

Testigo de la creación

La famosa y misteriosa Venus de Willendorf es una figurilla de casi once centímetros de altura tallada hace 30.000 años. Representa a una mujer de anchas caderas y grandes senos y fue descubierta en 1908 en la localidad de Willendorf, en el valle de Wachau, en Austria. Probablemente sea la representación más antigua de una mujer encinta. (Museo de Viena).





Dr. Martín Rotella

Especialista en Ginecología Obstetricia,
Endocrinología Ginecológica y Reproducción

Artículo revisado por el Dr. Felipe Vilella, Ph. D.

La vida y por ende su origen sigue siendo en parte un gran misterio; por más que sea algo natural y biológico no basta solo con querer tener un hijo. Por el contrario, si empezamos a estudiar y evaluar cada etapa encontramos un proceso altamente sofisticado y complejo.

En esta historia, “UNO más UNO es UNO”.

Como ya se explicó en el primer volumen de nuestra colección, la vida parte de dos mitades complementarias: el ovocito y el espermatozoide. La unión de ambos en un proceso muy delicado que, como el armado de las piezas de un rompecabezas, debe encajar perfectamente, fusionándose con el fin común de dar origen al cigoto, esa nueva célula única de la cual surgirá la continuidad de la vida. El cigoto es la evidencia de la fertilización del ovocito.

Y es la prueba viviente de que esa unión perfecta logró su objetivo. Ahora deberá dividirse repetidamente en células hijas llamadas blastó-

meros, una estructura más compleja, conformada por múltiples células, que llegando al quinto día recibirá el nombre de blastocito. Este pre embrión u embrión ya diferenció algunas de sus células que darán origen a diferentes estructuras: por un lado, el macizo celular interno –llamado embrioblasto–, el cual dará origen al embrión; por el otro, una delgadísima capa de células periféricas envolventes –el trofoblasto– que formarán la futura placenta. Si el embrión logra implantarse en el endometrio podrá seguir creciendo, duplicando su número de células, diferenciándolas en nuevos órganos y sistemas, adquiriendo capacidades y destrezas que le permitirán a este nuevo ser nacer, vivir y reproducirse.

Todo parece simple, el ovocito tiene que ser fertilizado por un espermatozoide, pero no es tan simple, es un proceso altamente complejo llamado fecundación.

En condiciones fisiológicas, en cada ciclo fértil, la mujer libera un ovocito maduro, el cual está detenido en metafase II de la segunda división Meiótica (MII), el ovocito es captado por las trompas de Falopio y luego trasladado por ellas hasta su encuentro con los espermatozoides en la región ampular¹.

A su vez, millones de espermatozoides son depositados en el aparato reproductor femenino con cada eyaculación. Al despojarse del plasma seminal cambian su movilidad y comienza una larga travesía a través del oviducto hasta su encuentro con el ovocito. En este camino el zoote debe ascender por el cuello uterino con la ayuda del moco cervical y luego continuar su camino por el útero en busca de un esfínter muscular que comunica el útero con las trompas, el llamado ostium tubario, al cual debe atravesar para continuar por

1. *“Los espermatozoides atraviesan en su trayecto a las vesículas seminales que secretan un material mucoide rico en fructuosa, ácido cítrico, fibrinógeno y prostaglandinas. Estas últimas tienen dos acciones sobre la fecundación: reaccionan con el moco cervical femenino para hacerlo más receptivo al movimiento de los espermatozoides y posiblemente desencadenan contracciones peristálticas invertidas en el útero y las tubas uterinas, ayudando así al ascenso de los espermatozoides”.* K.L. Moore. Embriología Clínica. 10 ed. S.A. Elsevier: España; 2016. Tomado de [mu-1186o.pdf](#) (medigraphic.com)

las trompas hasta encontrar al ovocito. De los millones de zooides eyaculados solo unos pocos llegan a la inmediación con el ovocito y de ellos solo uno será capaz de fertilizar el ovocito en busca de la fecundación.

La respuesta está en la naturaleza, nada es casual, daría la impresión que todo tiene un porqué.

