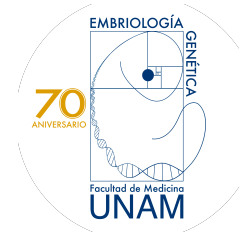




## EMBRIOLOGÍA HUMANA



### Práctica 3

## DESARROLLO Y ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE OJO

**Autores:** Dra. Fátima Ysusi Mendoza, Dra. Verónica Haydée Lugo Martínez, Dr. Andrés Urióstegui Rojas y Dr. Jesús Benítez Granados. **Revisores:** Dr. Andrés Urióstegui Rojas y Dr. Carlos Alfonso Larqué Velázquez

### MARCO TEÓRICO

La detección de los padecimientos oftálmicos al nacimiento, tiene una repercusión importante en el pronóstico visual de los pacientes, es por ello que aprender a explorar e identificar las alteraciones que ocurren durante los procesos del desarrollo es de suma importancia para la atención adecuada del recién nacido (Hyvarinen L. 1994; Magrann I. 1992). Dado que en México la aplicación del tamizaje oftálmico, a las 4 semanas de vida, es obligatorio (Juárez Echenique JC, 2015; Diario Oficial de la Federación, 2013); conocer los procesos del desarrollo del ojo adquiere una relevancia significativa para la práctica médica.

El primer indicio que podemos observar del desarrollo ocular en el humano, ocurre el día 22 posterior a la fecundación, con la aparición de un **surco óptico** en la región lateral del **prosencefalo**. Hacia el día 24, los surcos se transforman en dos evaginaciones localizadas a ambos lados del **diencéfalo**, denominadas **vesículas ópticas**. Las vesículas ópticas protruyen y hacen contacto directo con el ectodermo superficial de la cara lateral del embrión, lo que induce un engrosamiento ectodérmico denominado **placoda del cristalino**. Posteriormente esta placoda se invagina para dar origen a la vesícula del cristalino. En el día 28, la vesícula óptica se invagina y forma la **copa óptica** de doble pared, cuya pared interna, más tarde dará origen a la **retina neural** en tanto que la pared externa, originará al **epitelio pigmentario de la retina**. Simultáneamente la copa óptica presenta una hendidura a lo largo de su parte inferior conocida como la **fisura coroidea o hendidura embrionaria** por donde se da una invasión de vasos sanguíneos (**sistema vascular hialoideo**) que irrigarán las estructuras anteriores del ojo durante su proceso de formación. En el día 33, la placoda del cristalino, que ha continuado invaginándose, se desprende del ectodermo superficial y se transforma en la **vesícula del cristalino** para posteriormente llevar a cabo la diferenciación de las células y los tejidos que lo componen (García-Montalvo I.A. *et al.*, 2013).

Al final de la sexta semana inicia el desarrollo de la **córnea**, caracterizado por un nuevo engrosamiento del ectodermo superficial inducido por la vesícula del cristalino. Posteriormente en la octava semana, se presentan dos oleadas de células

mesenquimatosas provenientes de la cresta neural, estas oleadas junto con eventos de edema y deshidratación de la córnea, darán origen a las cinco capas histológicas características de la córnea madura. Asimismo, durante la sexta y séptima semana se formarán la **coroides** y la **esclera** del ojo a partir de la diferenciación del depósito de tejido mesenquimatoso, proveniente de las células de la cresta neural, que circunda a la capa externa de la copa óptica. La octava semana de desarrollo, se caracteriza porque el mesénquima que se encuentra entre la córnea y el cristalino se reorganiza en una nueva capa conocida como la **membrana pupilar**, la cual se ancla en los bordes de la copa óptica. Con la aparición de la membrana pupilar se forma la **cámara anterior** del ojo y como resultado de la vacuolización del mesénquima posterior aparece la **cámara posterior**.

A finales del tercer mes de desarrollo, los bordes de la copa óptica se elongan sobre la membrana pupilar invadiendo el espacio entre las cámaras anterior y posterior con lo que se forma el iris. La regresión de la membrana pupilar origina la pupila entre el sexto y octavo mes de gestación.

