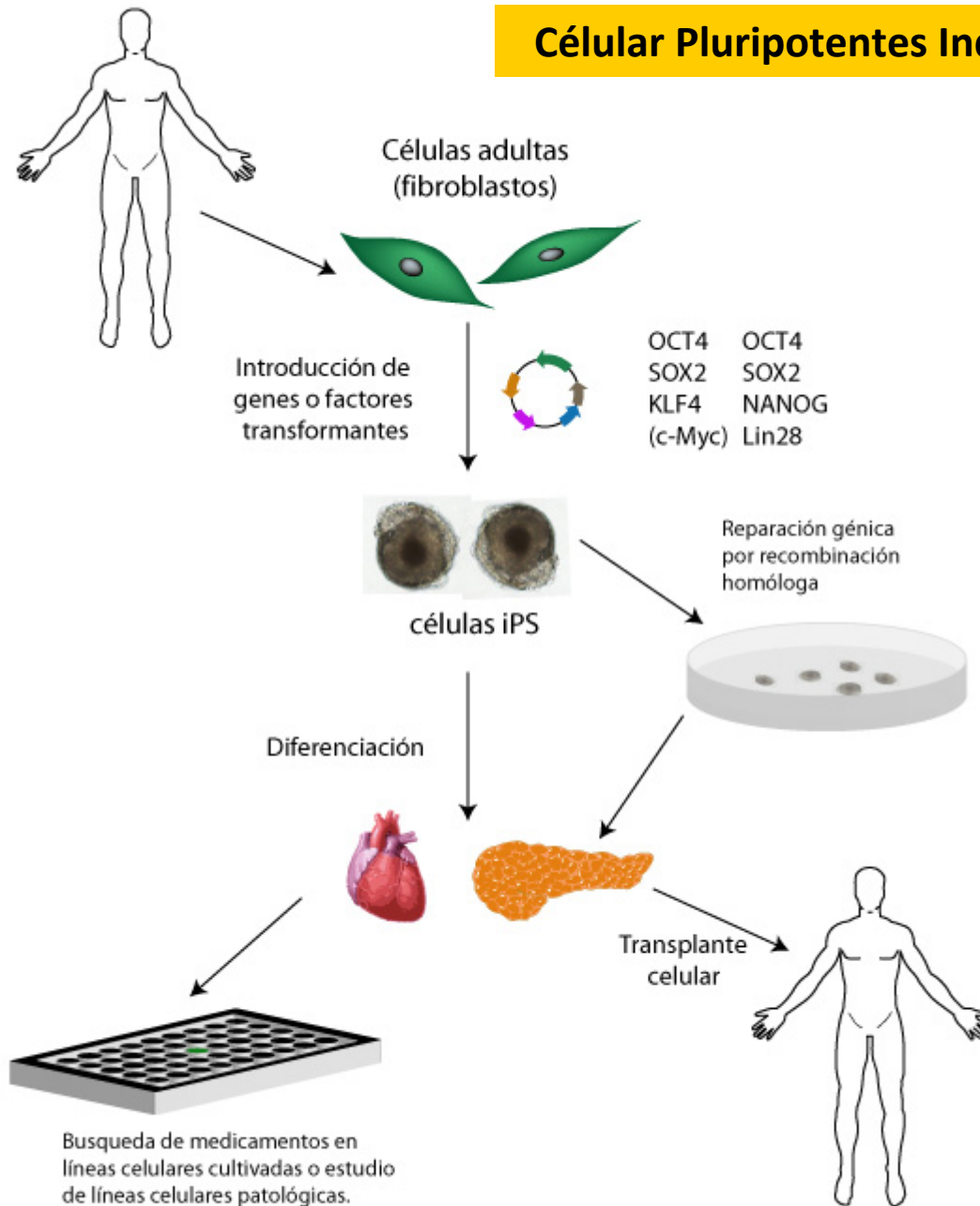
<sup>2</sup>CREST, Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi 332-0012, Japan

<sup>3</sup>Gladstone Institute of Cardiovascular Disease, San Francisco, CA 94158, USA

<sup>4</sup>Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan



# Célular Pluripotentes Inducidas (iPS Cells)



*Nature* **464**, 292-296 (11 March 2010) | doi:10.1038/nature08792; Received 5 November 2009; Accepted 18 December 2009; Published online 17 February 2010

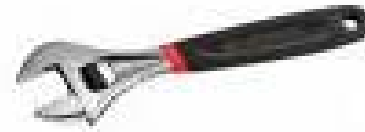
## Telomere elongation in induced pluripotent stem cells from dyskeratosis congenita patients

Suneet Agarwal<sup>1</sup>, Yui-Han Loh<sup>1</sup>, Erin M. McLoughlin<sup>1</sup>, Junjiu Huang<sup>2,3</sup>, In-Hyun Park<sup>1</sup>, Justine D. Miller<sup>1</sup>, Hongguang Huo<sup>1</sup>, Maja Okuka<sup>2</sup>, Rosana Maria dos Reis<sup>2</sup>, Sabine Loewer<sup>1</sup>, Huck-Hui Ng<sup>4</sup>, David L. Keefe<sup>2</sup>, Frederick D. Goldman<sup>5</sup>, Aloysius J. Klingelhutz<sup>6</sup>, Lin Liu<sup>2,7</sup> & George Q. Daley<sup>1,8</sup>

El **desarrollo** es el proceso regulado de crecimiento, proliferación y diferenciación celular por el que un cigoto se transforma en un individuo adulto.

El desarrollo es un proceso que está genéticamente controlado.

La **genética del desarrollo** estudia los genes que controlan el desarrollo y los patrones de expresión espacio-temporal de esos genes.



¿CÓMO “FABRICAR”  
UNA MOSCA DE LA  
FRUTA?

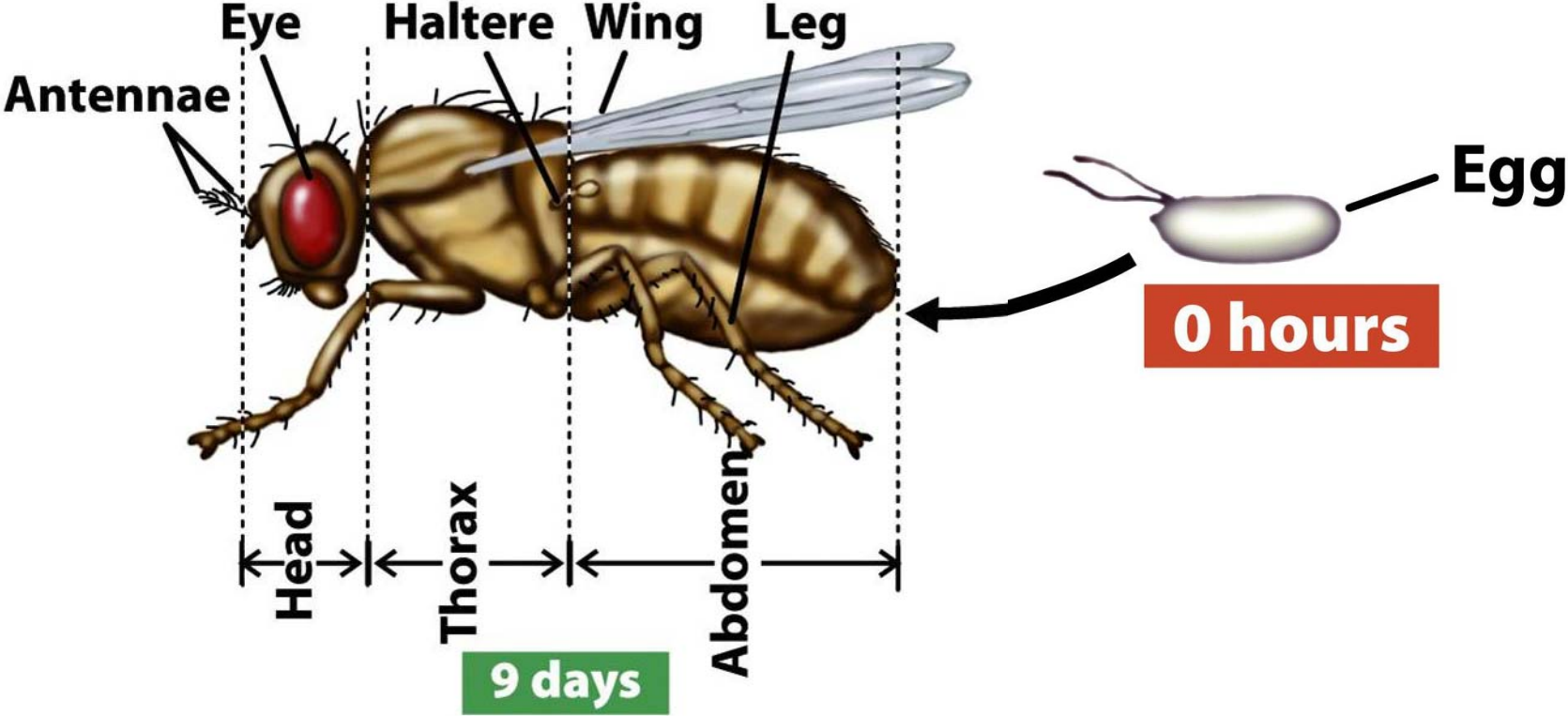
- Una mosca macho
- Una mosca hembra
- Un huevo fecundado

1.- Genes **Polaridad del Huevo**

2.- **Genes de Segmentación** (*gap, regla de los pares, polaridad segmentada*)

