

# El ácido retinoico en el desarrollo embrionario

## Retinoic acid in embryonic development

### Ácido retinóico em desenvolvimento embrionário

...

Yeraldin E. Jiménez C<sup>1\*</sup>, Edith A. Carreño M<sup>2</sup>

Recibido: Mayo de 2014. Aceptado: Diciembre de 2014

**Citación Vancouver:** Jiménez YE, Carreño EA. El ácido retinoico en el desarrollo embrionario. *Sal y Soc Uptc.* 2014;1(2): 67-75

#### Resumen

El ácido retinoico (AR), se genera a partir de retinol por actividad oxidativa, el cual se obtiene a partir de alimentos de origen animal y de carotenoides, principalmente  $\beta$ -caroteno, a partir de vegetales y frutas. El retinol, es un compuesto lipófilo que se encuentra generalmente en asociación con proteínas de unión en el suero y en células y circula unido a la proteína plasmática de unión al retinol (RBP). La RBP se une al receptor de membrana específico, STRA6, para facilitar la captación celular de retinol en algunas células. Estudios realizados, demuestran que estas acciones se llevan a cabo a través del Ácido retinoico (forma activa de la vitamina A) mediados por de los receptores, RAR y RXR. El retinol es regulador de más de 500 genes que están implicados en complejos procesos del desarrollo embrionario como la morfogénesis, el crecimiento, la diferenciación celular, la proliferación celular, la apoptosis y la homeostasis. El AR, es esencial para muchos eventos durante el desarrollo del embrión. Enfoques nutricionales y genéticos se utilizan para identificar los tipos de células y las vías que dependen de la señalización del AR en apoyo de estos procesos.

**Palabras clave:** Vitamina A, Proteínas de Unión de Retinol, Tretinoína, Deficiencia de Vitamina A, Desarrollo Embrionario. (Fuente: DeCS)

#### Abstract

Retinoic acid (RA) is generated from retinol by oxidative activity which in turn is obtained from animal foods and carotenoids, especially  $\beta$ -carotene from vegetables and fruits. Retinol is a lipophilic compound which is generally found in association with binding proteins in serum and in cells and circulates bound to plasma retinol binding protein (RBP). RBP binds STRA6, specific membrane receptor, in order to facilitate cellular uptake of retinol in some cells. Studies show that these actions are performed because retinoic acid (active form of vitamin A) intervenes through the RAR and RXR receptors. Retinol regulates more than 500 genes involved in complex developmental processes: morphogenesis, growth, cell differentiation, cell proliferation, apoptosis, and homeostasis. RA is essential for many actions during development of the embryo. Nutritional and genetic approaches are used to identify the cell types and pathways RA dependent signaling to support these processes.

**Key Words:** Vitamin A, Retinol-Binding Proteins, Tretinoin, Vitamin A Deficiency, Embryonic Development. (Source: DeCS)

1. Universidad de Boyacá. (Boyacá – Colombia)

2. Pontificia Universidad Javeriana. (Bogotá – Colombia)

\*E-mail para correspondencia: yejimenez@uniboyaca.edu.co

## Resumo

O ácido retinóico (RA) é gerado a partir de retinol por actividade oxidativa que é obtida a partir de alimentos para animais e carotenóides especialmente  $\beta$ -caroteno a partir de vegetais e frutos. Retinol é um composto lipofílico que é geralmente associada com proteínas de ligação do soro e as células circula ligado a ligação retinol RBP proteína. Ele liga-se a um receptor específico da membrana STRA6 está ligado a fim de facilitar a absorção celular de retinolealgumas células. Estudos têm demonstrado que estas acções realizadas pelo receptor mediada, RAR e RXR, ácido retinóico (a forma activa da vitamina A). Regulador de retinol é mais de 500 genes que estão envolvidos no processo complexo de morfogénese e desenvolvimento embrionário, o crescimento, a diferenciação celular, proliferação celular, apoptose, e homeostase. RA é essencial para muitos acontecimentos durante o desenvolvimento embrionário. Abordagens nutricionais e genéticas foram utilizados para identificar os tipos de células e vias de sinalização AR dependente de apoio a esses procesos.

**Palavras chave:** Vitamina A, Proteínas de Ligação ao Retinol, Tretinoína, Deficiência de Vitamina A, desenvolvimento embrionário. (Fonte: DeCS)

## INTRODUCCIÓN

La vitamina A, fue descubierta en 1.813 (1) y ha sido estudiada como nutriente esencial capaz de controlar importantes procesos biológicos (2). Un consumo adecuado de vitamina A es necesario en el ciclo vital (3). Estudios muestran que la vitamina A es fundamental en procesos biológicos tales como: visión, reproducción, crecimiento, modulación inmunitaria, espermatogénesis y embriogénesis (3,4). Exceptuando el rol que cumple en la visión, las funciones de la vitamina A son mediadas por su forma fisiológicamente activa, Ácido Retinoico (AR), el cual está directamente involucrado en el crecimiento y diferenciación celular (5,6). Las funciones del ácido retinoico están relacionadas además con la transcripción de factores nucleares específicos por medio de los Receptores RAR, y PPAR (7). Los RARs (Receptores del Ácido Retinoico) y RXRs (Receptor X Retinoide) son conocidos como Receptores de Retinoides (8). Los RARs, forman heterodímeros (proteínas compuestas por dos subunidades diferentes) los cuales unidos al Receptor X Retinoide, (RXR, y ) y heterodímeros de unión a elementos específicos de respuesta del ácido retinoico, actúan directamente sobre genes específicos (3); los efectos de activación o represión (transcripción) dependen del reclutamiento de coactivadores y correpresores en presencia o ausencia del AR (9).

Las acciones de transcripción del AR incluyen acciones no genómicas rápidas (8,10), además es considerado como una de las moléculas más importantes de señalización durante la ontogénesis (11,12). La forma biológicamente acti-

va, AR, regula la expresión de genes a través de estos receptores nucleares específicos, RAR y RXR, que a través de la formación de complejos regulan la transcripción de numerosos genes (13,14).

Debido a que la deficiencia, la insuficiencia parcial o las alteraciones en el metabolismo de la vitamina A, pueden ser causadas por contaminantes ambientales o el abuso del alcohol durante el embarazo, y se consideran como factores de riesgo importantes para un mal desarrollo embrionario; es importante señalar que es muy difícil demostrar la relación entre la insuficiencia de niveles vitamina A en la madre y las anomalías congénitas en la descendencia, debido a que el requerimiento de la vitamina A comienza muy temprano durante la embriogénesis e implica muchos genes que influyen de manera crítica el desarrollo temprano (3). La gran incidencia en la deficiencia de vitamina A en países en desarrollo puede explicar a su vez, una mayor incidencia de malformaciones cardíacas en estas poblaciones (15-17). La Organización Mundial de la Salud (OMS) informa acerca de millones de embarazos anuales que se llevan a cabo bajo condiciones de insuficiencia nutricional de vitamina A en las mujeres (18,19). El propósito de la presente revisión es señalar la relación que existe entre el rol de la vitamina A con respecto al desarrollo del embrión durante la organogénesis y el mecanismo regulador.