A la par de la formación del iris, en la circunferencia posterior de éste, se acumulan células mesenquimatosas que darán origen a los haces de los músculos esfínter y dilatador de la pupila, los cuales derivan de células mesenquimatosas derivadas de la cresta neural craneal. Justo por detrás de esta inserción, la copa óptica se pliega para formar el cuerpo ciliar. Es importante recordar que el iris y el cuerpo ciliar derivan de los labios externos o porción ciega de la copa óptica.

En la sexta semana, el ectodermo superficial, vuelve a cubrir a la córnea en formación. En esta ocasión con dos placas, una superior que crece cefálico-caudal y otra inferior con crecimiento caudal-cefálico que resulta en su fusión en la octava semana. Los párpados permanecerán fusionados hasta el séptimo mes de gestación. Mientras permanecen fusionados se genera una cavidad entre la pared posterior del párpado y la córnea, conocido como saco lagrimal. En el borde superolateral del párpado se forma la glándula lagrimal, cuyo desarrollo se completará alrededor de la 6ta semana de vida postnatal, a partir de la cual comienza a producir las lágrimas.

La alteración de cualquiera de los procesos implicados en el desarrollo temprano del ojo, descritos anteriormente, puede resultar en malformaciones y anomalías severas como por ejemplo la **microftalmía**, la **anoftalmía** y el **coloboma (complejo MAC)**, etc. Dichas alteraciones están relacionadas con la interacción de genes tales como *PAX-6*, considerado el gen maestro del desarrollo ocular, así como de genes que se expresan durante los primeros estadios del desarrollo (interacción vesícula óptica y vesícula del cristalino) por ejemplo: *RAX*, *SOX-2* y *OTX-2* (García-Montalvo I.A. *et al.*, 2013). Un ejemplo concreto de estas alteraciones se da cuando existe una falla del cierre de la fisura coroidea, lo cual origina un **coloboma** que puede involucrar al iris, la retina, la coroides y al nervio óptico. Aunque en la mayoría de los casos, la causa de estas malformaciones es desconocida, se han reconocido diversos factores ambientales y genéticos involucrados. La etiología de las malformaciones y anomalías oculares es compleja e incluye **factores ambientales** y **genéticos**. Las causas ambientales pueden corresponder a factores potencialmente teratógenos como agentes químicos, biológicos o físicos, que interrumpen el desarrollo ocular normal.



## OBJETIVOS

- Identificar las etapas tempranas del desarrollo del ojo.
- Relacionar las alteraciones congénitas con el desarrollo y formación de las estructuras del ojo.

## ACTIVIDADES

En cada apartado sigue las instrucciones que se presentan, realiza las actividades y contesta lo que se te pide.

---

### ACTIVIDAD 1

#### a) OBSERVA LOS VIDEOS

Con el objetivo de recordar las estructuras que conforman el ojo humano adulto y su funcionamiento, para después poder estudiar el desarrollo embrionario, observa en orden los siguientes videos:

- “Conoce tu visión” <https://www.youtube.com/watch?v=psXBF1YIJU>
- “Desarrollo embrionario del ojo y patologías”. Elaborado por la instructora del Departamento de Embriología y Genética Paulina Nundehui Cortés López y los estudiantes de medicina Juan Vallardy e Isabel Caixba.
- <https://www.youtube.com/watch?v=HYIsaax757Q>
- 

#### b) IDENTIFICA LAS ESTRUCTURAS

La figura 1-A muestra una fotomicrografía de un corte histológico de ojo de ratón, identifica los tejidos y estructuras que se señalan con los números. La figura 1-B muestra una fotomicrografía electrónica de barrido de un embrión humano de 5 semanas, nombra las estructuras que se señalan con las flechas.