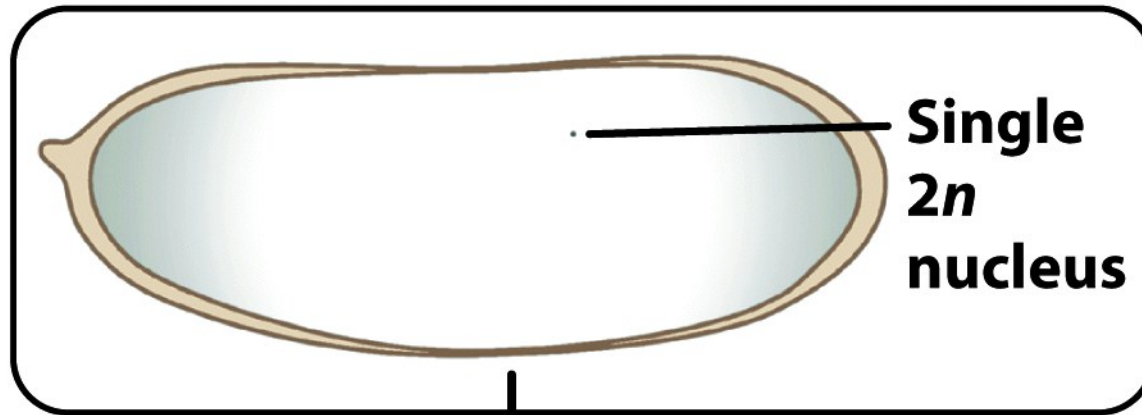
3.- **Genes Homeóticos**



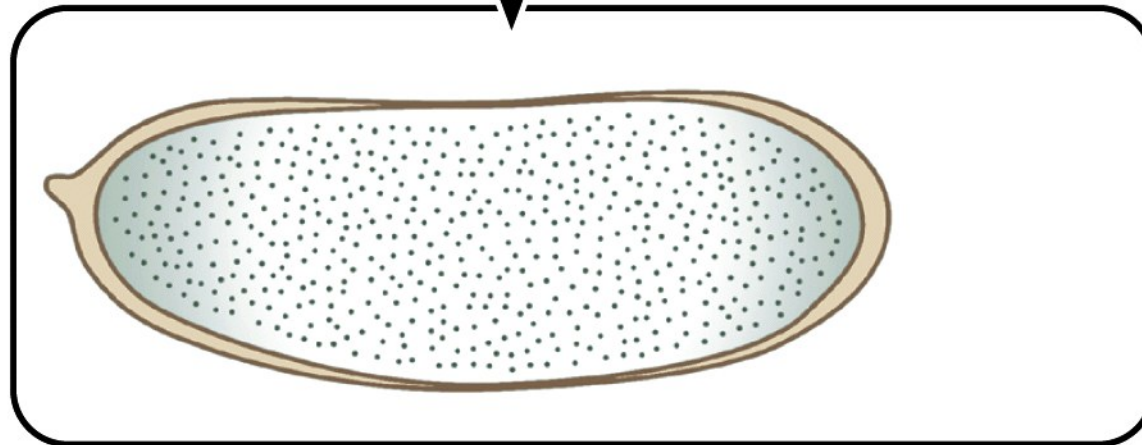




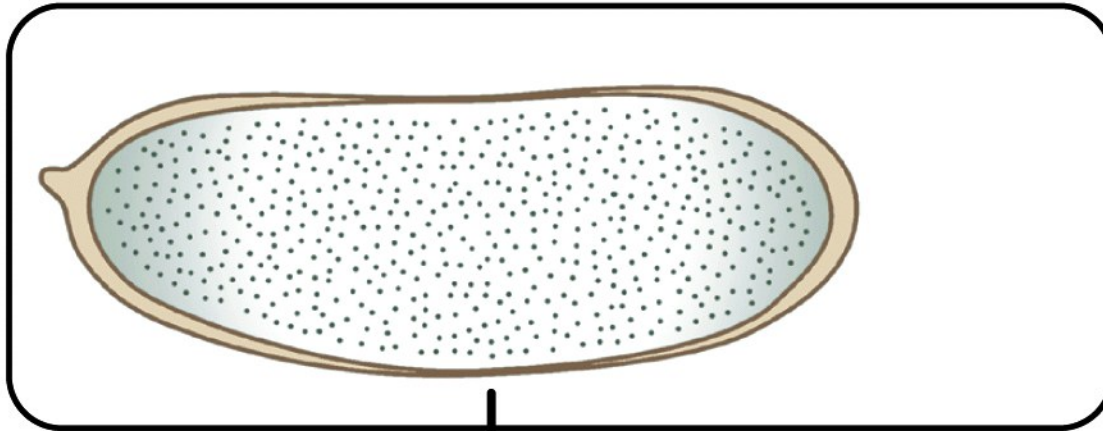
# Single-celled diploid zygote



# Multinucleate syncytium



# Multinucleate syncytium



# Syncytial blastoderm

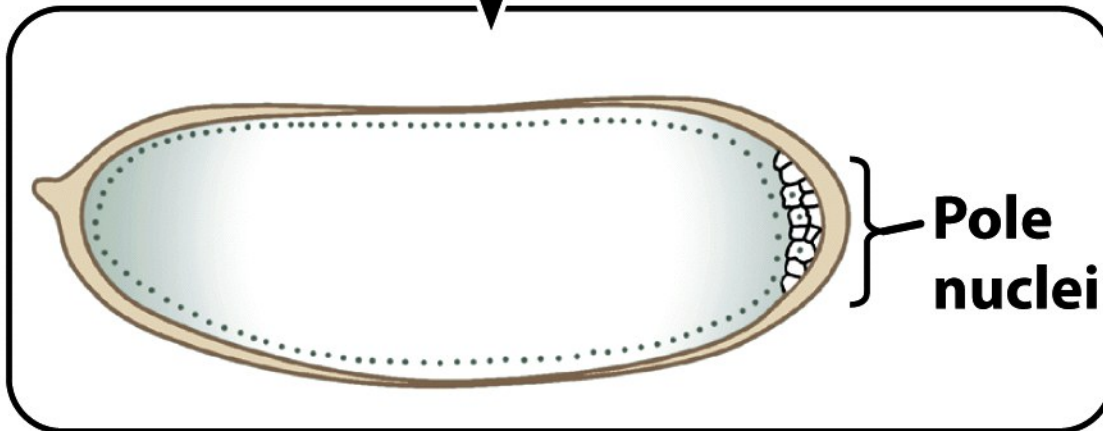
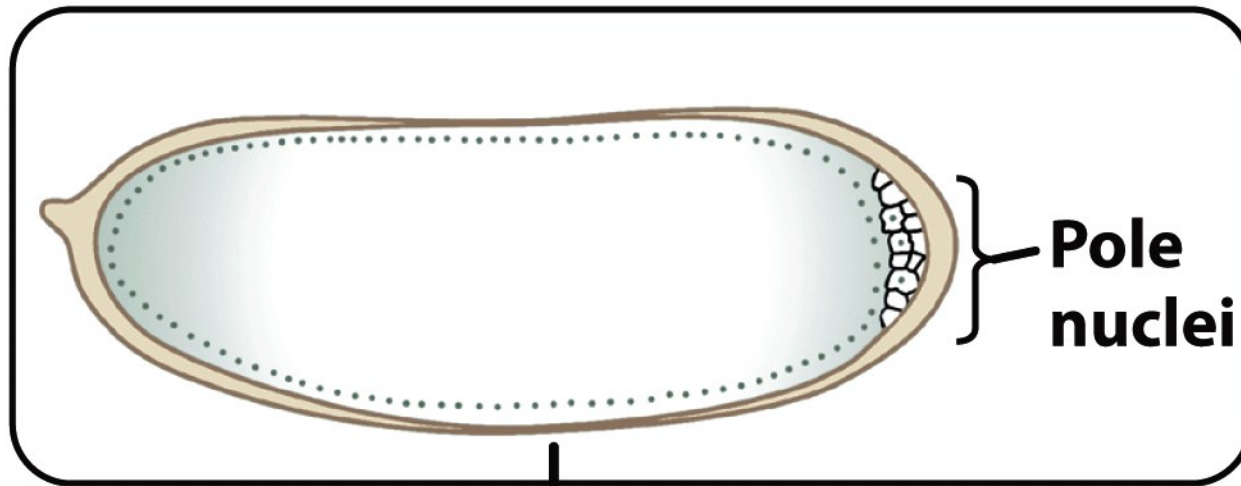


Figure 22-4 part 3  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company



**Cellular  
blastoderm**

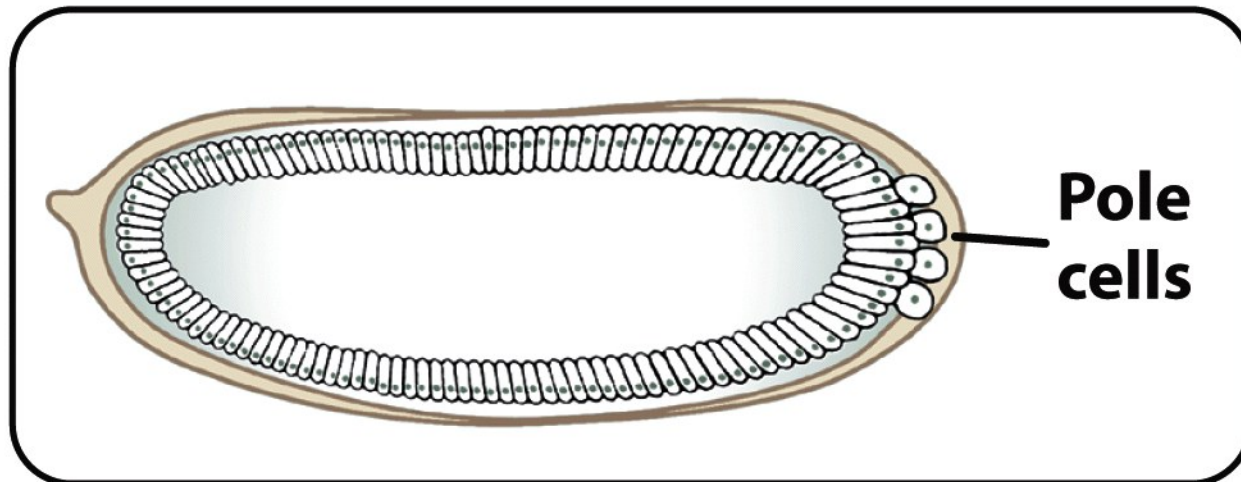


Figure 22-4 part 4

*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*

© 2009 W. H. Freeman and Company

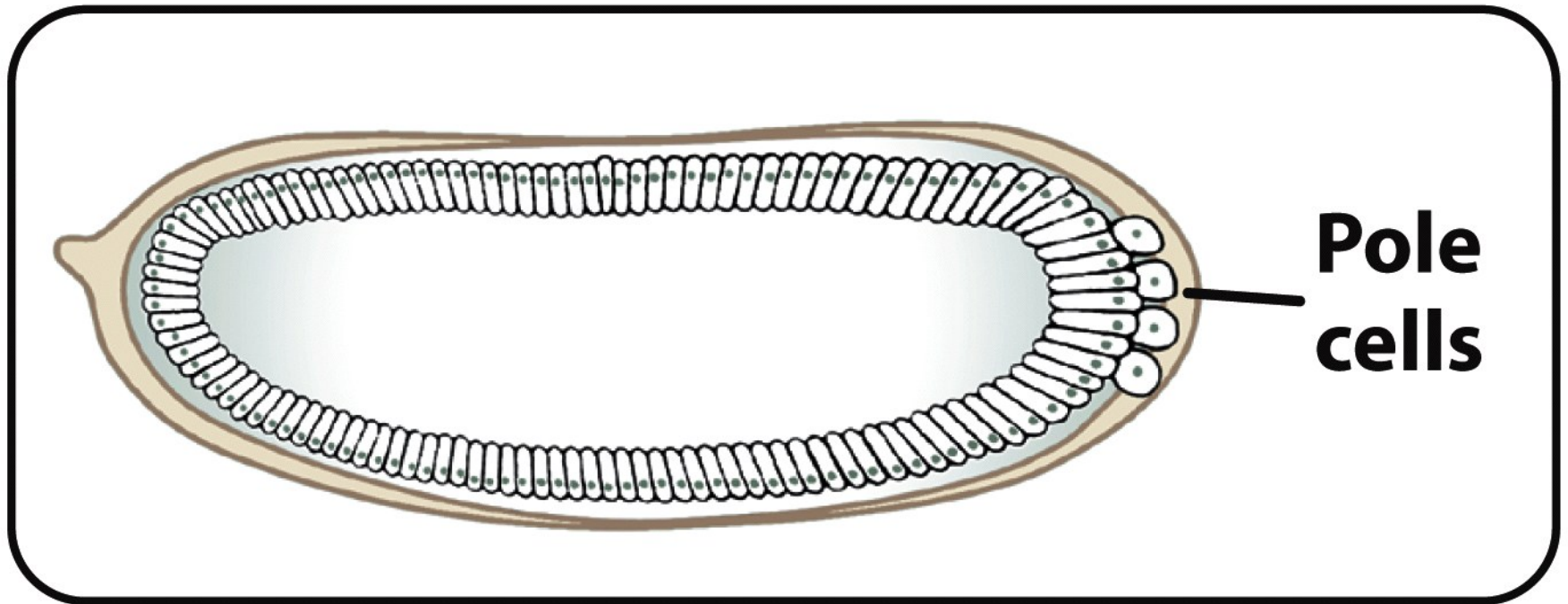


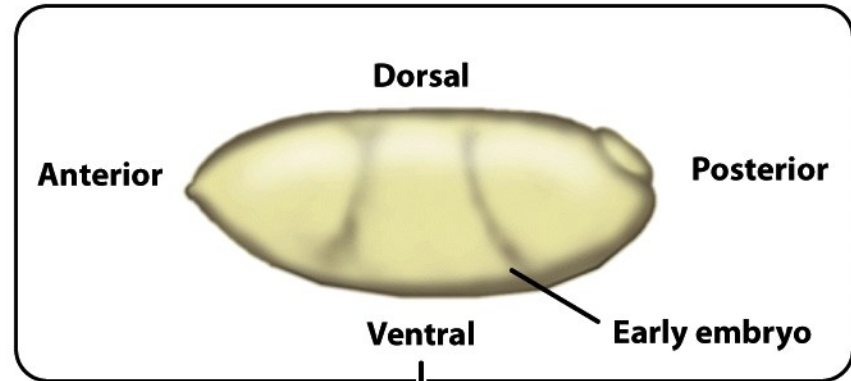
Figure 22-4 part 5  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company