## METODOLOGÍA

Los artículos citados se obtuvieron de fuentes como: El Centro Nacional de Información sobre Biotecnología (NCBI) (sitio web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) a través de la base de datos, PubMed Central (PMC) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>) y de los Institutos Nacionales de la Biblioteca Nacional de Salud de Medicina, (NIH/NLM) National Institutes of Health National Library of Medicine de los Estados Unidos; los parámetros de búsqueda se hicieron a través de la búsqueda de artículos científicos que incluyeran las palabras: desarrollo embrionario, retinol, ácido retinoico, vitamina A y embriogénesis. Se tomó como referencia informes y reportes de la Organización Mundial de la Salud (<http://www.who.int/en/>), la recopilación de estos documentos relacionados tuvo en cuenta publicaciones desde el año 1935 hasta el 2014.

## METABOLISMO DE LA VITAMINA A

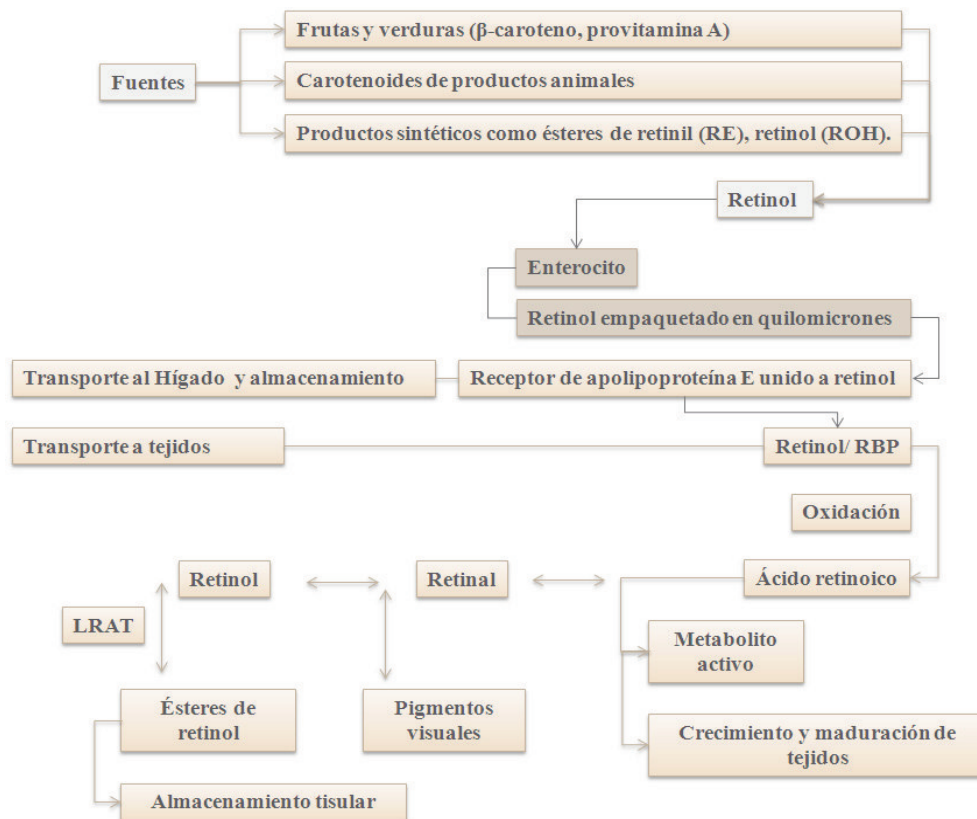
Los retinoides (vitamina A y sus derivados) provienen de una dieta rica en frutas y verduras con alto contenido de  $\beta$ -caroteno (provitamina A) (20), carotenoides de productos animales y/o por el consumo de productos sintéticos como ésteres de retinil (RE), retinol (ROH), y en pequeña proporción de ácido de retinoico (21) (figura 1). La vitamina A y sus metabolitos son compuestos lipófilos que se encuentran asociados al suero y proteínas de unión celular (35).

La vitamina A, una vez ingerida, pasa a la mucosa intestinal para ser absorbida, es re-esterificada con ácidos grasos de cadena larga por acción de la enzima lecitina retinol aciltransferasa (LRAT) expresada en gran proporción por el hígado, la piel, los ojos y el sistema inmune (22). Simultáneamente junto a otros lípidos dietarios, los ésteres de retinil (ER) (Vitamina A unida a un ácido graso proveniente de alimentos de origen animal) son empaquetados dentro de quilomicrones y secretados al sistema linfático (23). Una vez en circulación la lipoproteína lipasa (LPL) ligada a la subcapa del endotelio vascular, cataliza los procesos de lipólisis de los triglicéridos para generar ácidos grasos libres y remanentes de quilomicrón (24), luego de esto los remanentes de quilomicrón se unen a la Apolipoproteína E, (se considera que aproximadamente el 75% del quilomicrón está compuesto por ER) el cual es filtrado en el hígado (25) en donde es metabolizado y almacenado, el 25% restante es filtrado en tejidos extra-hepáticos (26). Una vez en los hepatocitos los ER son hidrolizados nuevamente a Retinol para que este sea transferido a células o re-esterificado por LRAT para su almacenamiento (figura 1.)

Para que el retinol pueda ser transportado en el cuerpo, se une a una proteína sérica transportadora específica, proteína de unión a retinol (RBP), para ser secretado al torrente sanguíneo. Esta RBP, es una proteína de 21 kDa sintetizada en mayor proporción por los hepatocitos (27), que circula en el torrente sanguíneo formando un complejo con la proteína sérica, transtiretina, (TTR); las principales funciones de la RBP son el transporte de reservas de retinol y la distribución del retinol a tejidos periféricos (25) y al embrión (28,29).

Muchos tejidos adquieren vitamina A inicialmente a través de la unión entre el retinol y la proteína de unión al retinol, ROH-RBP, y luego pueden hacerlo en la periferia cuando los tejidos toman el retinol a través del complejo retinol/proteína de unión al retinol/ transtiretina (ROH-RBP-TTR), este proceso esta mediado a su vez por el receptor celular (proteína de membrana) para el complejo circulante identificado como STRA6 (30). Se ha descrito recientemente en estudios In Vitro (31) acerca del desarrollo embrionario (32) que STRA6 también media el flujo de retinol desde las células y de ese modo actúan como un transportador bidireccional, con una concentración de retinol específica, determinando la polaridad del transporte (25).