1. \_\_\_\_\_

6. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

7. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

8. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

9. \_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_

FIGURA 1-A

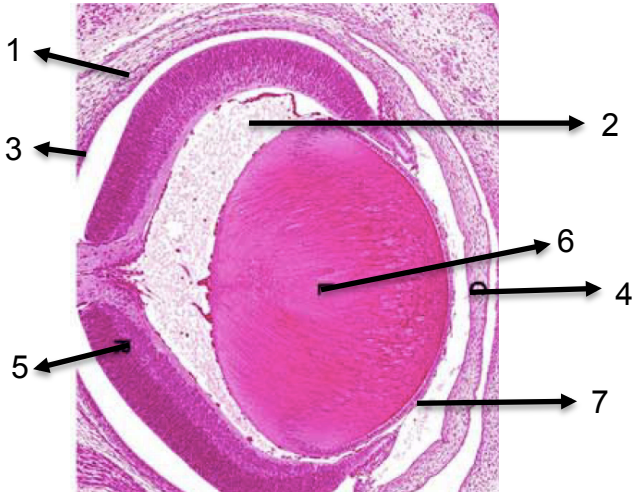
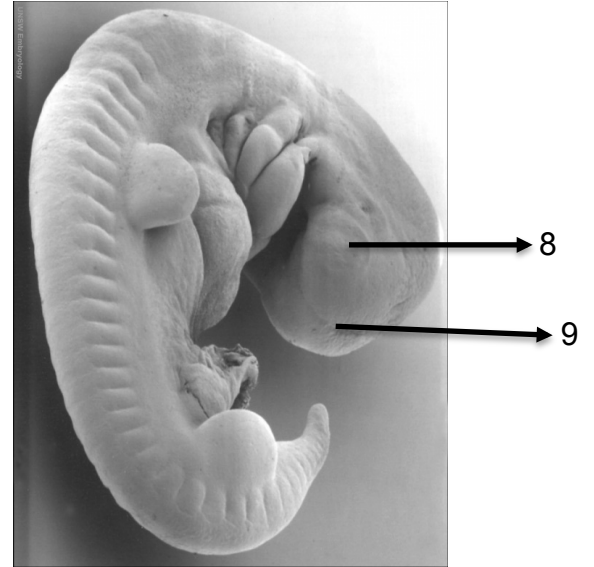


FIGURA 1-B

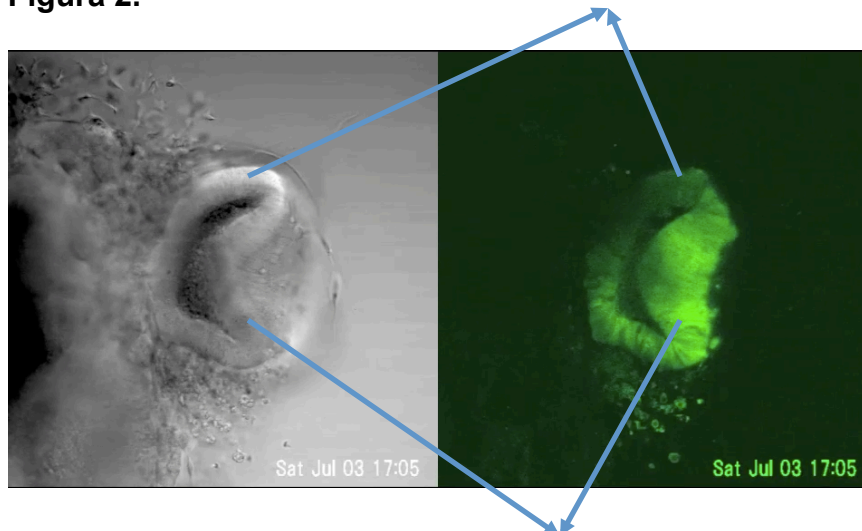


## ACTIVIDAD 2

Usando cultivos celulares *in vitro*, trabajos recientes de investigación han estudiado la morfogénesis temprana de la copa óptica, demostrando que existe una regulación intrínseca de organización de los tejidos que formarán las estructuras oculares (Eiraku M. *et al.*, 2011).

a) Observa el video de la formación *in vitro* de la copa óptica que encontrarás en este vínculo e identifica en la figura 2 las estructuras de la copa óptica que reconozcas.  
[https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1038%2Fnature09941/MediaObjects/41586\\_2011\\_BFnature09941\\_MOESM326\\_ESM.mov](https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1038%2Fnature09941/MediaObjects/41586_2011_BFnature09941_MOESM326_ESM.mov)