**ESTABLECIMIENTO DEL  
EJE ANTERO-  
POSTERIOR Y DEL EJE  
DORSO-VENTRAL**

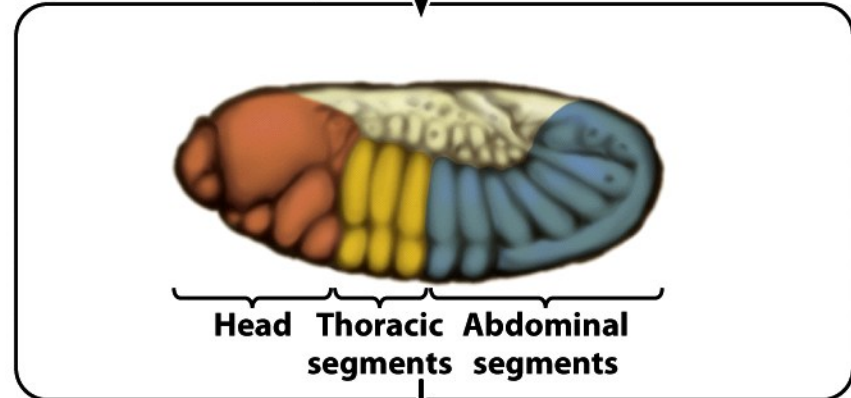
**NÚMERO Y  
ORIENTACIÓN DE LOS  
SEGMENTOS**

**IDENTIDAD DE LOS  
SEGMENTOS**

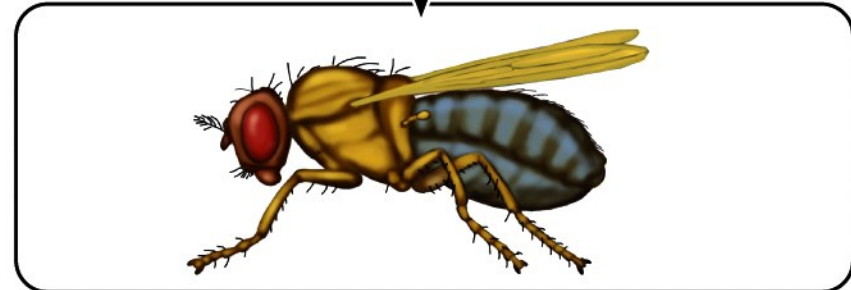
**(a) 2-hour embryo**



**(b) 10-hour embryo**



**(c) Adult**



**Figure 22-5**  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company

# Desarrollo Embrionario

## *Drosophila*

### **GENES DE POLARIDAD DEL HUEVO**

# Determinación del Eje Dorso-Ventral en *Drosophila*

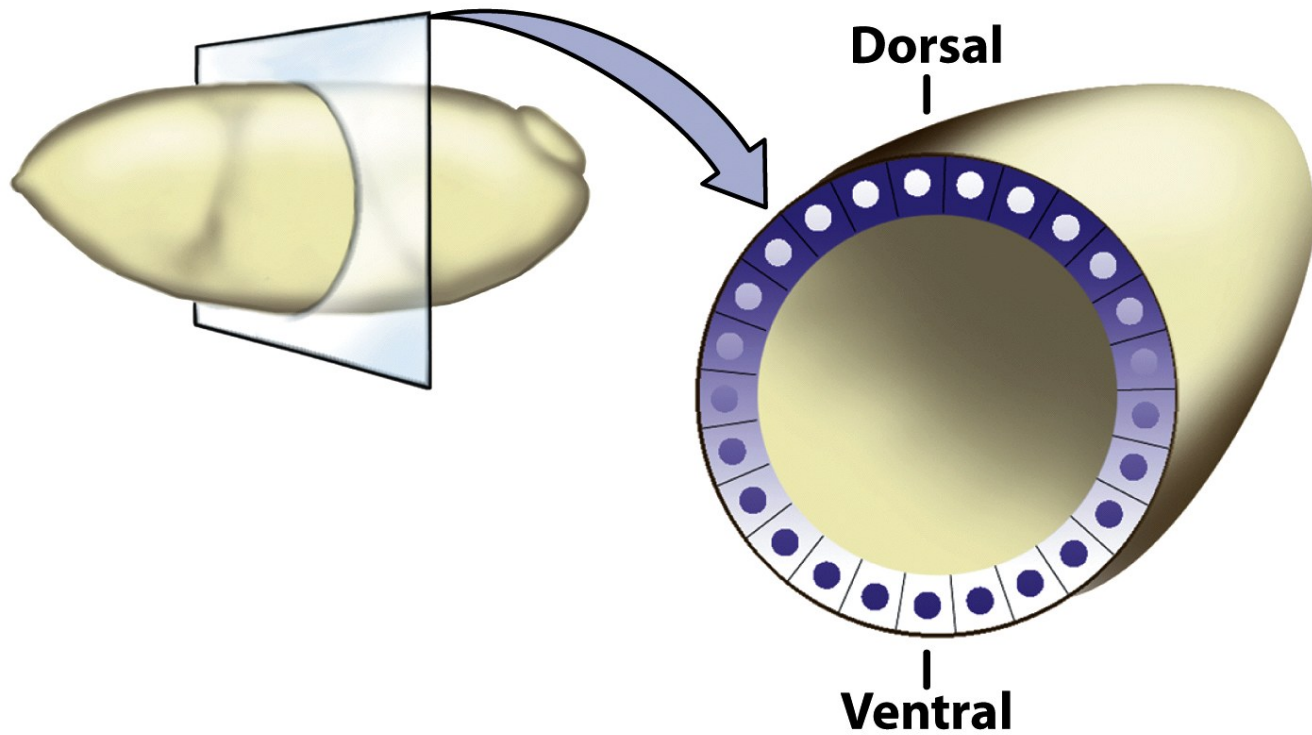


Figure 22-6a  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W.H. Freeman and Company

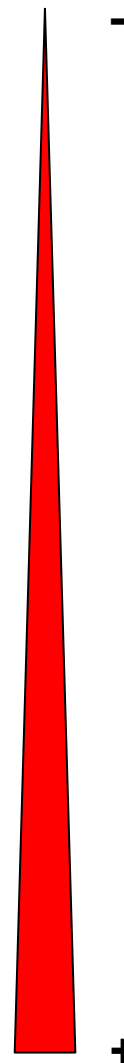
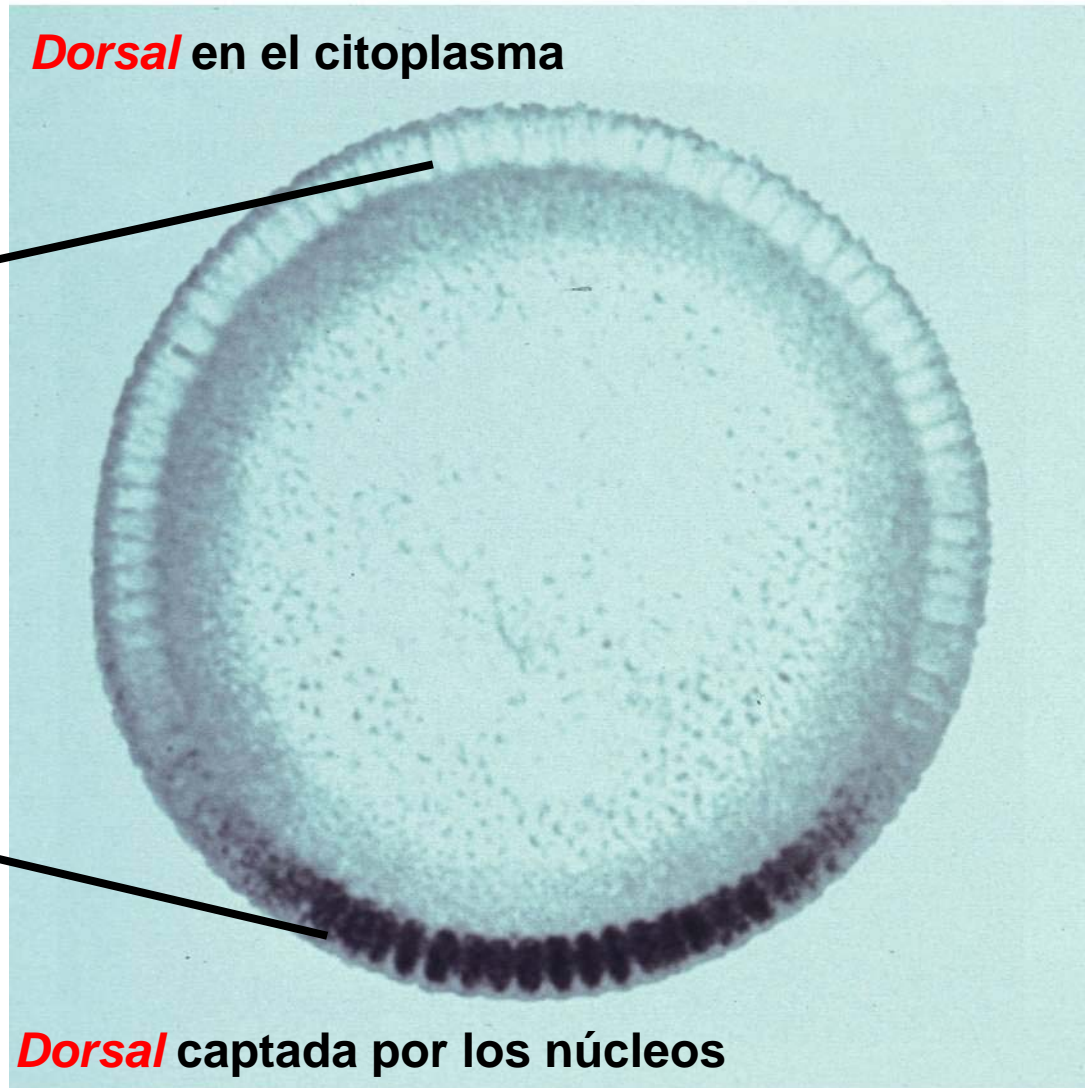
Gradiente de concentración

**Dorsal** en el citoplasma

Activa al gen **decapentaplegic**  
(desarrollo tejidos dorsales)

Activa al gen **twist**  
(desarrollo tejidos ventrales)

**Dorsal** captada por los núcleos



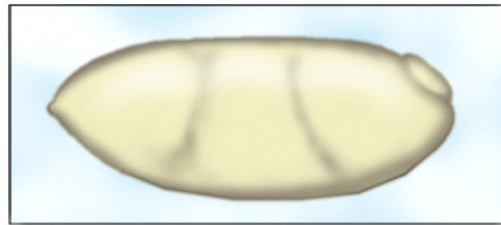


**Table 22.2 Key genes that control development of the dorsal–ventral axis in fruit flies and their action**

<b>Gene</b>	<b>Where Expressed</b>	<b>Action of Gene Product</b>
<i>dorsal</i>	Ovary	Affects expression of genes such as <i>twist</i> and <i>decapentaplegic</i>
<i>cactus</i>	Ovary	Traps Dorsal protein in cytoplasm
<i>toll</i>	Ovary	Alters Dorsal protein, allowing it to dissociate from Cactus protein and move into nuclei of ventral cells
<i>twist</i>	Embryo	Takes part in development of mesodermal tissues
<i>decapentaplegic</i>	Embryo	Takes part in development of gut structures

Table 22-2  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company

# Determinación del Eje Antero-Posterior en *Drosophila*



**Anterior determinant**  
**Anterior**

**Posterior**



**Localized**  
***bicoid* mRNA**

El gen ***Bicoid*** activa al gen ***hunchback*** que determina el desarrollo de cabeza y tórax

**Distribution of *bicoid* mRNA**



**Distribution of Bicoid protein**

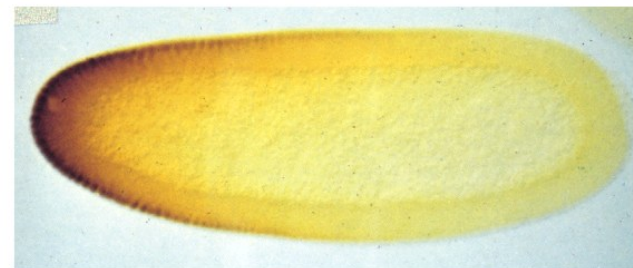


Figure 22-7a  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company

# Determinación del Eje Antero-Posterior en *Drosophila*

## Posterior determinant

Anterior

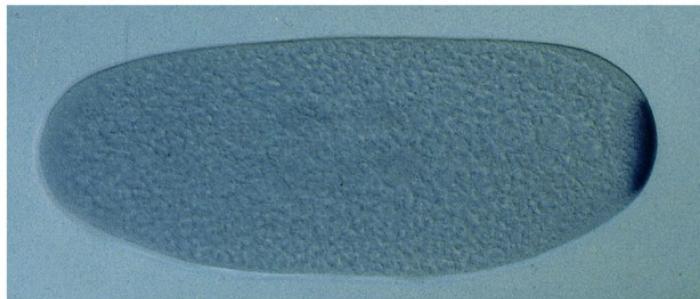
Posterior



Localized  
*nanos* mRNA

El gen *Nanos* reprime al gen *hunchback* lo que promueve el desarrollo de la parte posterior

## Distribution of *nanos* mRNA



## Distribution of Nanos protein



Figure 22-7b

*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*

© 2009 W. H. Freeman and Company

**Table 22.3** Some key genes that determine the anterior–posterior axis in fruit flies

<b>Gene</b>	<b>Where Expressed</b>	<b>Action</b>
<i>bicoid</i>	Ovary	Regulates expression of genes responsible for anterior structures; stimulates <i>hunchback</i>
<i>nanos</i>	Ovary	Regulates expression of genes responsible for posterior structures; inhibits translation of <i>hunchback</i> mRNA
<i>hunchback</i>	Embryo	Regulates transcription of genes responsible for anterior structures

Table 22-3  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company

# Desarrollo Embrionario *Drosophila*

## GENES DE POLARIDAD DEL HUEVO

**¡¡Ojo!! Genes de Efecto Genético Materno**

- Abundancia relativa de ARNm
- Distribución azarosa; mecanismos de transporte o remoción

# Desarrollo Embrionario

## *Drosophila*

### **GENES DE SEGMENTACIÓN**

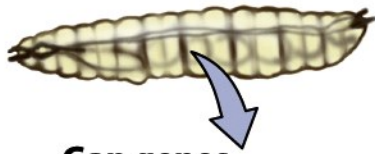
- **Genes gap**
- **Genes de la Regla Par**
- **Genes de Polaridad Segmentaria**

**Regulados por los gradientes de  
Bicoid y Nanos**

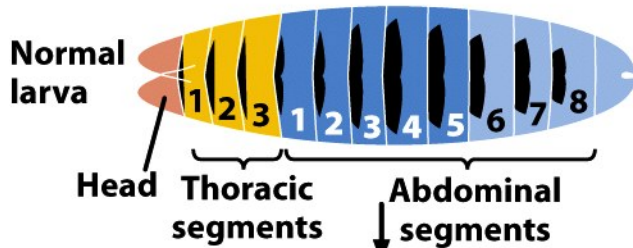
# Desarrollo Embrionario

## *Drosophila*

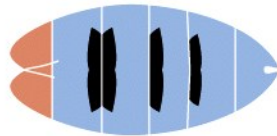
### Genes gap



Gap genes



Mutant larva

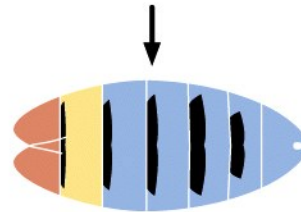
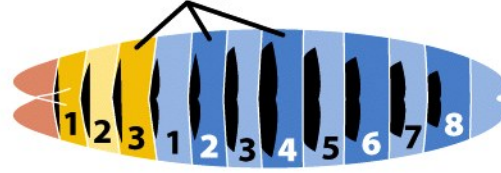