Figura 1. Metabolismo de la vitamina A. Esquema modificado acerca del metabolismo del retinol, propuesto por Dowling y Wald en 1.960



Fuente: Dowling JE, Wald G. The biological function of vitamin a acid.

El Retinol en el organismo tiene dos destinos principales: el primero es la esterificación del mismo y su almacenamiento; y el segundo, es el metabolismo oxidativo de all-trans retinaldehído para convertirse en AR (21), mediante la enzima LRAT, se produce la esterificación de la mayoría de retinol en ésteres de retinilo. El paso de retinol a all-trans retinaldehído se da por la acción enzimática de deshidrogenasas citosólicas de alcohol (ADH) y deshidrogenasas de retinol microsomal (RDH) (33), la oxidación irreversible de all-trans retinaldehído a all-trans de ácido retinoico es catalizada por deshidrogenasas aldehidas (RALDH) (34).

La RBP lleva la mayoría de retinol en la circulación sanguínea el cual se une al receptor de membrana, STRA6, permitiendo la absorción celular eficiente de retinol (36). Luego de esto las proteínas celulares (CRBP I, II y III) y RA (CRABP I y II) se unen al retinol para que este sirva como modulador celular; algunos estudios revelan que los ratones bajo restricción de vitamina A en la dieta, carecen de la expresión de estas proteínas celulares debido a que su expresión depende de la presencia de esta vitamina en el organismo (33,37).

El AR, es un ligando para la proteína del receptor de ácido retinoico nuclear (RAR), de esta proteína se reconocen tres subtipos principales ( , y ) (21), estos RARs nucleares actúan como factores de transcripción activados por un ligando para regular la transcripción de genes en una célula específica; el metabolito que presenta mayor afinidad para el receptor RAR es el isómero All-trans isómero de AR (8).

Los RARs nucleares actúan como factores de transcripción ligando-activado para regular la transcripción génica en tejidos y células específicas (8). El isómero all-trans de Ácido Retinoico, tiene una gran afinidad por el ligando endógeno RAR (43). Los miembros de la segunda familia de receptores RXR, presentan un proceso de heterodimerización con RAR confiriendo una gran afinidad para que el Ácido retinoico pueda ligarse al DNA. El DNA al que se une el heterodímero RAR/RXR es llamado elemento respuesta del ácido retinoico (RARE), el cual está compuesto por dos repeticiones directas de PuG(G/T)TCA separadas más comúnmente por cinco bases (44). Los RAREs sirven como elementos para el complejo RA/RAR/RXR, facilitando la apertura de la cromatina y cambiando la actividad de RA en la transcripción de genes específicos (figura 2) (4,38).

Los receptores de la segunda familia de proteínas que interactúan con la vitamina A, Receptores del Retinoide (RXR) realizan un proceso de heterodimerización con RAR para que se pueda dar una unión de alta afinidad al DNA. El DNA que se ha unido al complejo heterodímero, RAR/RXR, es considerado como elemento de respuesta del ácido retinoico (RARE), el cual actúa como potenciador, facilitando la apertura de la cromatina y los cambios en la actividad transcripcional del gen específico para el AR (4,38), está compuesto por dos repeticiones directas de PuG(G/T)TCA

separados con mayor frecuencia por cinco bases nitrogenadas (8). Se reconoce que la expresión de un gran número de genes se ve alterada cuando las células y tejidos se exponen al AR (8,38), pero solo un subconjunto de genes es objetivo directo o primario durante la transcripción la cual es mediada por RARE (39).

De los más de 500 genes que son regulados por el AR, un gran número de estos, están involucrados en el desarrollo embrionario (40). Cuando el AR señalado, necesita ser inactivado, es degradado por miembros de la familia de las enzimas citocromo P450, como la Cyp26A1, que produce compuestos más polares, como 4-hidroxi ó 4-oxo RA los cuales son considerados transcripcionalmente inactivos (41); dentro de las células, el retinol (ROH) es oxidado de manera irreversiblemente a RAL por enzimas de la superfamilia de las alcohol deshidrogenasas (ADHs) de cadena mediana deshidrogenasa/reductasa (MDRs) y retinol deshidrogenasa (RDHs) de cadena corta deshidrogenasa/reductasa (SDRs) (40,42).

## VITAMINA A Y EL DESARROLLO EMBRIONARIO

El requerimiento de vitamina A para el desarrollo normal embrionario y fetal ha sido demostrado en diferentes estudios nutricionales (1); se reconoce que la insuficiencia de vitamina A durante el embarazo, resulta en muerte fetal o anomalías que incluyen desarrollo anormal del corazón y del sistema nervioso central (45,46). Los retinoides son indispensables para la salud de la madre en gestación, son requeridos para el mantenimiento de la placenta y son absolutamente esenciales para el desarrollo del embrión (25,47). El análisis microscópico de la placenta revela cambios en la región central de la zona funcional en ratas con síndrome de deficiencia de vitamina A (VAD), soportando la tesis acerca de la insuficiencia de vitamina A y su relación con el desarrollo adecuado de la placenta, se afirma que las dietas que contengan cantidades necesarias de vitamina A previenen estos cambios (48).

El AR que es sintetizado en el tejido embrionario, controla la expresión del desarrollo de numerosos genes (21) influenciando el patrón de formación de varios órganos incluyendo la parte posterior del cerebro, (49) medula espinal, (50), corazón, (51) riñón, (52) y ojos (53).

La deficiencia, o el exceso de vitamina A durante el desarrollo embrionario, conllevan serias consecuencias sobre la morfogénesis y organogénesis (21,54), esto implica que, a niveles normales de vitamina A, existe una regulación endógena de la forma activa (Ácido retinoico). La aplicación o el consumo de compuestos de la forma activa de la Vitamina A han sido usados para manipular y perturbar el desarrollo normal embriogénico en ratones, dando como resultado, evidencia que demuestra que casi cada órgano o tejido del sistema puede ser severamente afectado por AR, si el embrión, es sometido por largo tiempo a su exposición (55,56). Esos

estudios han revelado que la vía de receptores nucleares de RA, pueden también regular la expresión del desarrollo de los genes (3).

**Cambios endógenos de la vitamina A durante el embarazo y la embriogénesis**

La adquisición de vitamina A por parte del embrión es relativamente estable mientras se mantenga una ingesta óptima, es decir, se absorba adecuadamente y sea transportada a los tejidos mediante la RBP (57). Estudios muestran que los cambios endógenos de los niveles vitamina A en la circulación materna y el desarrollo embrionario influyen el curso normal del embarazo en ratones, observando una reducción transitoria de niveles de retinol en el plasma materno y un aparente incremento en la movilización del almacenamiento de Vitamina A durante el proceso de organogénesis (58).