Una analogía serían las flores, que como todos los seres vivos deben reproducirse, pero ellas no se pueden desplazar ni unirse a otras flores, por lo cual deben utilizar mensajeros que ayuden a cumplir esta misión. Pero está pensado, las flores producen néctar y polen. El néctar es un fluido dulce producido por las glándulas nectaríferas de las flores, su función es la de atraer a los polinizadores (abejas, mariposas y pájaros), que visitan a las flores en busca de alimento y en esa atracción inducida químicamente por el néctar, las flores entregan el polen, por lo cual el néctar es una recompensa alimentaria que las flores les entregan a los polinizadores a cambio de llevar consigo el polen que contiene los órganos reproductivos masculinos (células espermáticas) hacia la estructura femenina de otra flor, llamada pistilo (ovocito), facilitando la reproducción de las plantas.

Así como en la polinización, donde el polinizador trae la vida a las flores, así en la fecundación humana el espermatozoide trae la chispa vital al óvulo.

Ahora bien, una pregunta interesante es: ¿cómo saben los espermatozoides hacia dónde tienen que dirigirse en busca del ovocito?

Esto es posible por diferentes mecanismos, uno de los cuales es altamente interesante y se llama quimio atracción o atracción quimio táctica, la cual también encuentra su analogía en la quimio atracción producida durante la polinización, ya que el néctar emite una combinación única de compuestos químicos, incluidos azúcares y aromas volátiles,

que actúan como un faro para guiar a los polinizadores hacia las flores². De igual manera los espermatozoides son atraídos hacia el ovocito, ya que tras la ovulación el ovocito es desprendido del ovario rodeado de diferentes células, entre ellas la corona radiata/cumulo oophorus. Son un grupo de células que cumplen varias funciones y una de ellas es producir hormonas (estrógenos y progesterona). Así, maravillosamente, por un gradiente de atracción que tienen los espermatozoides a la progesterona es que saben hacia dónde dirigirse³.

Por lo tanto, nada es casualidad.

Después de esta larga maratón los espermatozoides ya llegaron a la inmediación del ovocito, el cual se encuentra rodeado, como les conté, por la corona radiata; más profundamente, en contacto íntimo con el ovocito se encuentra la llamada zona pelucida (ZP). Por lo tanto, no solo es cuestión de llegar, ahora deberán sortear obstáculos físicos, mecánicos y químicos. Utilizando diferentes estrategias el zooide continuó su camino. Se sirvió de su cola para abrirse paso y liberando enzimas para degradar la ZP, y es de esta forma cómo logra penetrar al interior del ovocito para entregar su preciado tesoro genético, la otra mitad del mapa que dará origen a la nueva vida.

Así es, el ovocito tiene en su núcleo la mitad de la información genética, contenida en 23 cromosomas (23X) y el zooide la otra mitad (23X o 23Y). El X ó Y corresponden a los cromosomas sexuales que determinaran el sexo cromosómico del embrión; el ovocito siempre aporta un cromosoma X, en tanto que el espermatozoide

2. Estamos frente a los “grandes sistemas de la fecundación floral: el juego de los estambres y del pistilo, la seducción de los perfumes, la atracción de los colores armoniosos y brillantes, la elaboración del néctar, absolutamente inútil para la flor y que esta no fabrica sino para atraer y retener al libertador extraño, al mensajero de amor, abejorro, abeja, mosca, mariposa o falena que debe traerle el beso del amante lejano, invisible...”. La inteligencia de las flores, Maurice Maeterlinck. Publicado por primera vez en Francia, en 1907.
3. *“La progesterona induce el influjo de calcio en los espermatozoides y provoca una serie de respuestas esenciales para la fecundación tales como la hiperactivación, reacción acrosómica y quimiotaxis hacia el ovocito”*. DR. ROMEU PEQUEÑO OK_ Maquetación 1 (rocionunez.com)

puede aportar un X o un Y, lo que determinará si es cromosómicamente femenino o masculino.

Ovocito 23 X + espermatozoide 23X = embrión 46 XX femenino.

Ovocito 23X + espermatozoide 23Y = embrión 46 XY masculino.

Por lo tanto, el cigoto determina el sexo cromosómico del embrión.

Uno pensaría que una vez que el cigoto ingresa al ovocito y depositó su material genético el problema ya está resuelto, pues todavía no.