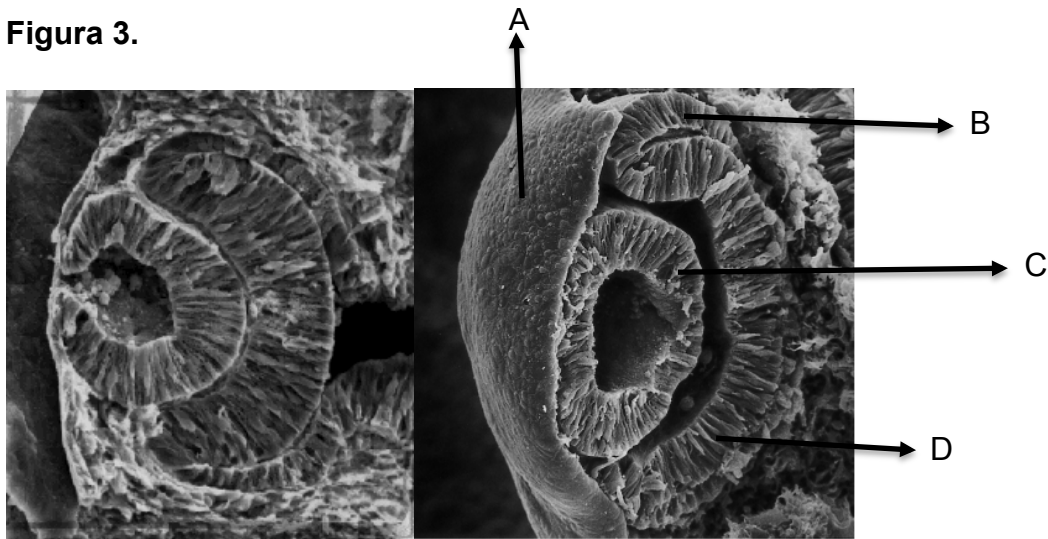
Figura 2.



b) Examina detenidamente las imágenes de la figura 3 e identifica las estructuras que se señalan, anota el origen embrionario de cada una:


- A. \_\_\_\_\_ ( ) Ectodermo superficial
- B. \_\_\_\_\_ ( ) Neuroectodermo
- C. \_\_\_\_\_ ( ) Cresta Neural (ectomesénquima)
- D. \_\_\_\_\_

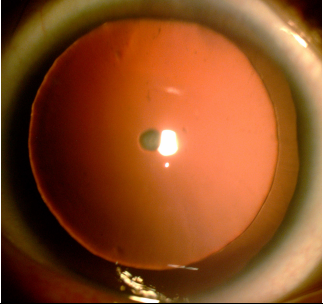

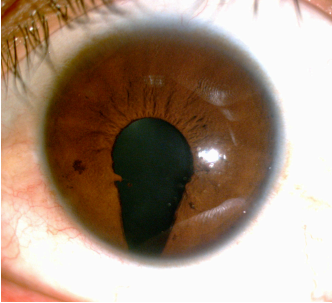

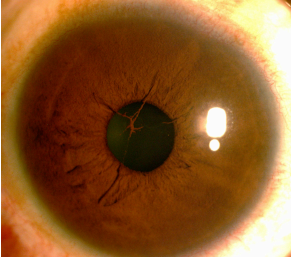
Figura 3.

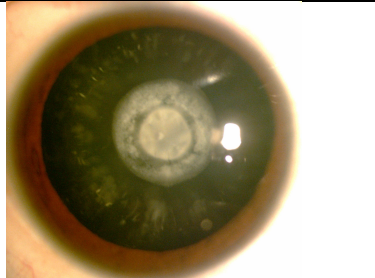


### ACTIVIDAD 3

a) Completa el siguiente cuadro con la información que se te pide.

PATOLOGÍA	IMAGEN	ETIOLOGÍA	INCIDENCIA EN MÉXICO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Anoftalmía*				

PATOLOGÍA	IMAGEN	ETIOLOGÍA	INCIDENCIA EN MÉXICO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Aniridia*				
Microftalmía**				
Coloboma*				
Glaucoma congénito primario*				
Membrana pupilar persistente*				

Catarata congénita*				
---------------------	---	--	--	--

\* Fotos clínicas cortesía del Dr. Andrés Urióstegui Rojas. Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana”, IAP.