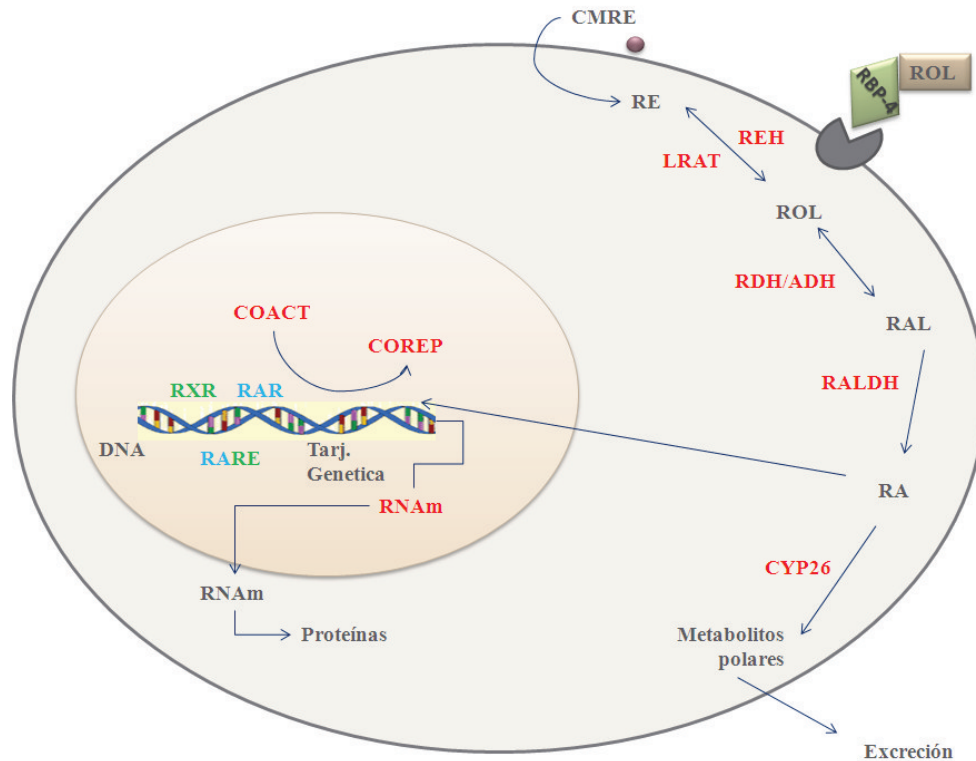
Los niveles de retinol embrionarios incrementan con pequeños cambios en las concentraciones de ER y AR; los patrones de acumulación en el hígado embrionario, indican

que el almacenamiento de vitamina A ocurre a mitad de la organogénesis y durante la esta la mayor concentración de retinol se halla en la placenta (8 veces más que en el embrión). Los datos reportados en ratones soportan evidencia en humanos y otras especies (59,60).

**Transferencia de vitamina A al embrión**

Los depósitos de vitamina A en el hígado de neonatos indican que el transporte de retinol (ROH) es eficiente a través de la placenta durante el embarazo (57,58). Se conocen tres mecanismos por los cuales se cree que el ROH atraviesa la placenta y entra en las células embrionarias: 1. Transferencia directa de ROH-RBP a través de la proteína específica RBP4 (29), el cual implica la captación celular de retinol y la liberación de la proteína ligando del retinol (RBP); 2. La transferencia libre de ROH, y 3. La captación celular de ROH por medio de STRA6 (receptor específico para retinol) (3). Los ésteres de retinil pueden ser transportados en forma de restos de quilomicrones o como una parte de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de muy baja densidad (VLDL).

Diagrama 2. Metabolismo del retinol dentro de la célula y su intervención en la transcripción genética Modificado de Blomhoff R. 2004.



Fuente: Blomhoff R. Overview of vitamin A metabolism and function. Vitamin A in Health and Disease.



El endodermo visceral del saco vitelino es un sitio que contiene una gran cantidad de RBP (61), y las células propias de este tejido presentan el receptor STRA6 (62) por consiguiente, el endodermo es un tejido ideal para que se lleve a cabo procesos de absorción de retinol y síntesis de AR (63); por lo tanto, se ha propuesto que, el ROH de origen materno pasa de la sangre materna que circula en los senos sanguíneos trofoblásticos entrando en contacto directo con la superficie del endodermo visceral del saco vitelino para que se produzca la captación del mismo (63); una vez dentro de las células del endodermo, el ROH debe ser transferido a la vasculatura del saco vitelino para el transporte al embrión. Este proceso dependerá del RBP sintetizado en las células del endodermo (64). El RBP, situado en el retículo endoplásmico de las células, se une y libera el ROH (63).

La expresión de RBP en etapas posteriores de la gestación se mantiene localizada en el endodermo visceral de las membranas del saco vitelino (64). También se conoce que, el RBP circulante de la madre, no atraviesa la barrera materno-fetal por lo que todo el retinol captado debe ser transportado por RBP propio del embrión (28).

Estudios realizados mostraron la capacidad de los retinoides para pasar a través de la barrera placentaria en humanos, de ratón, rata y mono (58,65). Aunque el palmitato de retinol ha demostrado no ser trasladado, otros retinoides como ROH y AR se transfieren de forma específica (66). Algunos estudios sugieren que la transferencia de cada retinoide de la madre al embrión es promovida por una vía específica (65). Además se considera que la placenta es un sitio de almacenamiento de vitamina A hasta que el hígado embrionario se vuelva funcional. Cuando la liberación de ROH para el feto es deficiente la placenta actúa como depósito protegiendo al feto o en caso contrario si la ingesta es excesiva actúa como amortiguador ante la presencia de altos niveles de retinoides (67).

### Homeostasis del Retinol en el desarrollo embrionario

El AR es un adyuvante esencial durante el proceso de embriogénesis, sin embargo, el exceso en las concentraciones del mismo en etapas del desarrollo embrionario, puede resultar en malformaciones del feto y mortinato (55, 68, 69). Por lo tanto, la regulación de la cantidad de AR que está disponible para el embrión en momentos determinados y para tejidos específicos es de vital importancia. Los mecanismos mediante los cuales los tejidos en desarrollo mantienen la homeostasis del retinol a pesar de los cambios en las concentraciones de vitamina A presentes en la circulación de la madre, parecen ser regulados por LRAT siendo una enzima clave en la generación del almacenamiento vitamina A (22,70), para que de esta manera, todo el retinol que pase por activación oxidativa sea convertido en ácido retinoico en tejidos de mamíferos adultos (71).