*Krüppel*

### Genes de la Regla Par

Pair-rule genes

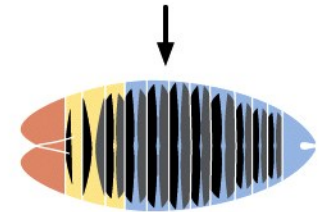
Deleted segments



*even-skipped*

### Genes de Polaridad Segmentaria

Segment-polarity genes



*gooseberry*

Figure 22-8  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
 © 2009 W. H. Freeman and Company

# Desarrollo Embrionario *Drosophila*

## **GENES HOMEÓTICOS**

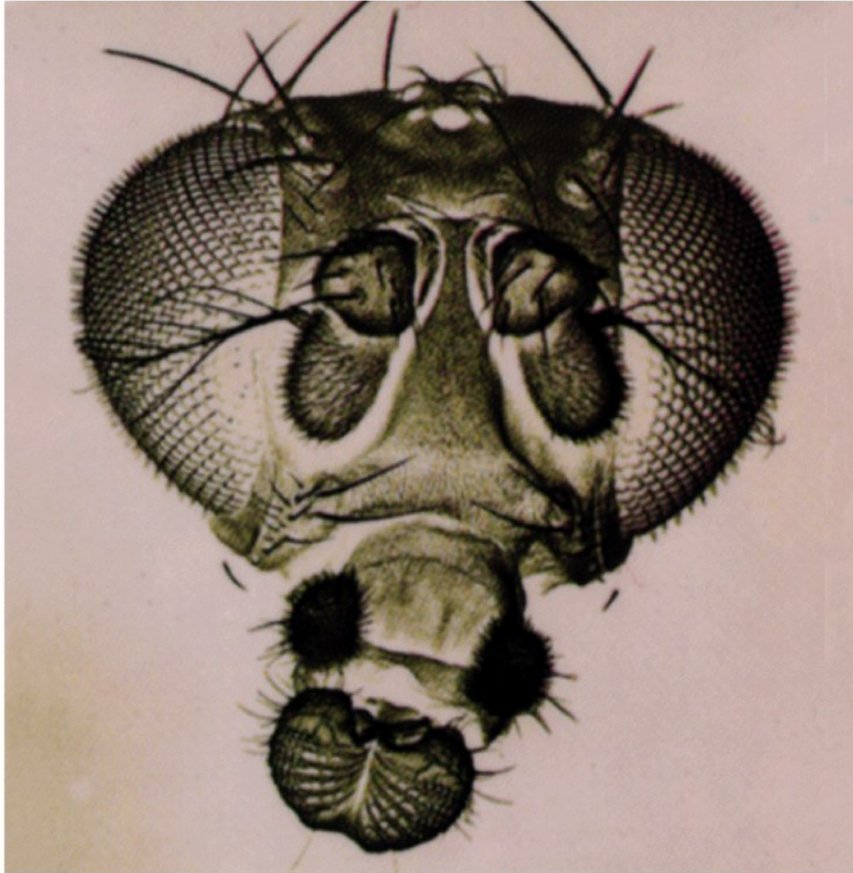
**Se activan por concentraciones específicas de genes gap, de la regla par y de polaridad segmentaria**



# Desarrollo Embrionario

## *Drosophila*

(a)



(b)



Figure 22-9  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company

# Desarrollo Embrionario *Drosophila*

## Complejo homeótico HOM-C de *Drosophila*

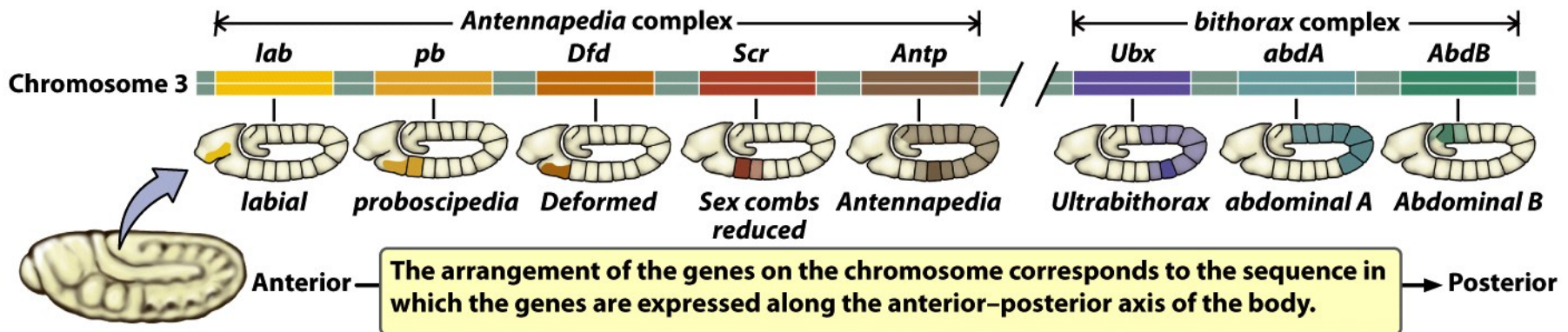
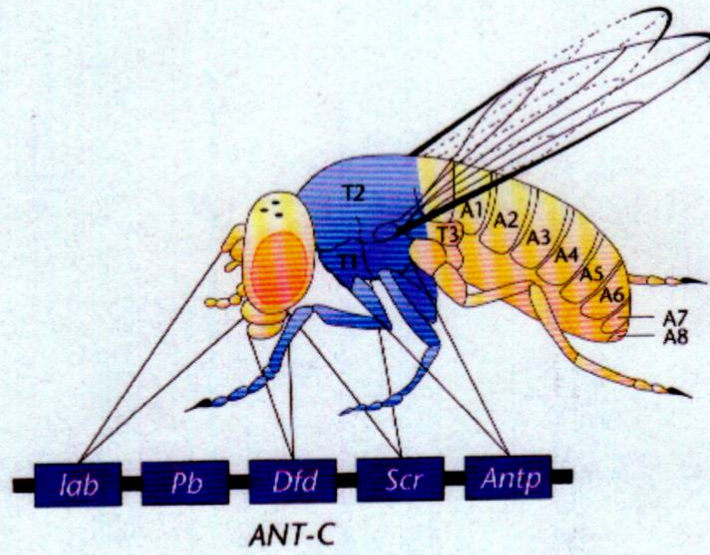


Figure 22-10

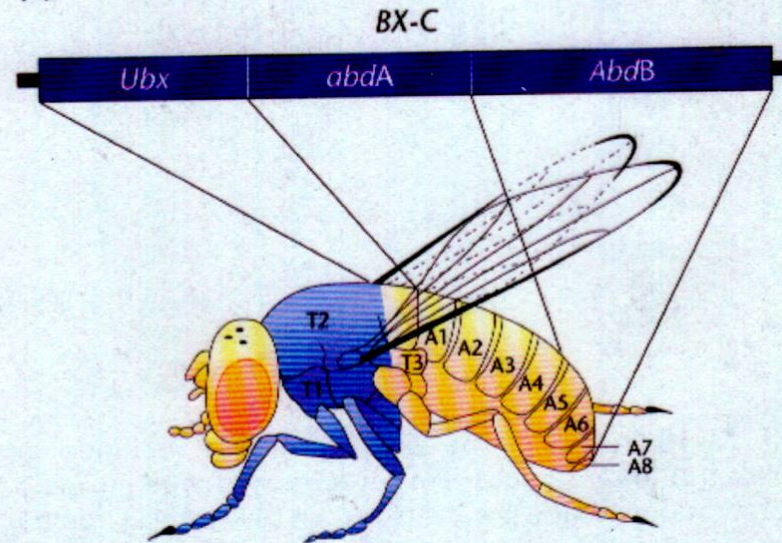
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*

© 2009 W.H. Freeman and Company

(a)



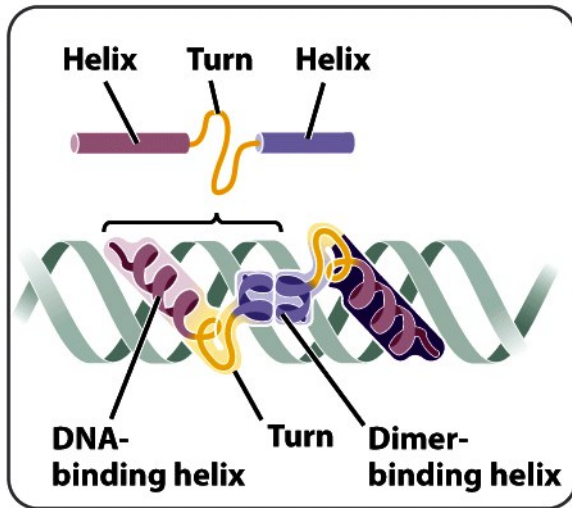
(b)



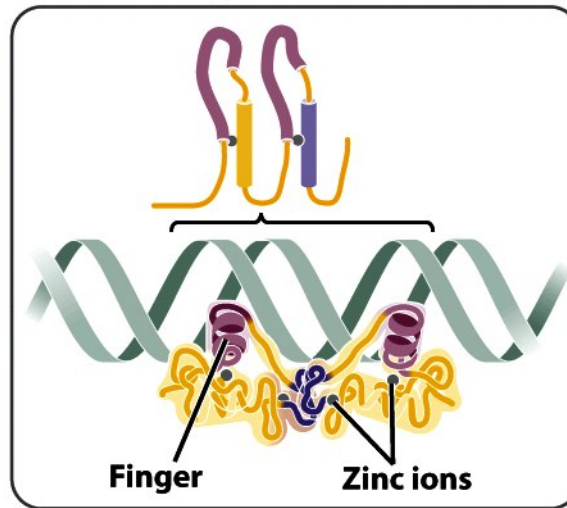
# Caja Homeótica (*homeobox*)