Cuando los 23 cromosomas del ovocito se fusionan con los 23 cromosomas del cigoto se esperaría que se forme un embrión con 46 cromosomas (euploide) 46 XX ó 46XY; pero la raza humana, aun en condiciones ideales, es bastante aneuploide (presencia de uno o más cromosomas supernumerarios, o ausencia de cromosomas que llevan a un desequilibrio en la dotación cromosómica). El grado de aneuploidia está en el orden del 40 o 50%, aumentando su incidencia con la edad de los gametos; con lo cual gran parte de los embriones que logran formarse naturalmente o mediante técnicas de reproducción asistida (FIV/ICSI) son cromosómicamente anómalos o aneuploides y ellos en su gran mayoría no lograrán implantarse o de hacerlo, detendrán su evolución como aborto, un tema que trataremos en profundidad con el doctor Gabriel Ercoli y la doctora Gabriela Guerrero en el capítulo referido a las pérdidas recurrentes de embarazo.

Ahora bien, ¿si el nuevo embrión es euploide o cromosómicamente normal esta todo solucionado?

La euploidia embrionaria sin duda es en gran parte la responsable del éxito gestacional, ya que un embrión euploide o cromosómicamente normal tiene muchas más oportunidades de implantar que un embrión aneuploide. La tasa de implantación se podría estimar en el orden de 65 -70%, pero no solo la euploidia es importante ya que la evolución de un embrión depende de muchos otros factores. Uno de ellos es la calidad de las organelas, por ejemplo, las mitocondrias que conforman el ovocito, ellas producirán la energía que le permitirá crecer y duplicar sus células al futuro embrión.

También es sumamente importante el sustrato donde se va a implantar, es decir, el endometrio donde debe anidar; hoy se habla y cada día con más fuerza de la comunicación íntima entre el endometrio y el embrión previo a su implantación, esta comunicación determinará si el embrión se implantará y regulará en gran parte su evolución, crecimiento y desarrollo.

Esta comunicación endometrio-embrión también es crucial en la placentación o formación de la futura placenta, ya que de este nuevo y complejo órgano dependerá el crecimiento y desarrollo del nuevo ser; más aún, si la comunicación química, metabólica, génica e inmunológica no es correcta durante la formación de la futura placenta, podría aumentar el riesgo estadístico de complicaciones materno-fetales a lo largo del embarazo. Dentro de estas complicaciones encontramos la preeclampsia, la restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), el desprendimiento prematuro de placenta (DPPN), entre otros.

Ahora hablemos un poco de esta comunicación endometrio/embrión.

Hace unos años desconocíamos este fenómeno.

A partir del 2015 empezaron a aparecer publicaciones y trabajos que hablaban de cuánto interviene el endometrio en los fenómenos de implantación y activación embrionaria, siendo tan importante que determinará como se activaran los genes que están contenidos en los cromosomas.

¿Qué quiere decir esto?

Lo primero es que no estamos condenados a la herencia genética.

Tiempo atrás, en la escuela de medicina nos enseñaban que la información heredada por nuestros progenitores determinaría nuestra vida, nuestro futuro y quienes seríamos, desde color de ojos, cabello y altura, hasta enfermedades y condiciones médicas; hoy, el campo de la epigenética ha revelado que factores ambientales y los hábitos de vida pueden influir en la activación o desactivación de genes sin modificar la secuencia del ADN. Los cambios epigenéticos, como la modifica-

ción de las histonas y la metilación del ADN, pueden ser afectados por factores externos como la dieta, el ejercicio, el estrés, la exposición a toxinas ambientales, entre otros.

Esto nos dice que la genética. Lejos de ser algo rígido como pensábamos tiempo atrás, es flexible, los genes contenidos en los cromosomas pueden activarse o inhibirse según múltiples situaciones, por lo tanto, aunque heredamos un conjunto de genes con cada gameto, el modo cómo se expresen esos genes estará modulado por muchos otros factores, siendo uno de los determinantes el ambiente.

Y si hablamos de ambiente, esto comienza en el momento en que el embrión está migrando por las trompas en busca del endometrio, es decir, ya desde los primeros días del desarrollo embrionario el ambiente empieza a moldear el futuro bebé.