Utilizando ratones que carecen de LRAT y RBP (LRAT-/RBP-/ (72), se demostró que LRAT juega un papel crucial en el mantenimiento de una regulación estricta de los niveles

de retinol durante el desarrollo embrionario y que esta regulación se consigue al afectar el equilibrio entre la síntesis de ER y la degradación de AR a través de la actividad de CYP26A1 (71). Existen algunas enzimas reguladoras de la síntesis de AR durante el desarrollo embrionario; estas son enzimas deshidrogenasas retinol. La RDH10 juega un papel clave, puesto que los resultados indicaron que la presencia de esta junto a otras deshidrogenasas contribuyen a una mejor síntesis de AR, resultando en una menor tasa de letalidad embrionaria (73). RDH10 es la única deshidrogenasa de retinol que ha demostrado ser indispensable para el desarrollo embrionario en condiciones normales de alimentación (74,75).

Se demostró además, que en tejidos similares a los embrionarios hay una regulación del AR, por catabolismo, un mecanismo de compensación que mantiene la homeostasis del retinol en la placenta; además, la falta de una respuesta de expresión de RALDH2 a las variaciones en la ingesta de vitamina A por parte de la madre en la placenta, confirmó que también en los tejidos extraembrionarios la regulación de la homeostasis del RA normalmente no implica la modulación de la síntesis de ácido retinoico, sino más bien su degradación (72). La expresión del gen CYP26 durante el desarrollo del embrión se ve afectado por el estado de la vitamina A y los niveles de la misma, mientras que la expresión de lo RALDH no se ve afectada (76).

Otros estudios muestran que los niveles de expresión del receptor específico para el complejo ROH-RBP-STRA6, es regulado y expresado en mayor proporción como respuesta a una ingesta adecuada de vitamina A por parte de la madre (31). Del mismo modo, los niveles de STRA6 también se elevaron en embriones LRAT-/RBP/-. Esto puede ser explicado con la hipótesis en la que STRA6 actúa como un transportador bidireccional de retinol (31), entonces ante el exceso de ácido retinoico, la expresión de STRA6 aumentaría para conducir el flujo de salida de retinol y reducir la generación de niveles potencialmente tóxicos de AR dentro de la célula. Por lo tanto, se consideraría que STRA6 juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis del retinoide en los tejidos en desarrollo; pero también se observó que los niveles de STRA6 no aumentaron en placenta, lo que podría llevar a la conclusión de que la placenta podría tener una capacidad de almacenamiento retinol mayor en comparación con el embrión y que la acción coordinada de LRAT y CYP26A1 puede ser suficiente para mantener la homeostasis retinol en este órgano (31).

### Deficiencia embrionaria de Vitamina A

La primera evidencia acerca de la relación y la necesidad de niveles óptimos de vitamina A, provino de informes acerca de anomalías en los cerdos nacidos de hembras en una dieta deficiente de vitamina A (77). Las camadas de cerdos demostraron la falta de desarrollo en la actividad visual, paladar hendido, presentaron el desarrollo de más de dos orejas y problemas en la morfología de los riñones (77).

Estudios en ratas con VAD (Síndrome de deficiencia de vitamina A) a las que luego se les incorporó en la dieta concentraciones de vitamina A adecuadas, llevó a que se impidieran todas las anomalías fetales, y la adición de un nivel más alto de la AR, dio como resultado un rescate total o parcial de anomalías fetales, apoyando la idea de que el AR es la forma funcional de la vitamina A que actúa durante el desarrollo embrionario (78).

El uso de modelos de nutrición que es utilizado en la deficiencia de la AR en etapas tempranas del desarrollo embrionario, evidenció que en las semanas de gestación comprendidas de la 12 a la 15, se han reportado defectos por causa del síndrome de deficiencia de Vitamina A, en el sistema nervioso y sistema cardiovascular a causa de deficiencia temprana (79-81); y de forma tardía se presentaron anomalías en regiones menos desarrolladas, mostrando hipoplasia nasal, hipoplasia de las glándulas salivales, agenesia de las glándulas de Harder, hipoplasia de las vellosidades intestinales y una serie de anomalías a nivel óseo (82).

Los RARs se expresan ampliamente en el desarrollo embrionario (83) experimentos genéticos revelaron la importancia de la regulación de RAR en las acciones que ejerce el AR en el desarrollo de los embriones (84,85). Se demostró que los ratones mutantes carentes del receptor RAR, murieron en el útero durante la gestación o poco después del nacimiento. Entonces se establece que la evidencia proporcionada por estudios experimentales, aclara que el metabolito activo de la vitamina A, Ácido retinoico, actúa a través de un mecanismo de señalización del receptor RAR en el desarrollo normal embrionario (82,86).

## CONCLUSIONES

El metabolito biológicamente activo de la vitamina A, denominado ácido retinoico, es el ligando de un conjunto de

receptores (RAR y RXR) que actúan como reguladores transcripcionales, y este complejo es reconocido como molécula de señalización durante la embriogénesis temprana. La síntesis de la AR, así como su catabolismo son importantes en la determinación del proceso de señalización para que este sea activado. Se ha demostrado que la señalización del AR desempeña funciones específicas en el desarrollo embrionario temprano. Enfoques nutricionales, así como de genética son utilizados para identificar los tipos de células y las vías que dependen de la señalización del AR como adyuvante de estos procesos. No está claro cómo las enzimas metabólicas del AR se coordinan entre sí para generar el gradiente del mismo en el momento adecuado el cual es necesario para la comprensión de la organogénesis y la diferenciación de células madre en tipos celulares específicos que se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades humanas. En los embriones, la expresión diferencial de RALDH establece gradientes de difusión de AR a través de estructuras, en todo el cuerpo y en el esbozo del desarrollo de los ojos. Los experimentos en animales proporcionan evidencia suficiente de que una deficiencia nutricional durante el embarazo no conduce necesariamente a los signos de deficiencia en la madre. Sin embargo se considera que su descendencia puede morir en los primeros días de vida. Se observa además que, la presencia de malformaciones congénitas puede ser mejorada si se establece una dieta prenatal rica en vitamina A. El trabajo presentado demuestra brevemente la importancia de niveles adecuados de vitamina A durante el desarrollo embrionario. Futuros estudios son necesarios para desarrollar una comprensión más detallada de en qué momento durante el desarrollo, y en qué tipos de células específicas actúan el AR y sus receptores.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

- Blomhoff R. Overview of vitamin A metabolism and function. *Vitamin A in Health and Disease*. New York, USA : Marcel Dekker.1994:1-35.
- Thompson, J.N. The role of vitamin A in reproduction. H.F., Suttie, J.W. DeLuca. *The Fat Soluble Vitamins*. Madison, USA : University of Wisconsin Press.1969:267-281.
- Zile M. Vitamin A–Not for Your Eyes Only: Requirement for Heart Formation Begins Early in Embryogenesis. *Nutrients*. 2010;2:532-550.
- Bastien J, Rochette-Egly C. Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid target genes. *Gene*. 2004;328:1–16.
- Ross S.A, McCaffery P.J, Drager U.C, DeLuca, L.M. Retinoids in embryonal development. *Physiology. Rev.* 2000;80:1021-1054.
- Balmer J.E, Blomhoff R. Gene expression regulation by retinoic acid. *Journal. Lipid Res.*2002;43:1773-1808.
- Berry, D.C. y Noy, N. All-trans-retinoic acid represses obesity and insulin resistance by activating both peroxisome proliferation-activated receptor  $\alpha$  and retinoic acid receptor. *Molecular. Cellular Biology*. 2009;29:3286-3296.
- Rochette-Egly C, Germain P. Dynamic and combinatorial control of gene expression by nuclear retinoic acid receptors (RARs). *Nucl. Recept. Signal.*2009;7:e005.