**(a) Helix-turn-helix**



**(b) Zinc fingers**



**(c) Leucine zipper**

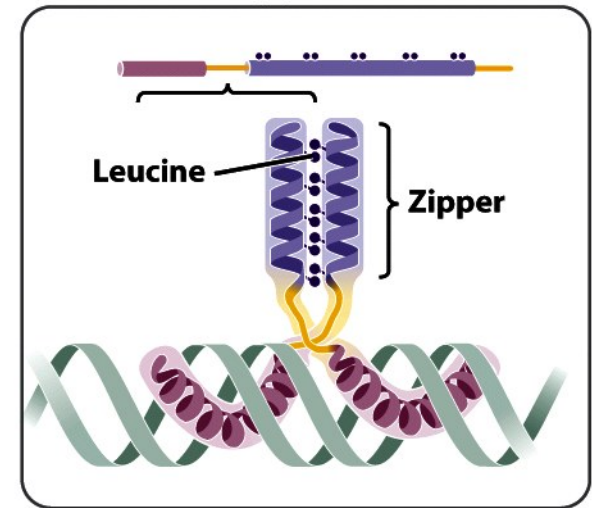


Figure 16-2  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company



**Resumiendo; hoy en Bricomanía para “fabricar” una mosca de la fruta, hemos seguido los siguientes pasos...**

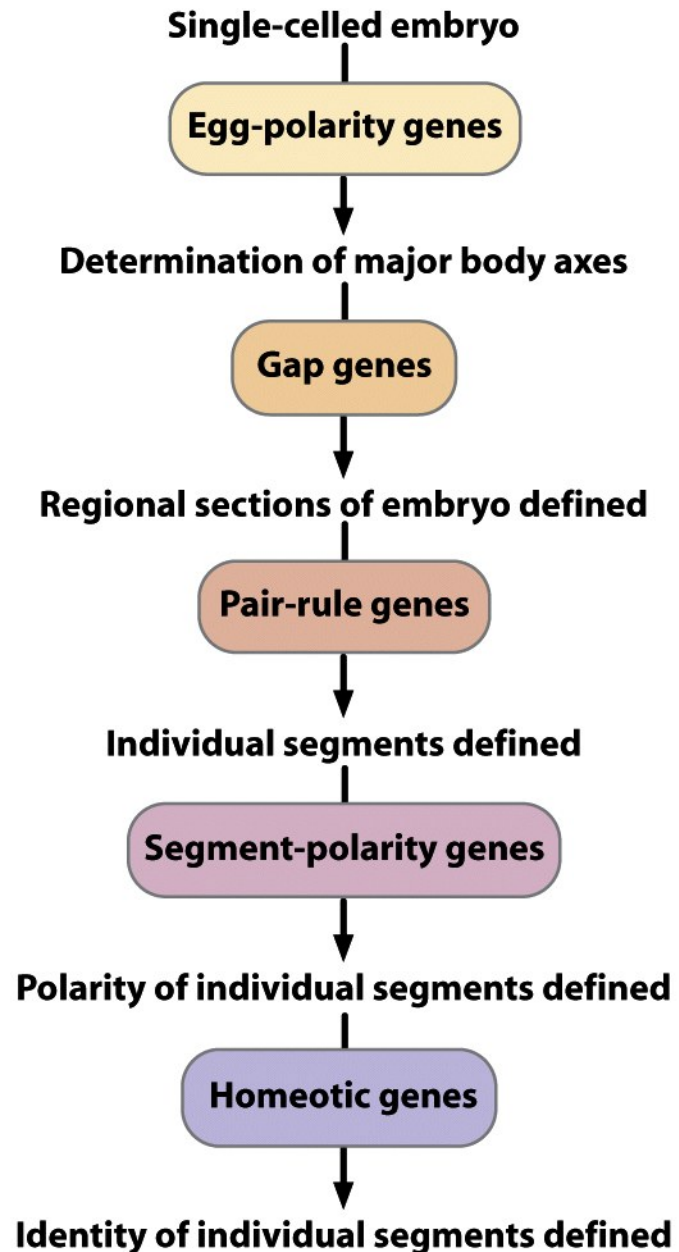
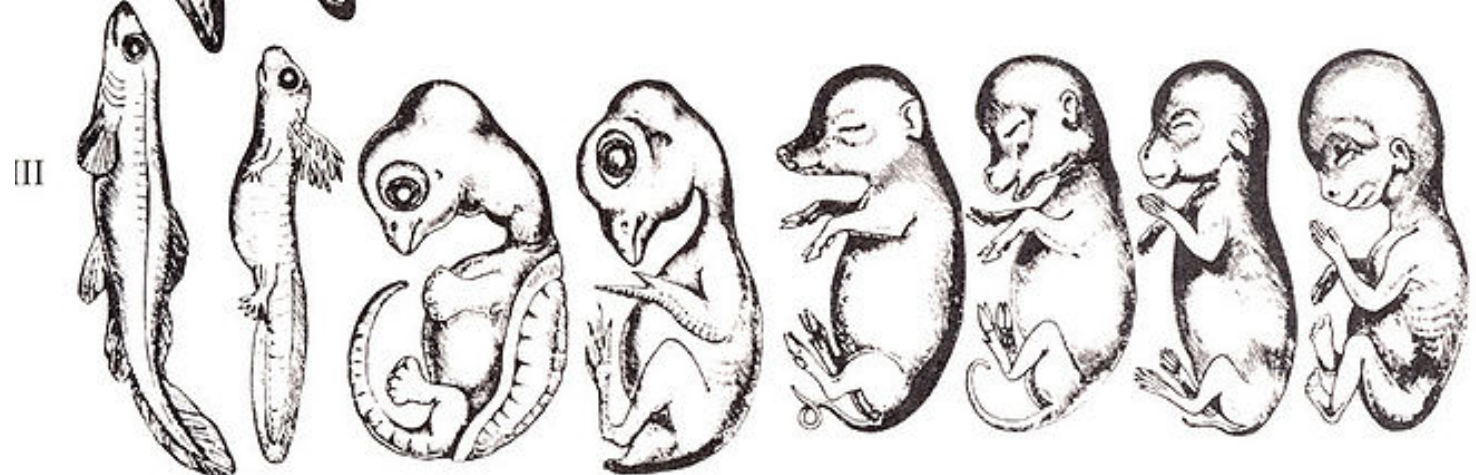
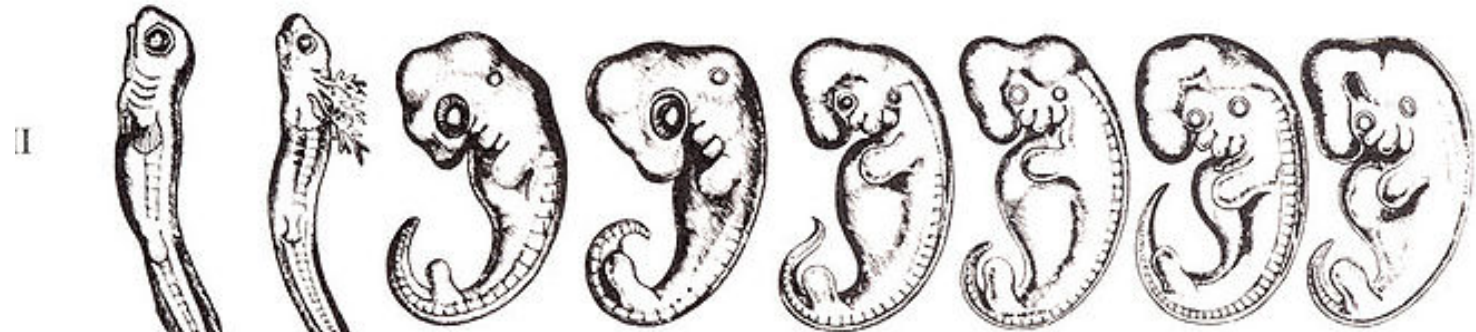
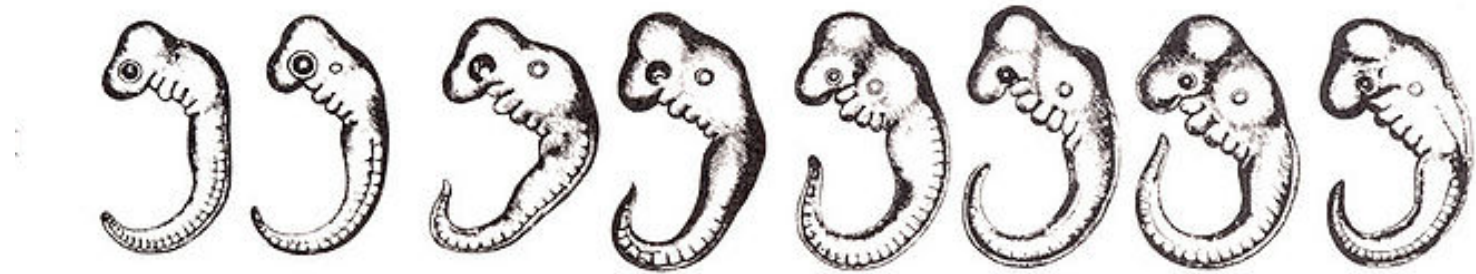


Figure 22-12  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company



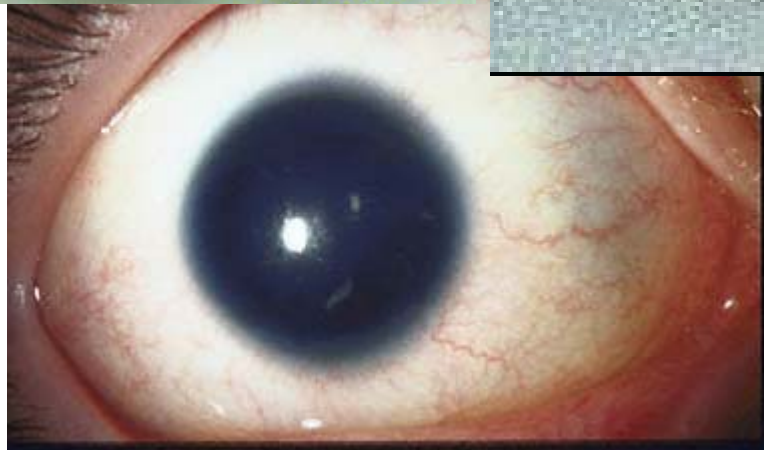
Fish Salamander Tortoise Chick Hog Calf Rabbit Human

# *Drosophila* vs Mamíferos

Gen *eyeless*



Gen *aniridia*



Gen *small eyes*

# Pinzones de Darwin

**CaM (Calmodulina):**  
interviene en procesos mediados por señales de Calcio y parece ser importante en muchos aspectos del desarrollo

Sobre-expresada en pinzones de pico largo y puntiagudo

Su **activación** modifica el patrón de crecimiento del pico en pinzones de pico corto y ancho

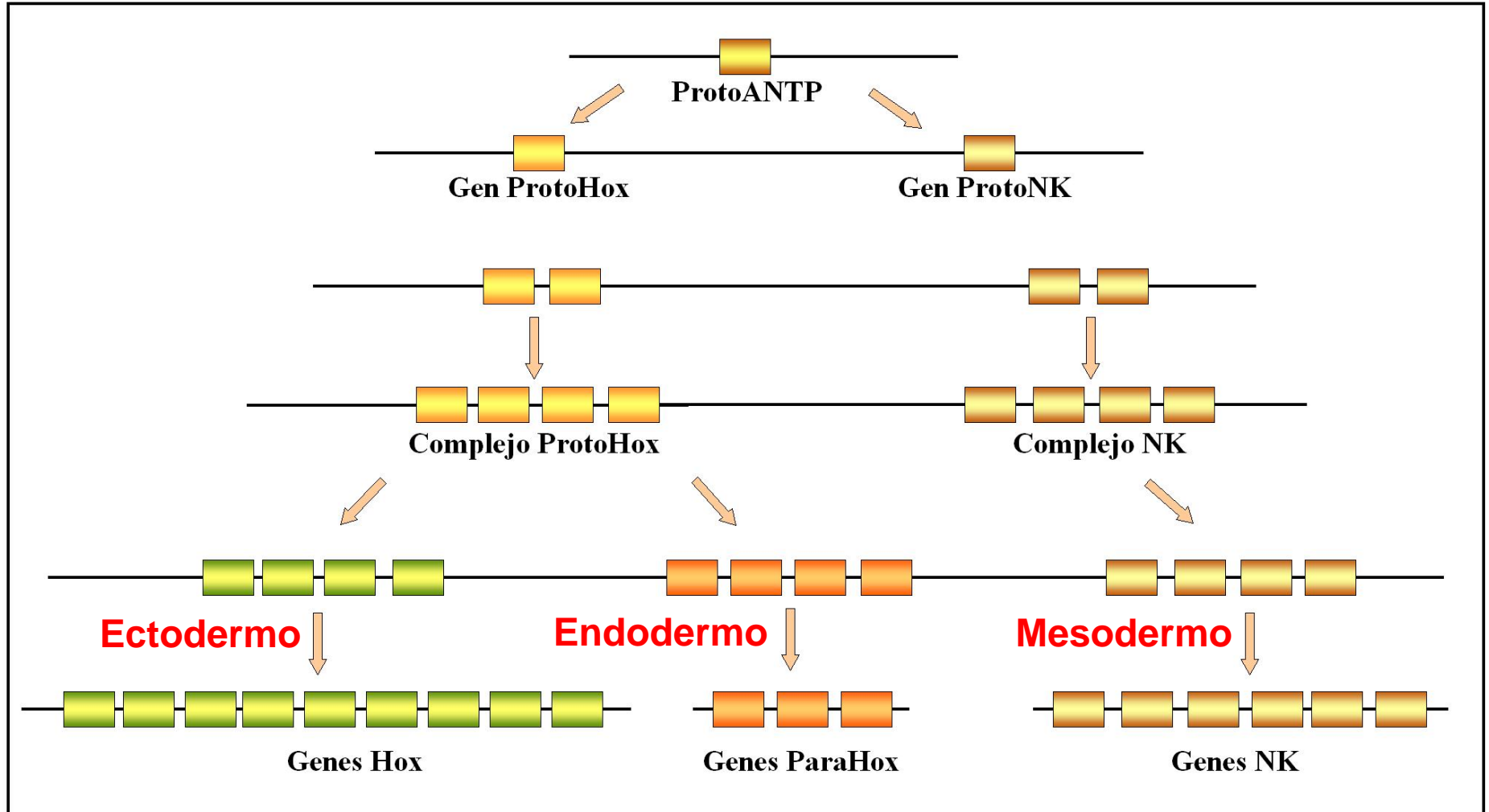




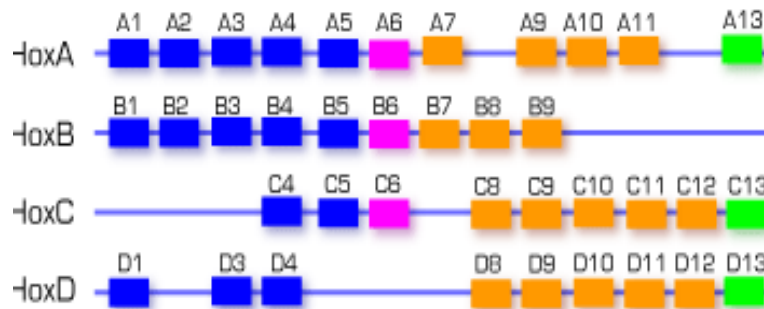
# Genes implicados en el desarrollo (Evo-Devo)

- Los **mismos genes** suelen determinar las vías de desarrollo en especies poco relacionadas.
- Un **pequeño grupo de genes** participa en los procesos básicos del desarrollo.
- Cambios morfológicos significativos pueden ser debidos a **cambios en la expresión** de un solo gen.