\*\* <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2008/rmo084a.pdf>

## CONCLUSIÓN

### Importancia clínica de los procesos de formación del ojo.

Las patologías oculares congénitas constituyen un amplio grupo de alteraciones de la organogénesis del ojo que pueden originarse por la acción de agentes genéticos y/o ambientales durante el desarrollo embrionario. Estas anomalías ocupan uno de los primeros lugares como causa de discapacidad visual o ceguera en niños, contribuyendo de manera significativa a la morbilidad infantil. En la última década se ha generado un conocimiento importante, acerca de las causas genéticas (anexo) de diversas alteraciones del desarrollo ocular en el humano. Este conocimiento no sólo ha permitido una mejor comprensión de los procesos embriológicos que llevan al desarrollo de las estructuras visuales funcionales, sino que también ha impactado de manera directa en el diagnóstico, evaluación y asesoramiento genético de los afectados y sus familias (Ramos T. 2015; Graw J. 2010; García-Montalvo I.A. 2013).

## ANEXO

**Tabla 1.** Genes implicados en malformaciones oculares severas y sus fenotipos asociados

Gen	Locus (ubicación)	Fenotipo ocular humano
SOX2	3q26.3-q27	Anoftalmía/microftalmía
OTX2	14q22	Anoftalmía/microftalmía (displasia retiniana, malformaciones del nervio óptico)
RAX	18q21.3	Anoftalmía/microftalmía
CHX10	14q24.3	Microftalmía
FOXE3	1p32	Microftalmía, afaquia congénita primaria
GDF3	12p13	Microftalmía, coloboma
GDF6	8q22	Microftalmía, coloboma

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### Artículos

- Hyvarinen L. Assessment of visually impaired infants. *Ophthalmol Clin North Am* 1994; 7:219.

- Magrann I. Amblyopia: etiology, detection, and treatment. *Pediatr Rev* 1992; 13:7.
- Juárez-Echenique JC. Tamizado oftalmológico neonatal. *Acta Pediatr Mex* 2015;36:361-363.
- Diario Oficial de la Federación, viernes 25 de enero de 2013. Decreto por el cual se reforma el artículo 61 de la Ley General de Salud.
- García-Montalvo I. A. y Zenteno J.C. 2013. Bases genéticas de las malformaciones oculares congénitas severas. *Rev. Mex. Oftalmología*, 87(1):64-69.
- Ramos T., Scott D. y Ahmad S. 2015. An Update on Ocular Surface Epithelial Stem Cells: Cornea and Conjunctiva. *Stem Cells International*. Volume 2015:1-7. ID 601731.
- Eiraku M., Takata N., Ishibashi H., Kawada M., Sakakura E., Okuda S., Sekiguchi K., Adachi T., Sasai Y. 2011. Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. *Nature*, 472:51–56.
- Graw J. 2010. Organogenesis in Development. Ed. Peter Koopman. Volumen 90:1-408 Capítulo Eye Development.
- Van Cruchten S, Vrolyk V, Perron Lepage MF, Baudon M, Voute H, Schoofs S, Haruna J, Benoit-Biancamano MO, Ruot B, Allegaert K. Pre- and Postnatal Development of the Eye: A Species Comparison. *Birth Defects Res.* 2017 Nov 15;109(19):1540-1567. doi: 10.1002/bdr2.1100. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28941218.

### Sitios electrónicos

- Nature site Eiraku M., Takata N., Ishibashi H., Kawada M., Sakakura E., Okuda S., Sekiguchi K., Adachi T., Sasai Y. 2011. Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. *Nature*, 472:51–56.  
<https://www.nature.com/articles/nature09941>
- SyllabusMed, Fotomicrografías del desarrollo del ojo:  
[https://syllabus.med.unc.edu/courseware/embryo\\_images/unit-eye/eye\\_hms/eye011.htm](https://syllabus.med.unc.edu/courseware/embryo_images/unit-eye/eye_hms/eye011.htm)