9. Lee J.W, Lee Y.C, Na, S.Y, Jung, D, Lee, S.K. Transcriptional coregulators of the nuclear receptor superfamily: coactivators and corepressors. *Cell Molecular. Life Sci.*2001;58:289-297.
10. Gupta P, Ho P-C, Huq M.D.M, Ha S.G, Park S.W, Khan A.A, Tsai N-P, Wei L-N. Retinoic acid-stimulated sequential phosphorylation, PML recruitment, and SUMOylation of nuclear receptor TR2 to suppress Oct4 expression. *Proc. Natl. Acad. Sci.*2008;105:11424-11429.
11. Laserna E.J, Valero M.L, Sanz L, Sanchez del Pino M.M, Calvete J.J, Barlettino D. Proteomic analysis of phosphorylated nuclear proteins underscores novel roles for rapid actions of retinoic acid in the regulation of mRNA splicing and translation. *Molecular Endocrinology.* 2009;23:1799-1814.
12. Balmer JE, Blomhoff R. Gene expression regulation by retinoic acid. *Journal Lipid Res.* 2002;43:1773-1808.
13. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schutz G, Umesono K, Blumberg B, Kastner P, Mark M, Chambon P, Evans RM. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell.* 1995;83:835-839.
14. Kastner P, Mark M, Chambon P. Nonsteroid nuclear receptors: what are genetic studies telling us about their role in real life?. *Cell.* 1995;83:859-869.
15. Campbell M. Causes of Malformations of the Heart. *J. Brit. med.* 1965;2:895-904.
16. Leitner, Z.A. The Clinical Significance Of Vitamin-A Deficiency. *Journal British Medical.* 1951:1110-1114.
17. Sommer A, Tarwojto I, Djunaedi E, West K.P Jr, Loeden A.A. Impact of vitamin A supplementation on childhood mortality: a randomized controlled community trial. *Lancet.* 1986;1169-1173.
18. Okonofua, F. World Health Organization. Micronutrient Deficiency Information System. Global prevalence of vitamin A deficiency, Paper No.2; 1995; Vitamin A supplementation during pregnancy. Geneva, Suiza : The WHO Reproductive Health Library; RHL, 2003.
19. WHO. Anomalías congénitas Nota descriptiva N°370. Centro de prensa. [En línea] 10 de 2012. [Citado el: 28 de 04 de 2014.] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/>.
20. Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS. *The Retinoids: Biology, Chemistry, and Medicine.* New York: Raven Press. 1994;2:1994.
21. Clagett-Dame M, DeLuca HF. The role of vitamin A in mammalian reproduction and embryonic development. *Annu Rev Nutr.* 2002; 22:347-381.
22. Batten ML, Imanishi Y, Maeda T, Tu DC, Moise AR, Bronson D, Possin D, Van Gelder RN, Baehr W, Palczewski K. Lecithin retinol acyltransferase is essential for accumulation of all-trans-retinyl esters in the eye and in the liver. *Journal Biol Chem.* 2004; 279:10422-10432.
23. Vogel S, Gamble MV, Blaner WS. Biosynthesis, Absorption, Metabolism and Transport of Retinoids. [aut. libro] Blaner WS Nau H. *Handbook of experimental pharmacology Retinoids. The biochemical and molecular basis of vitamin A and retinoid action.* Heidelberg, Alemania. Springer Verlag Publishing. 1999;31-95.
24. Goldberg IJ, Eckel RH, Abumrad NA. Regulation of fatty acid uptake into tissues: lipoprotein lipase - and CD36-mediated pathways. *Journal Lipid Res.* 2009;50:S86-S90.
25. Spiegler E, Kim Y, Wassef L, Shete V, Quadro L. Maternal-fetal transfer and metabolism of vitamin A and its precursor -carotene in the developing tissues. *Acta Biochim Biophys.* 2012;1821(1):88-98.
26. Goodman DS, Huang HS, Shiratori T. Tissue distribution of newly absorbed vitamin A in the rat. *J Lipid Res.* 1965;6:390-396.
27. Quadro L, Hamberger L, Colantuoni V, Gottesman M, Blaner WS. Understanding the physiological role of retinol-binding protein in vitamin A metabolism using transgenic and knockout mouse models. *Molecular Aspects Med.* 2003; 24:421-430.
28. Quadro L, Hamberger L, Gottesman ME, Colantuoni V, Ramakrishnan R, Blaner WS. Transplacental delivery of retinoid: the role of retinol-binding protein and lipoprotein retinyl ester. *Journal Physiol Endocrinol Metab.* 2004;286:E844-851.
29. Quadro L, Hamberger L, Gottesman ME, Wang F, Colantuoni V, Blaner WS, Mendelsohn CL. Pathways of vitamin A delivery to the embryo: insights from a new tunable model of embryonic vitamin A deficiency. *Endocrinology.* 2005;146:4479-4490.
30. Kawaguchi R, Yu J, Honda J, Hu J, Whitelegge J, Ping P, Wiita P, Bok D, Sun H. A membrane receptor for retinol binding protein mediates cellular uptake of vitamin A. *Science.*2007;315:820-825.
31. Isken A, Golczak M, Oberhauser V, Hunzelmann S, Driever W, Imanishi Y, Palczewski K, von Lintig J. RBP4 disrupts vitamin A uptake homeostasis in a STRA6-deficient animal model for Matthew-Wood syndrome. *Cell metab.* 2008;7:258-268.
32. Kim YK, Wassef L, Hamberger L, Piantadosi R, Palczewski K, Blaner WS, Quadro L. Retinyl ester formation by lecithin: Retinol acyltransferase (LRAT) is a key regulator of retinoid homeostasis in mouse embryogenesis. *Journal Biol Chem.* 2008;283:5611-5621.
33. Moise AR, Noy N, Palczewski K, Blaner WS. Delivery of retinoid-based therapies to target tissues. *Biochemistry.* 2007;46:4449-4458.
34. Duester G. Families of retinoid dehydrogenases regulating vitamin A function: Production of visual pigment and retinoic acid. *J. Biochem Eur.* 2000;267:4315-4324.
35. D'Ambrosio D.N, Clugston R.D, Blaner W.S. Vitamin A Metabolism. *Nutrients.* 2011;3:63-103.
36. Theodosiou M, Laudet V, Schubert M. From carrot to clinic: an overview of the retinoic acid signaling pathway. *Cell. Mol. Life Sci.* 2010;67:1423-1445.
37. Xueping E, Zhang L, Lu J, Tso P, Blaner W.S, Levin M.S, Li E. Increased neonatal mortality in mice lacking cellular retinol-binding protein II. *J. Biol. Chem.* 2002;277:36617-36623.
38. Glass C.K, Rosenfeld M.G. The coregulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors. *Genes Dev.* 2000;14:121-141.
39. Blomhoff R, Blomhoff H.K. Overview of retinoid metabolism and function. *J. Neurobiol.* 2006;66:606-630.
40. Mark M, Ghyselinck NB, Chambon P. Function of retinoic acid receptors during embryonic development. *Nucl Recept Signal.*2009;7:e002.
41. Abu-Abed S, Dolle P, Metzger D, Beckett B, Chambon P, Petkovich M. The retinoic acid-metabolizing enzyme, CYP26A1, is essential for normal hindbrain patterning, vertebral identity, and development of posterior structures. *Genes Dev.*2001;15:226-240.
42. Chambon, P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *FASEB J.*1996;10:940-954.
43. Repa, J.J., Hanson, K.K. y Clagett-Dame, M. All-trans-retinol is a ligand for the retinoic acid receptors. *USA. Proc. Natl. Acad. Sci.* 1993;90:7293-7297.
44. Mangelsdorf, D., Umesono, K. y Evans, R.M. *The Retinoid Receptors.* [aut. libro] *Chemistry and Medicine, 2nd ed The Retinoids: Biology.* Sporn, M.B., Roberts, A.B., Goodman, D.S. New York, USA: Raven Press. 1994;319-350.
45. Wilson, J.G., Roth, C.B. y Warkany, J. An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal vitamin A deficiency. Effects of restoration of vitamin A at various times during gestation. *Journal Anatomy Am.*1953;92:189-217.
46. Mason, K.E. Fetal death, prolonged gestation, and difficult parturition in the rat as a result of vitamin A deficiency. *Journal Anatomy Am.* 1935;57:303-349.
47. Howell, J.M., Thompson, J.N. y Pitt, G.A. Histology of the Lesions Produced in the Reproductive Tract of Animals Fed a Diet Deficient in Vitamin A Alcohol but Containing Vitamin A Acid. II. The Female Rat. *Journal Reprod Fertil.* 1964;7:251-258.
48. Noback, C.R. y Takahashi, Y.I. Micromorphology of the placenta of rats reared on marginal vitamin-A-deficient diet. *Acta Anat. (Basel).*1978;102:195-202.
49. Gould A, Itasaki N, Krumlauf R. Initiation of rhombomeric Hoxb4 expression requires induction by somites and a retinoid pathway. *Neuron.* 1998;21:39-51.