# EVOLUCION de los Genes Homeoóticos



# Complejo de Genes Hox



# DESARROLLO FLORAL

1º verticilo: sépalos

2º verticilo: pétalos

3º verticilo: estambres

4º verticilo: carpelos

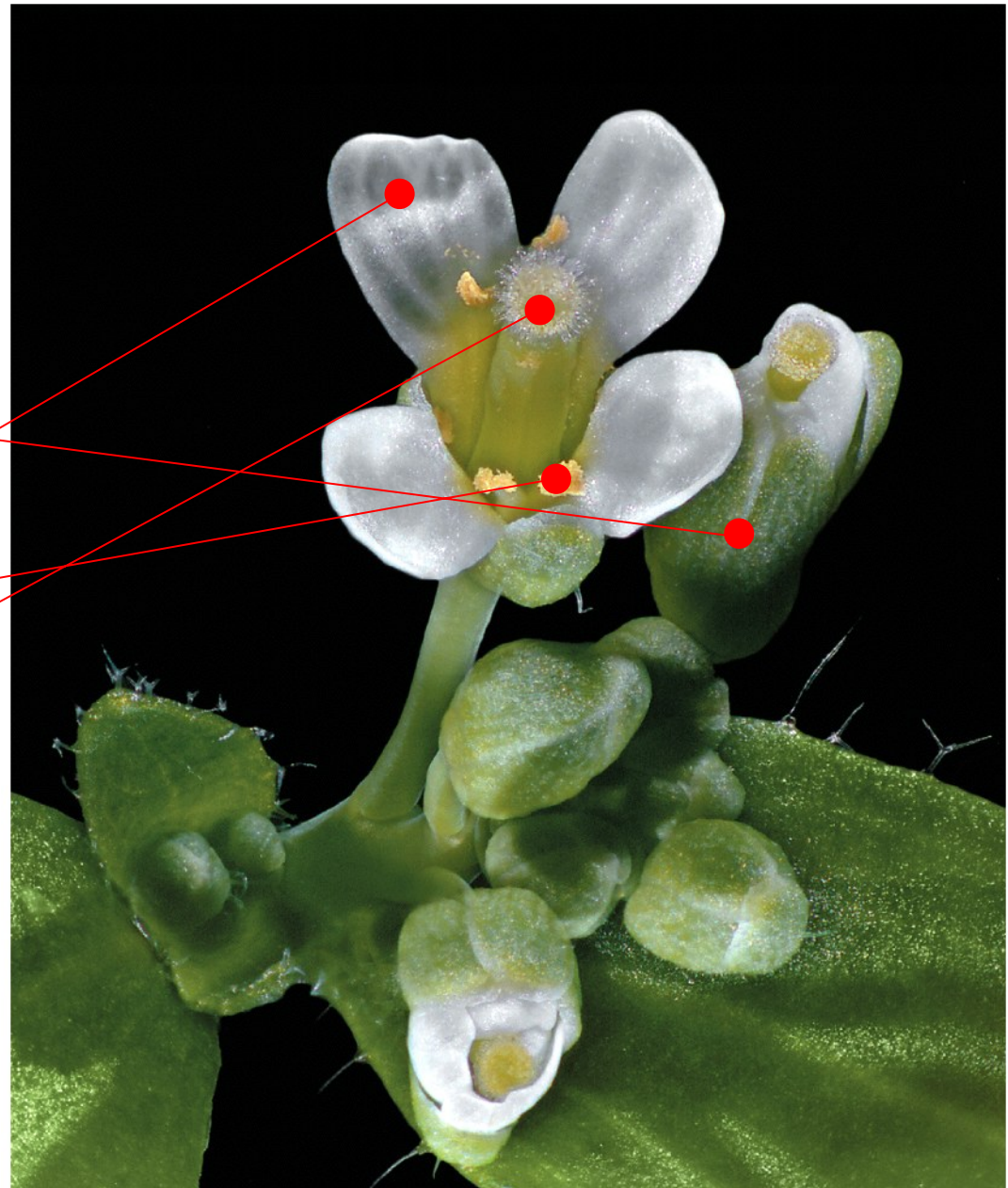
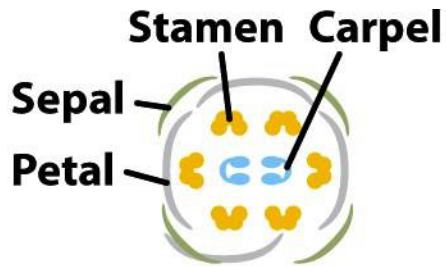


Figure 22-13  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company

# FENOTIPO NORMAL



Whorl 1: Sepals  
Whorl 2: Petals  
Whorl 3: Stamens  
Whorl 4: Carpels

## MUTANTE A



Whorl 1: Carpels  
Whorl 2: Stamens  
Whorl 3: Stamens  
Whorl 4: Carpels

## MUTANTE B



Whorl 1: Sepals  
Whorl 2: Sepals  
Whorl 3: Carpels  
Whorl 4: Carpels

## MUTANTE C



Whorl 1: Sepals  
Whorl 2: Petals  
Whorl 3: Petals  
Whorl 4: Sepals

### GENES A:

- Solos intervienen en la diferenciación del 1º verticilo en sépalos.
- Con genes B diferencian el 2º verticilo en pétalos.

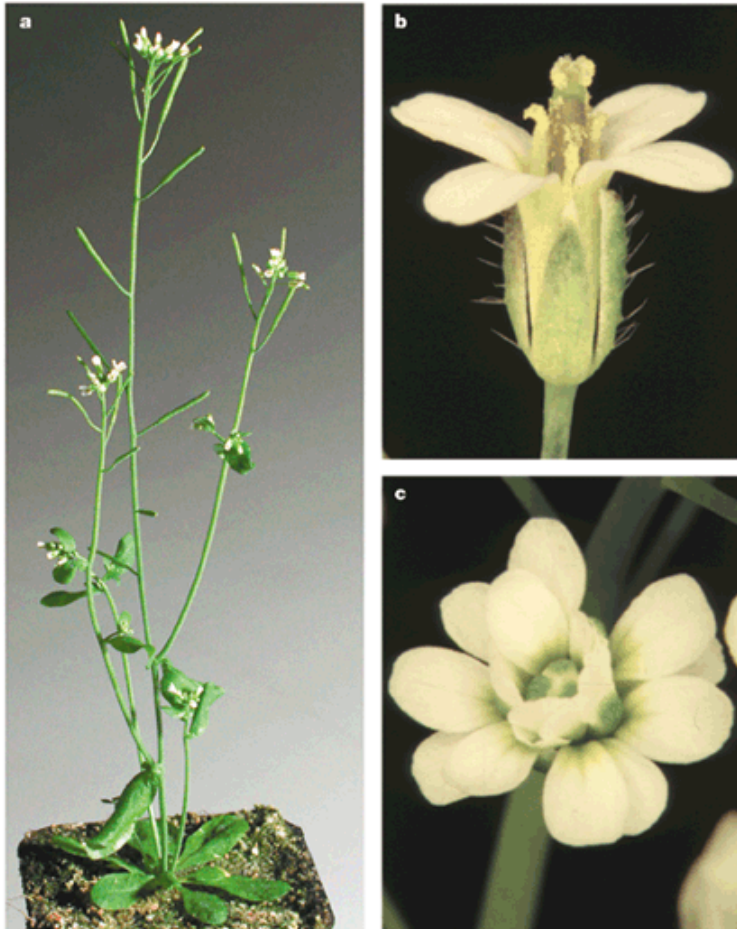
### GENES B:

- Junto con los genes C inducen la formación de estambres en el 3º verticilo.

### GENES C:

- Solos diferencian el 4º verticilo hacia carpelos.

# Mutantes de *Arabidopsis*



**Gene expression**

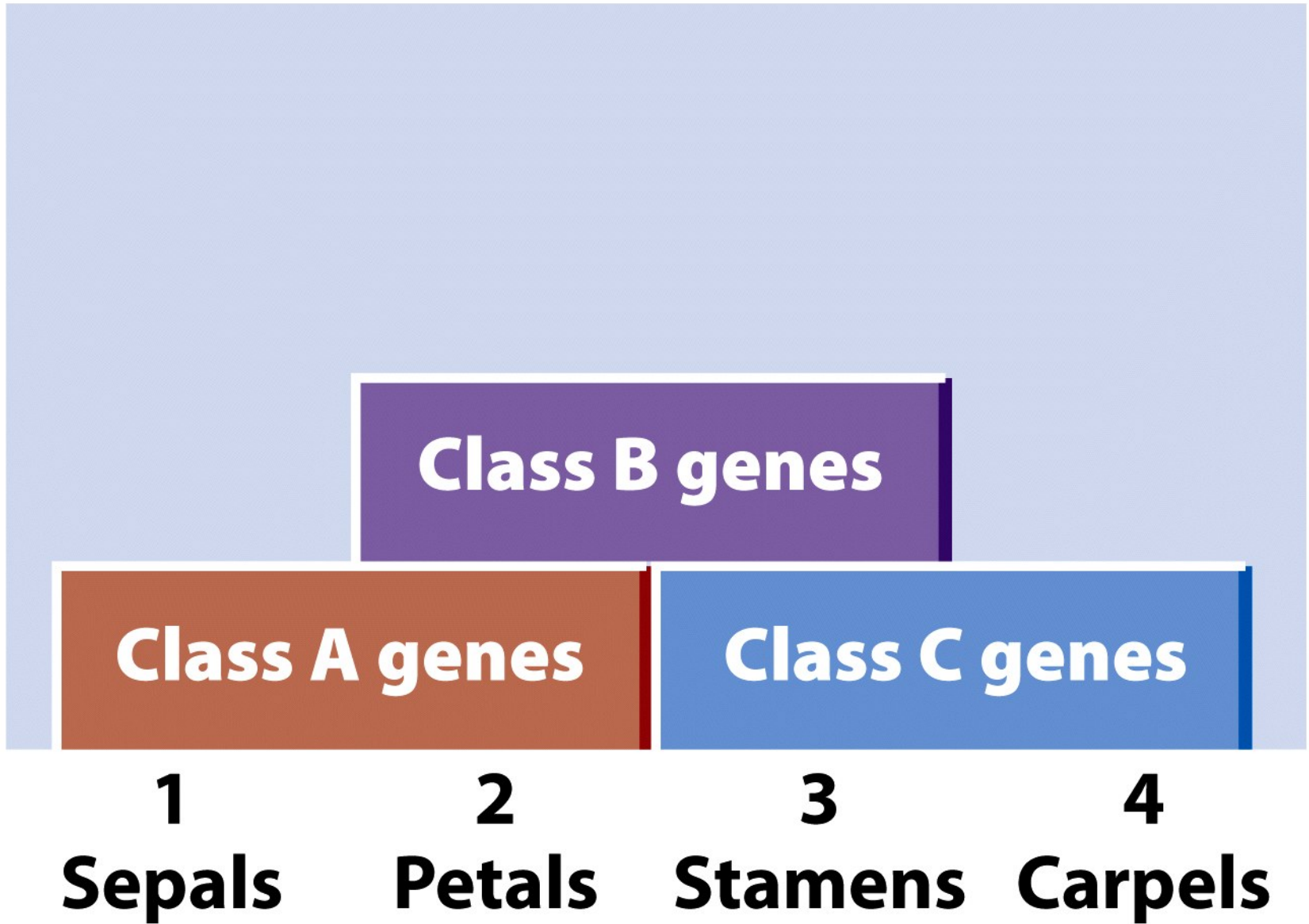


Figure 22-15  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company

# Genes desarrollo floral

- **Genes A:**

APETALA1 Y APETALA2

- **Genes B:**

APETALA3 Y PISTILLATA

- **Genes C:**

AGAMOUS

Genes con cajas  
**MADS** que  
funcionan como  
factores de  
transcripción  
afectando la  
expresión de otros  
genes