Este tema empezó a resonar cuando en los años 80 un epidemiólogo británico, David J.P. Barker, desarrolló la teoría del desarrollo fetal temprano y su influencia en la salud a lo largo de la vida.

Su hipótesis también se conoce como la “Programación fetal” o la “Teoría de Los Orígenes del desarrollo adulto” (DOHAD, por sus siglas en Inglés). La idea central de la hipótesis de Barker, es que las condiciones durante el periodo prenatal y la primera infancia podrían tener un impacto duradero en la salud y la susceptibilidad a enfermar en la vida adulta.

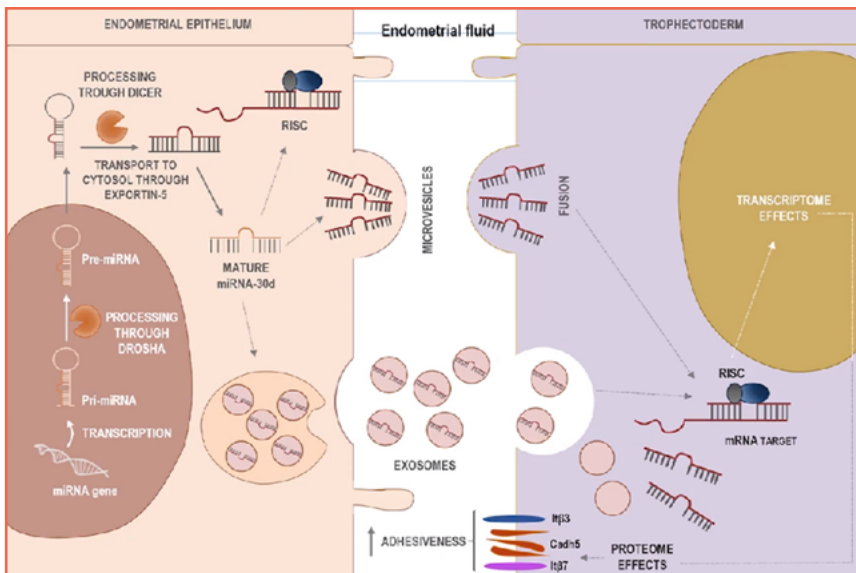
Buscando una explicación científica a esta hipótesis, en el año 2015 el equipo de Igenomix, con el Dr. Felipe Vilella a la cabeza, publicó sus conclusiones acerca de la comunicación entre el endometrio y el embrión. Ahí nos dice que el endometrio secreta un líquido viscoso que contiene diferentes moléculas, interleucinas, proteínas, citoquinas, lípidos, DNA mitocondrial y micro-RNAs. El líquido endometrial rodea al embrión y las moléculas miRNAs se internalizan en él pudiendo ser responsables de diferentes acciones en sus células, es decir, modulando genes por medio de la expresión de proteínas, generando cambios epigenéticos, con expresión o inhibición de genes provocando cambios en el embrión.

Pero quiero aclarar algo más, para no generar confusión en base a estos conceptos.

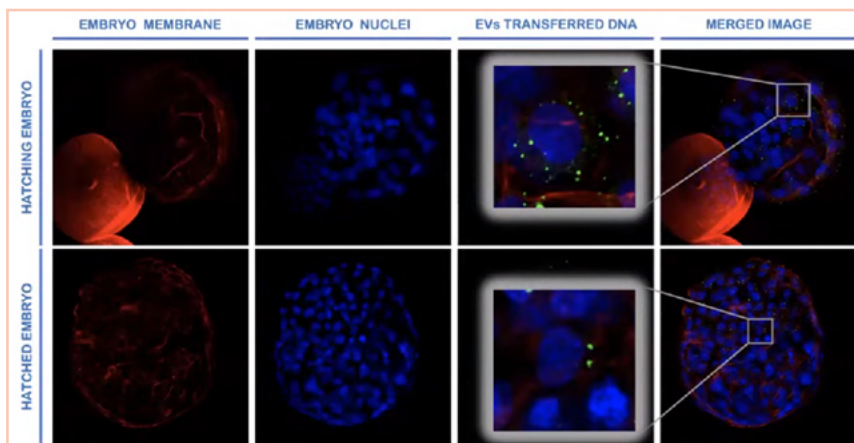
Los cambios epigenéticos **no modifican las estructuras de los cromosomas**.