50. Sockanathan S, Jessell TM. Motor neuron-derived retinoid signaling specifies the subtype identity of spinal motor neurons. *Cell*. 1998;94:503-514.
51. Niederreither K, Vermot J, Messaddeq N, Schuhbauer B, Chambon P, Dolle P. Embryonic retinoic acid synthesis is essential for heart morphogenesis in the mouse. *Development*. 2001;128:1019-1031.
52. Batourina E, Gim S, Bello N, Shy M, Clagett-Dame M, Srinivas S, Costantini F, Mendelsohn C. Vitamin A controls epithelial/mesenchymal interactions through Ret expression. *Nat Genet*. 2001;27:74-78.
53. Wagner E, McCaffery P, Drager U. Retinoic acid in the formation of the dorsoventral retina and its central projection. *Dev Biology*. 2000;222:460-470.
54. Zile, M.H. Avian embryo as model for retinoid function in early development. [aut. libro] H., Blaner, W.S. Nau. Handbook of Experimental Pharmacology, Retinoids, The Biochemical and Molecular Basis of Vitamin A and Retinoid Action. Heidelberg: Springer-Verlag. 1999; 443-464.
55. Shenefelt, R.E. Morphogenesis of malformations in hamsters caused by retinoic acid: relation to dose and stage at treatment. *Teratology*. 1972.;5:103-118.
56. Colon-Teicher, L.S., Dugyala, R.R. y Sharma, R.P. Temporal expression of retinoic acid receptors in hamster fetus during organogenesis and alteration by retinoic acid treatment. *Comp. Biochem. Physiology*. 1996;114C:71-78.
57. Ross AC, Gardner EM. The function of vitamin A in cellular growth and differentiation, and its role during pregnancy and lactation. *Adv Exp Med Biol*. 1994;352:187-200.
58. Satre MA, Ugen KE, Kochhar DM. Developmental changes in endogenous retinoids during pregnancy and embryogenesis in mouse. *Biol Reprod*. 1992;46:802-810.
59. Shah RS, Rajalkshmi R, Bhat RV, Hazra MN, Patel BC, Swamy NB, Patel PV. Liver stores of vitamin A in human fetuses in relation to gestational age, fetal size and maternal nutritional status. *Br Journal Nutr* 1987;58:181-189.
60. Takahashi Yi, Smith JE, Goodman DS. Vitamin A and retinol-binding protein metabolism during fetal development in the rat. *Am Journal Physiology*. 1977;233:E263-E272.
61. Soprano DR, Soprano KJ, Goodman DS. Retinol-binding protein and transthyretin mRNA levels in visceral yolk sac and liver during fetal development in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986; 83:7330-7334.
62. Kawaguchi R, Yu J, Honda J, Hu J, Whitelegge J, Ping P, Wiita P, Bok D, Sun H. A membrane receptor for retinol binding protein mediates cellular uptake of vitamin A. *Science*. 2007;315:820-825.
63. Ward SJ, Chambon P, Ong DE, Bavik C.A retinol-binding protein receptor-mediated mechanism for uptake of vitamin A to postimplantation rat embryos. *Biol Reprod*. 1997;57:751-755.
64. Bavik C, Ward SJ, Chambon P. Developmental abnormalities in cultured mouse embryos deprived of retinoic acid by inhibition of yolk-sac retinol binding protein synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:3110-3114.
65. Creek Kraft J, Nau H, Lammer E, Olney A. Human embryo retinol concentrations after maternal intake of isotretinoin. *N Engl J Med*. 1989; 321:262.
66. Nau H, Elzamar MM, Rhul, Ruhl R, Thiel R, Sass JO. All-trans-retinoyl-glucuronide is a potent teratogen in the mouse because of extensive metabolism to all-trans-retinoic acid. *Teratology*. 1996;54:150-156.
67. Sapin V, Chaib S, Blanchon L, Alexandre-Gouabau MC, Lemery D, Charbonne F, Gallot D, Jacquetin B, Dastugue B, Azais Braesco V. Esterification of vitamin A by the human placenta involves villous mesenchymal fibroblasts. *Pediatr Res*. 2000;48:565-572.
68. D.M, Kochhar. Teratogenic activity of retinoic acid. *Acta Pathol. Microbiol. Scand*. 1967;70:398-404.
69. Collins M.D, Mao G.E. Teratology of retinoids. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 1999;39:399-430.
70. O'Byrne SM, Wongsiriroj N, Libien J, Vogel S, Goldberg IJ, Baehr W, Palczewski K, Blaner WS. Retinoid absorption and storage is impaired in mice lacking lecithin:retinol acyltransferase (LRAT). *Journal Biol Chem*. 2005;280:35647-35657.
71. Ross, AC. Retinoid production and catabolism: role of diet in regulating retinol esterification and retinoic acid oxidation. *Journal Nutr*. 2003;133:291S-296S.
72. Kim YK, Wassef L, Hamberger L, Piantadosi R, Palczewski K, Blaner WS, Quadro L. Retinyl ester formation by lecithin: Retinol acyltransferase (LRAT) is a key regulator of retinoid homeostasis in mouse embryogenesis. *Journal Biol Chem*. 2008;283:5611-5621.