Función similar a  
los **genes**  
**homeóticos**  
animales



# Variabilidad en *Brassica*



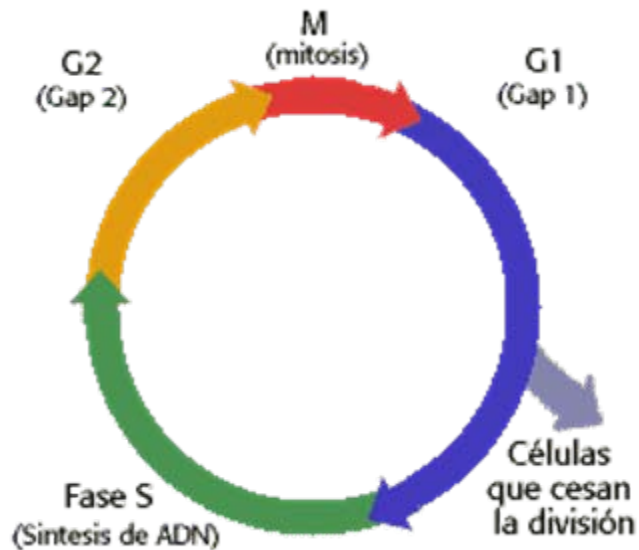
# *Brassica oleracea*

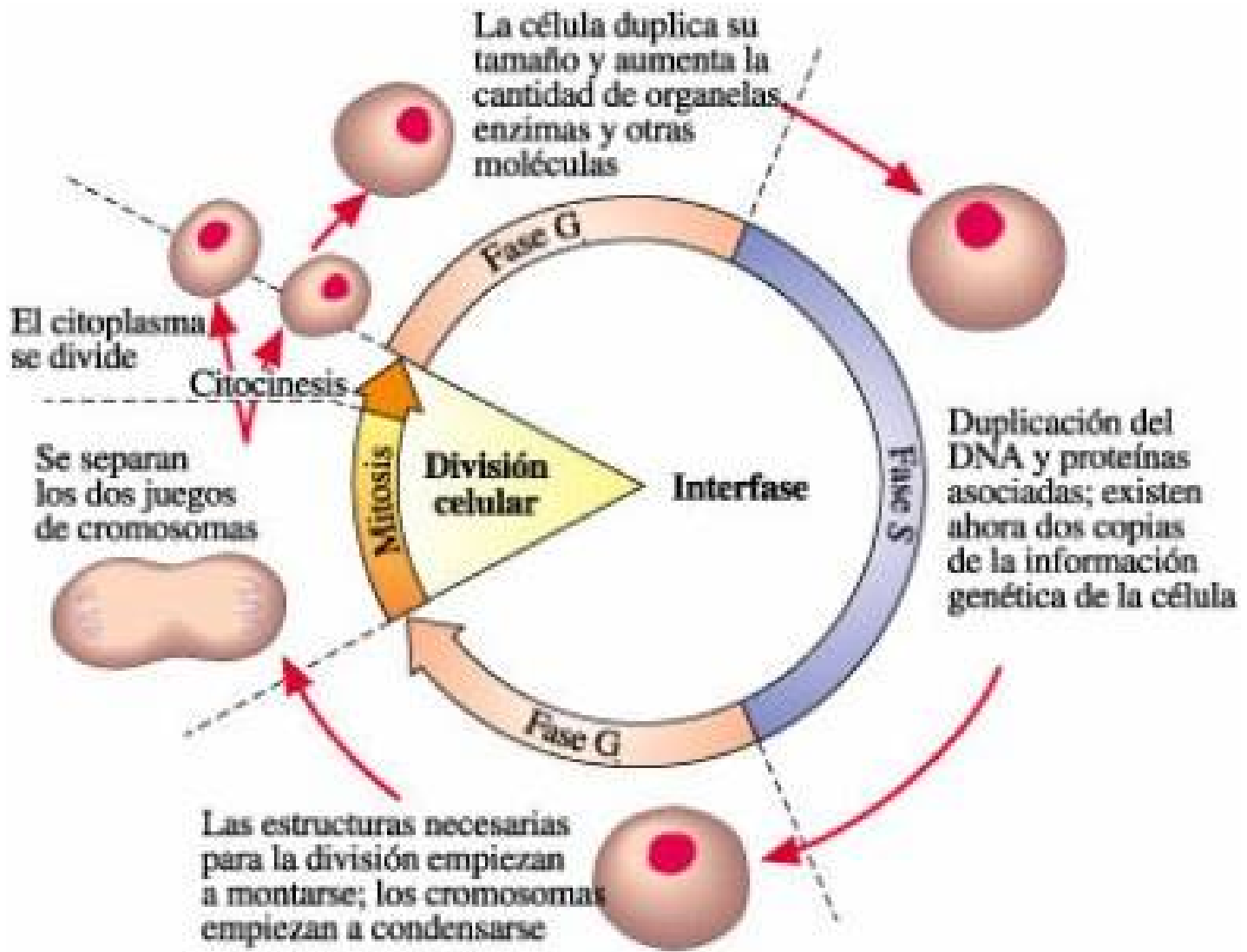


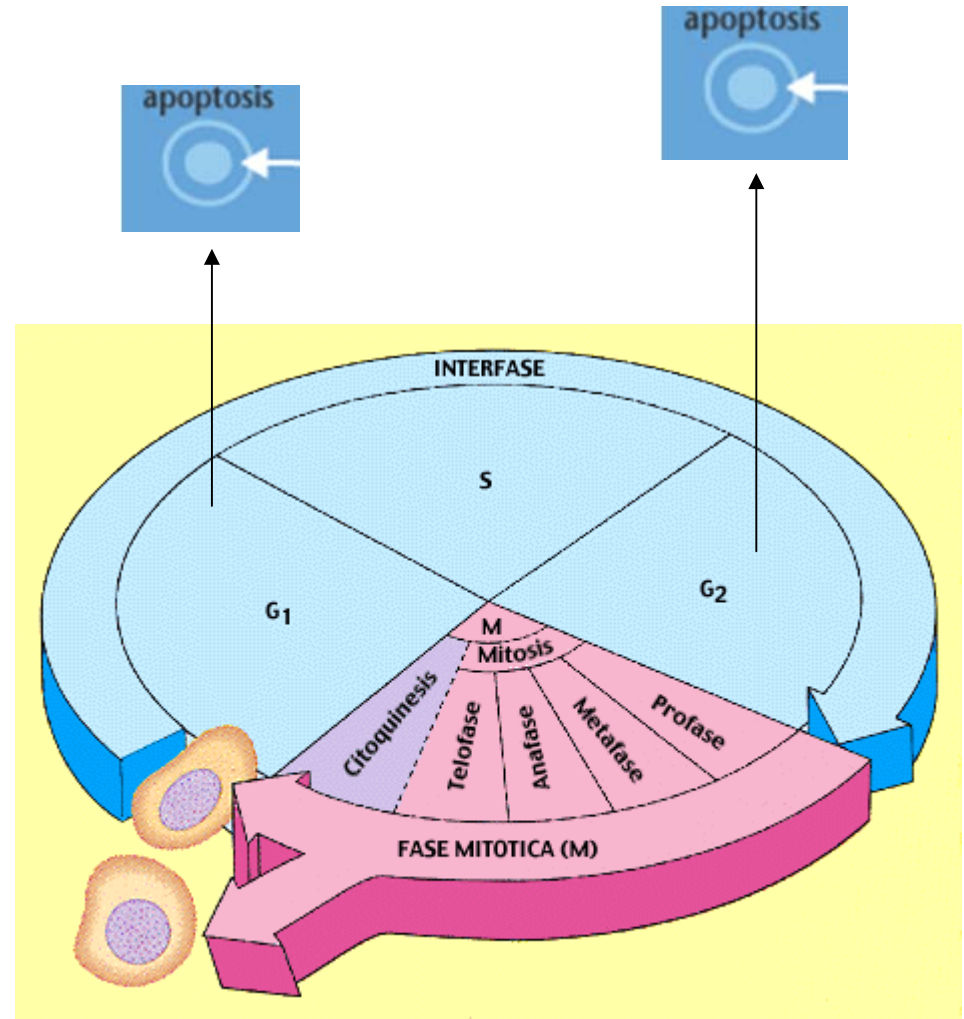
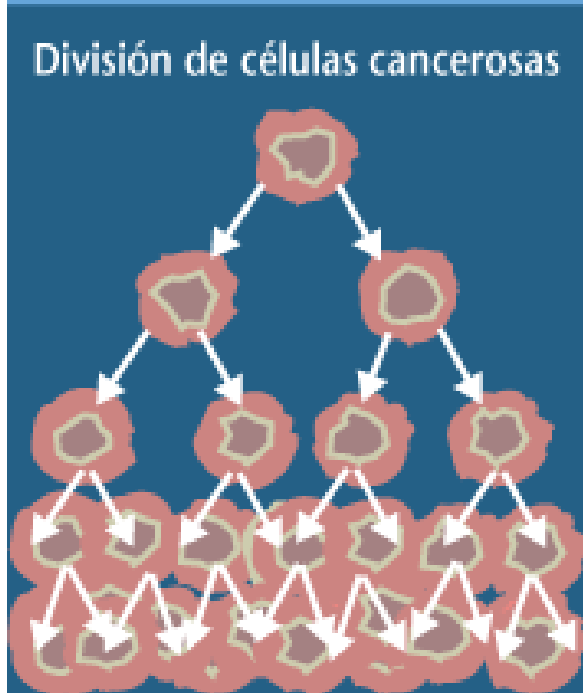
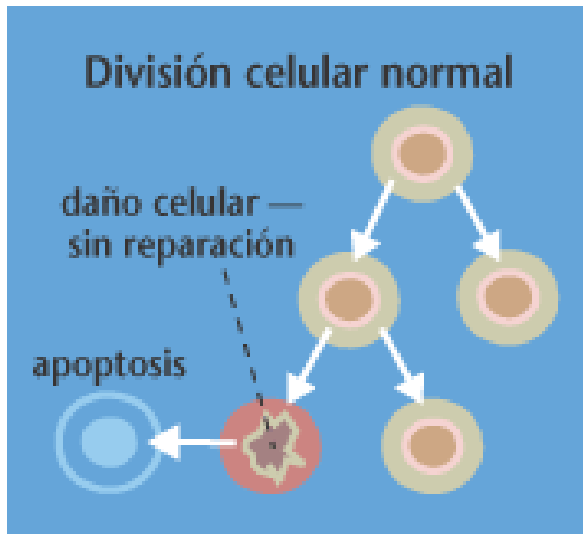
# Variabilidad en *Brassica*

- *Brassica oleracea* Grupo Acephala - Col verde y berza
- *Brassica oleracea* Grupo Alboglabra - Kai-lan (brócoli Chino)
- *Brassica oleracea* Grupo Botrytis - Coliflor (y Romanescu)
- *Brassica oleracea* Grupo Capitata - Repollo
- *Brassica oleracea* Grupo Gemmifera - Col de Bruselass
- *Brassica oleracea* Grupo Gongylodes - Colirrábano
- *Brassica oleracea* Grupo Italica - Brócoli

# Ciclo Celular y Cáncer







**Señales de la propia célula, tejido circundante o sistema inmunitario**

# Balance entre crecimiento y muerte

## PROTOONCOGENES

Genes que promueven el crecimiento celular y la división

+

Fases del Ciclo en las que existe División/Proliferación

## GENES SUPRESORES DE TUMORES

Regulan el Ciclo Celular inhibiendo la proliferación excesiva (Guardianes y Cuidadores)

+

Fases del Ciclo en las que no existe División/Proliferación o existe alguna señal que frena el crecimiento (daños en el ADN)

# Oncogenes

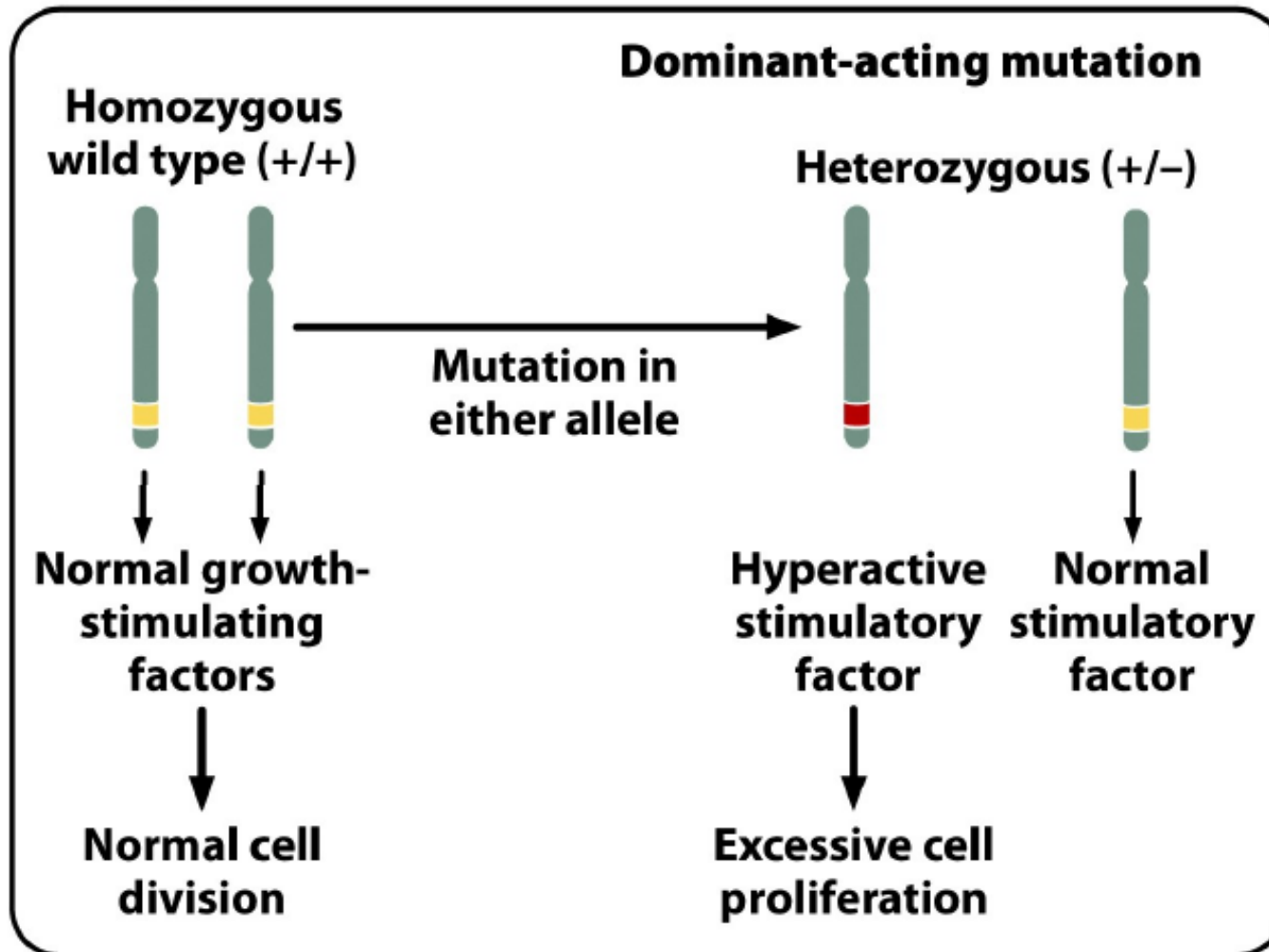


Figure 23-5a  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company



## PROTOONCOGENES

Genes que promueven el crecimiento celular y la división



+

Fases del Ciclo en las que existe División/Proliferación

+++++



## *Mutaciones de Ganancia de Función*

Ocurrencia de **mutaciones puntuales** (Cáncer Esporádico)