Al hablar de esto nos referimos a cambios en la expresión génica que no implican cambios en la secuencia de ADN subyacente. Los cambios epigenéticos afectan la accesibilidad de los genes para su expresión. Pueden ser reversibles y no alteran la secuencia de nucleótidos del ADN. La epigenética es más como un “interruptor” que regula qué genes están activos o inactivos en un momento dado. Y por ende no modifica los cromosomas ni la expresión fenotípica de las personas como son el color de ojos, altura, piel y demás.

Otros estudios determinaron que también hay transferencia de ADN mitocondrial desde la madre al hijo, lo cual se cree que podría ser responsable de la transferencia de energía del útero al embrión.



*Fuente: Presentación Dr. Felipe Vilella – Congreso Epigenética 2019.
Imagen publicada en paper de Boluman et al. 2023. Elife*



*Fuente: Presentación Dr. Felipe Vilella – Congreso Epigenética 2019.
Imagen publicada en paper de Boluman et al. 2023. Elife*

Por lo tanto: partimos de dos gametos (ovocito y espermatozoide), dos células que contienen cada una la mitad de la información genética (23 cromosomas), dos mitades que al unirse darán origen a una nueva vida, a un nuevo ser.

El zooide llegó a la inmediación del ovocito y logró fecundarlo, el ovocito se activó, fertilizó, fusionó los materiales genéticos provenientes de los dos gametos; se forma un embrión euplaide, con su configuración cromosómica normal (46XX o 46XY). Pero todo esto requiere energía que obtiene de las mitocondrias que se encontraban en el citoplasma del ovocito.

Por lo tanto, estas células (ovocito y espermatozoide), además del material genético deberán tener organelas saludables, capaces de cumplir con sus funciones metabólicas, químicas y energéticas.

Luego el embrión migrará por las trompas, atravesará el ostium tubario, ingresará a la cavidad endometrial, la cual debe estar en un momento de receptividad (es la llamada “ventana de implantación”), y empezará una comunicación con el endometrio donde se implantará.

Este es el medio que garantizará su crecimiento.

Recibirá de él nutrientes e información (miRNAs, y muchas otras moléculas) y una vez que logra implantar deberá formar una placenta suficiente para nutrir, proteger y realizar los intercambio gaseosos y metabólicos entre la madre y su hijo, lo cual le permitirá a lo largo de los próximos meses crecer, aumentar su número de células, diferenciarlas para formar órganos y sistemas (sistema nervioso central y periférico, sistema cardiovascular, sistema renal, sistema inmune, la piel, sistema digestivo) que día tras día, todos ellos, deberán madurar, integrarse, conocerse hasta formar una unidad biológica, única e irrepetible, cuyo origen fue una célula (el huevo o cigoto) y su destino, luego de 280 días ó 40 semanas, un nuevo ser que espera iniciar su camino, que espera vivir y quizás luego el seguir reproduciendo.

¿Y qué más nos dicen estos nuevos conceptos?

Por un lado, que la vida es un fenómeno altamente complejo que si bien a la vista parece un acto mecánico y natural en realidad no lo es en absoluto: todo lo contrario, en cada momento y etapa, desde el desarrollo embrionario hasta el crecimiento fetal y su estadio final el parto, son cada uno de ellos momentos mágicos y de alta precisión.

Y otra cosa que nos dice es que cada persona es única e irrepetible, que si bien parte de dos mitades, el producto final es la interacción de esa información genética que recibió de los gametos con el medio que los rodea; primeramente, en el endometrio, donde se desarrollará y crecerá, y luego también en la nutrición, en el amor de sus padres y, sobre todo, con sus ganas de vivir esta vida marcando su propio camino.

Coda

Muchas de mis pacientes cuando evalúan el camino de la ovo donación me preguntan:

–Si yo no apporto mi óvulo, ¿cómo será mi hijo?

Yo les respondo:

–Sin vos no hay él.