**Translocaciones Cromosómicas**

**Telomerasa**

# Tumor-suppressor genes

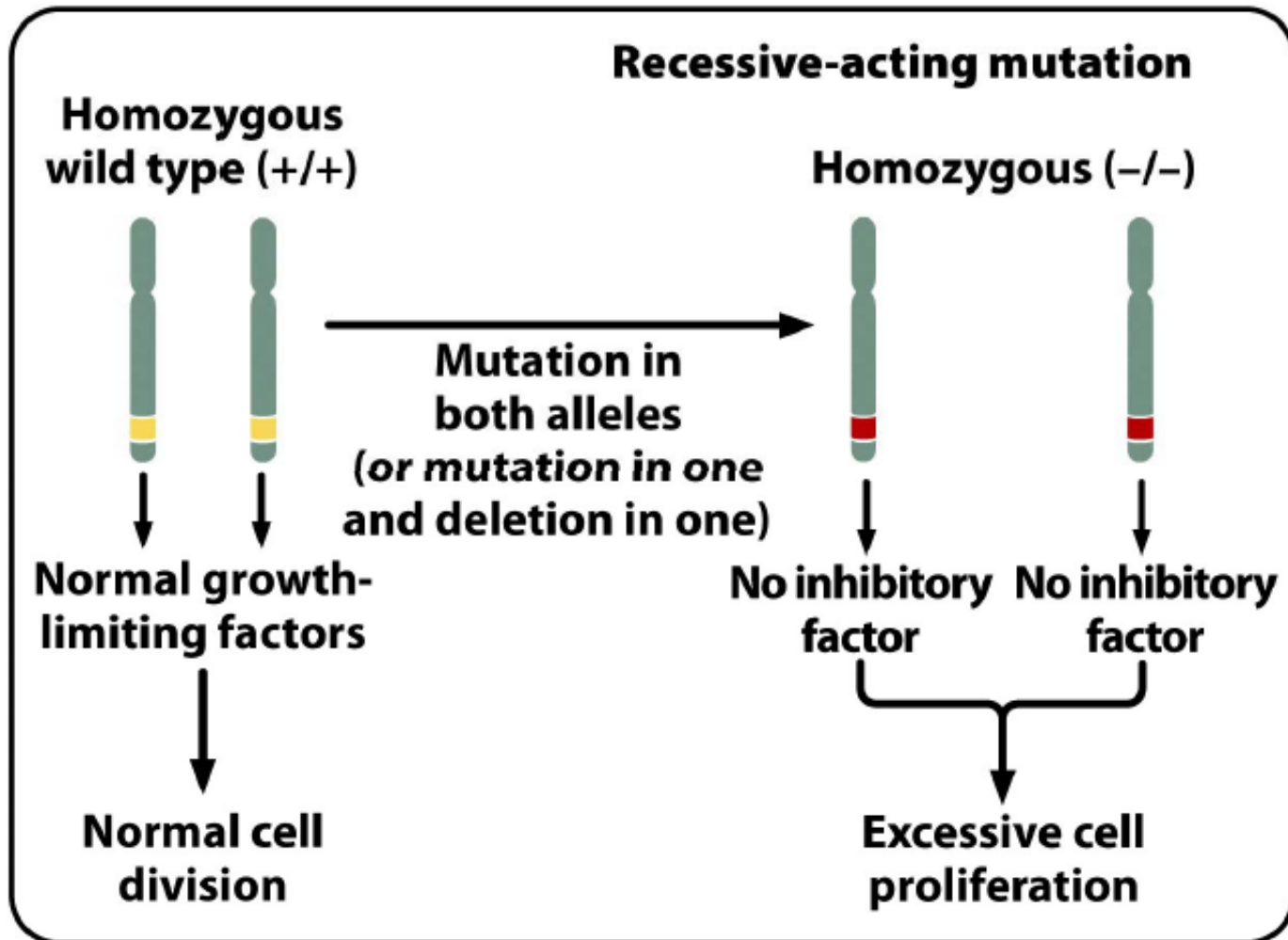
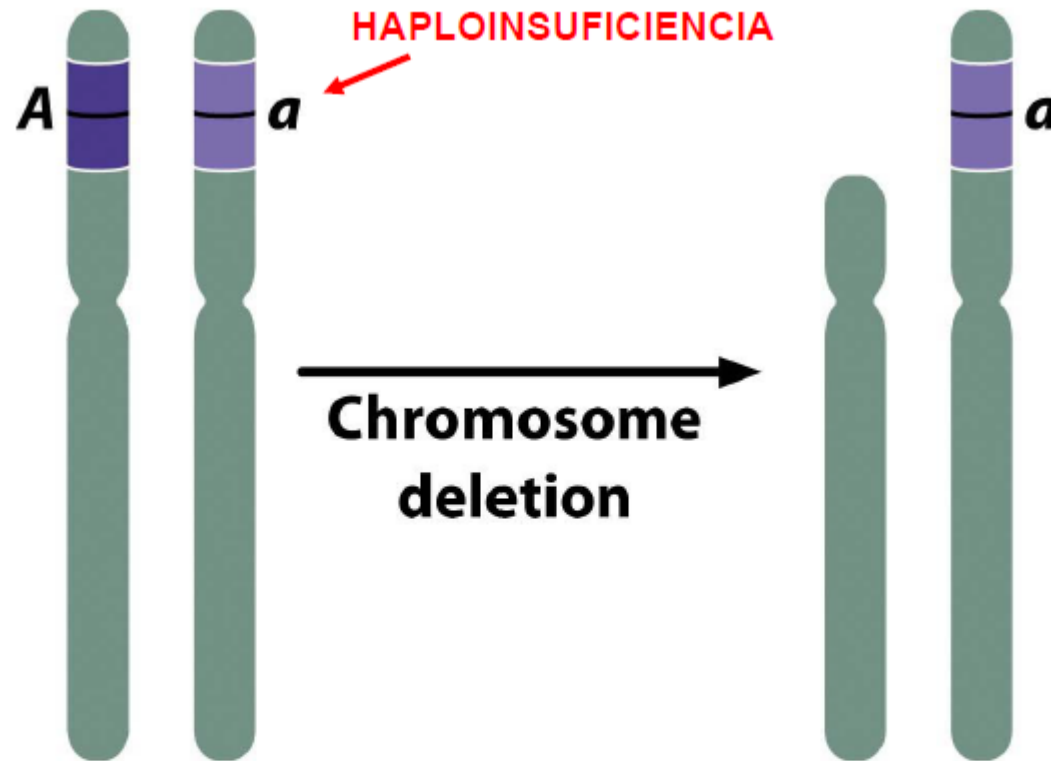


Figure 23-5b  
Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition  
© 2009 W. H. Freeman and Company



**Conclusion: People heterozygous for a tumor-suppressor gene are predisposed to cancer.**

## GENES SUPRESORES DE TUMORES

Regulan el Ciclo Celular inhibiendo la proliferación excesiva (Guardianes y Cuidadores)



+

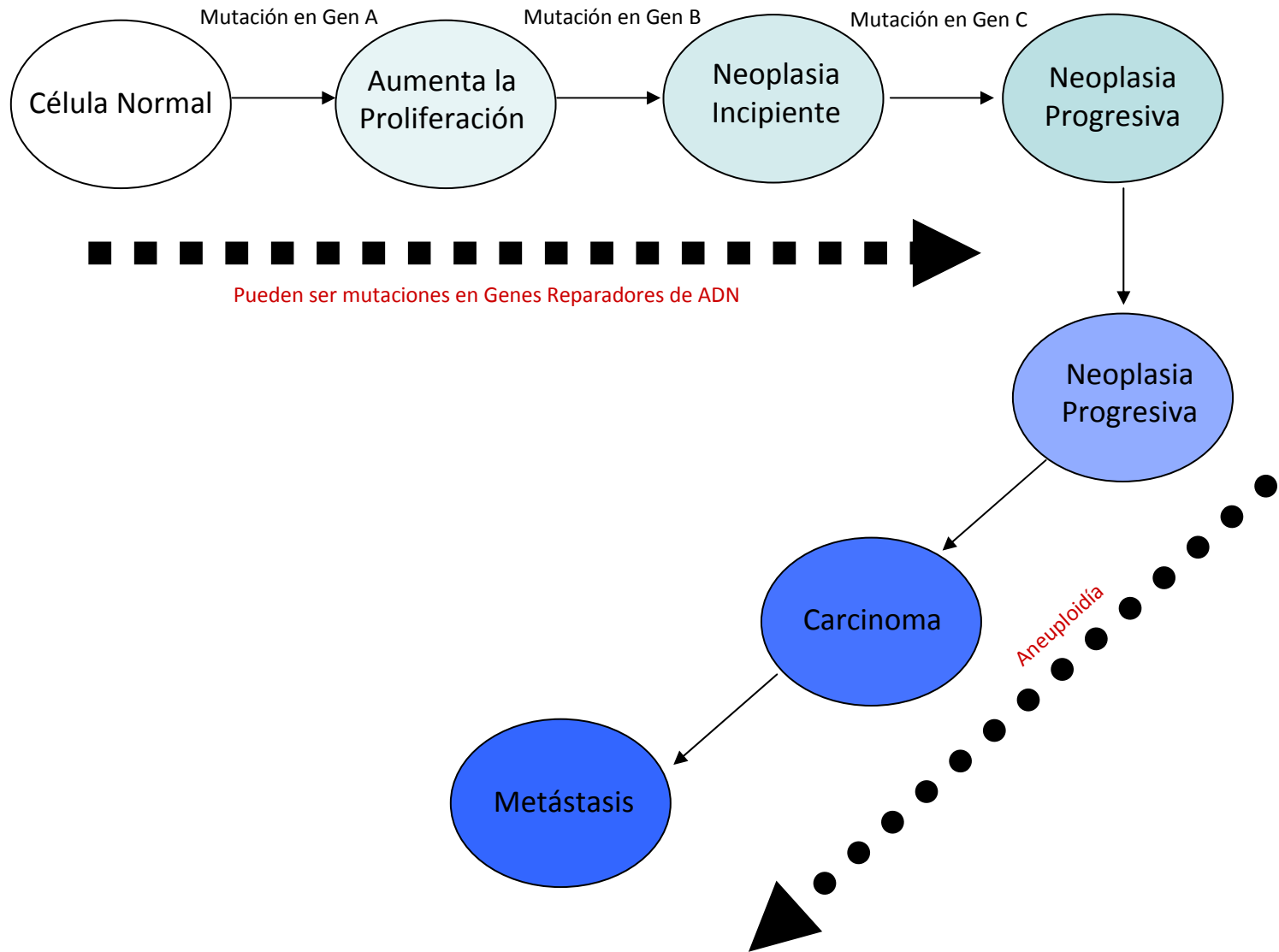
Fases del Ciclo en las que no existe División/Proliferación o existe alguna señal que frena el crecimiento (daños en el ADN)

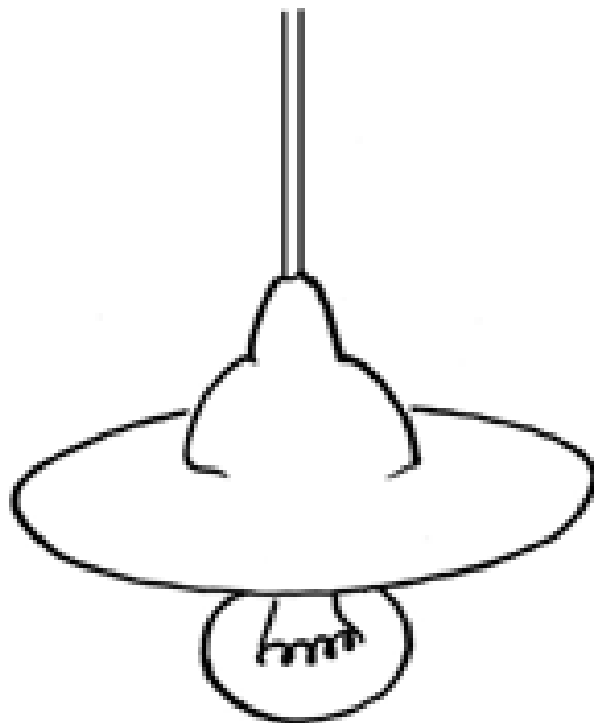


-

Pérdida de Función de **Genes Reguladores del Ciclo**

Acumulación indirecta de mutaciones por fallos en **Genes Reparadores del ADN**





DO YOU BELIEVE  
IN GENETIC  
PREDISPOSITION?

'B, \_\_\_\_\_

'B, \_\_\_\_\_

NOPE, JUST IN FATE.