73. Sandell, L.L. RDH10 is essential for synthesis of embryonic retinoic acid and is required for limb, craniofacial, and organ development. *Genes Dev*. 2007;21:1113-1124.
74. Reijntjes S, Zile M.H, Maden M. The expression of STRA6 and Rdh10 in the avian embryo and their contribution to the generation of retinoid signatures. *Int. J. Dev. Biol*. 2010;54:1267-1275.
75. Strate I, Min T.H, Ilev D, Pera E.M. Retinol dehydrogenase 10 is a feedback regulator of retinoic acid signalling during axis formation and patterning of the central nervous system. *Development*. 2009;136:461-472.
76. Reijntjes S, Blentic A, Gale E, Maden M. The control of morphogen signalling: regulation of the synthesis and catabolism of retinoic acid in the developing embryo. *Dev. Biol*. 2005;285:224-237.
77. Hale F. The relation of vitamin A to anophthalmos in pigs. *Am. J. Ophthalmol*. 1935;18: 1087-1093.
78. Barrios F, Filippini D, Pellegrini M, Paronetto M.P, Di Siena S, Geremia R, Rossi P, De Felici M, Jannini E.A, Dolci S. Opposing effects of retinoic acid and FGF9 on Nanos2 expression and meiotic entry of mouse germ cells. *J. Cell Sci*. 2010;123:871-880.
79. White J.C, Shankar V.N, Highland M, Epstein M.L, DeLuca H.F, Clagett-Dame, M. Defects in embryonic hindbrain development and fetal resorption resulting from vitamin A deficiency in the rat are prevented by feeding pharmacological levels of all-trans-retinoic acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998;95:13459-13464.
80. Dickman E.D, Thaller C, Smith S.M. Temporally-regulated retinoic acid depletion produces specific neural crest, ocular and nervous system defects. *Development*. 1997;124:3111-3121.
81. Kaiser M.E, Merrill R.A, Stein A.C, Breburda E, Clagett-Dame M. Vitamin A deficiency in the late gastrula stage rat embryo results in a one to two vertebral anteriorization that extends throughout the axial skeleton. *Dev. Biol*. 2003;257:14-29.
82. See A.W, Kaiser M.E, White J.C, Clagett-Dame M.A nutritional model of late embryonic vitamin A deficiency produces defects in organogenesis at a high penetrance and reveals new roles for the vitamin in skeletal development. *Dev. Biol*. 2008;316:171-190.
83. Dolle, P. Developmental expression of retinoic acid receptors (RARs). *Nucl. Recept. Signal*. 2009;7:e006.
84. Mark M, Ghyselinck N.B, Chambon P. Function of retinoic acid receptors during embryonic development. *Nucl. Recept. Signal*. 2009; 7:e002.
85. Mark M, Ghyselinck N.B, Chambon P. Function of retinoid nuclear receptors: lessons from genetic and pharmacological dissections of the retinoic acid signaling pathway during mouse embryogenesis. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2006;46:451-480.
86. See A.W, Clagett-Dame M. The temporal requirement for vitamin A in the developing eye: mechanism of action in optic fissure closure and new roles for the vitamin in regulating cell proliferation and adhesion in the embryonic retina. *Dev. Biol*. 2009;325:94-105.
87. Rochette-Egly, C. y Germain, P. Dynamic and combinatorial control of gene expression by nuclear retinoic acid receptors (RARs). *Nucl. Recept*. 2009;7:e005.
88. Zhang Y, Amanda E. Wray, A, Ross C. Perinatal Exposure to Vitamin A Differentially Regulates Chondrocyte Growth and the Expression of Aggrecan and Matrix Metalloprotein Genes in the Femur of Neonatal Rats *Journal of Nutrition*. 2012;142:649-654.
89. Clagett-Dame M, Knutson D. Vitamin A in Reproduction and Development. *Nutrients*. 2011;3:385-428.

90. Koubova, J., y otros, y otros. Retinoic acid regulates sex-specific timing of meiotic initiation in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006;103:2474–2479.
91. Bowles, J. Retinoid signalling determines cell fate in mice. *Science*. 2006; 312 (5773): 596–600.
92. Buaas FW, Kirsh AL, Sharma M, McLean DJ, Morris JL, Griswold MD, de Rooij DG, Braun RE. Plzf is required in adult male germ cells for stemcell self-renewal. *Nat Genet*. 2004;36:647–652.
93. Clagett-Dame M, McNeill E.M, Muley P.D. Role of all-trans retinoic acid in neurite outgrowth and axonal elongation. *J. Neurobiol*. 2006;66:739–756.
94. Maden, M. Retinoic acid in the development, regeneration and maintenance of the nervous system. *Nat. Rev. Neurosci*. 2007;8:755–765.
95. Sandell L, Megan L, Kimberly E, McDowell W, Trainor P. RDH10 Oxidation of Vitamin A Is a Critical Control Step in Synthesis of Retinoic Acid during Mouse Embryogenesis *PLoS ONE*. 2012;7(2): e30698.
96. Olson C, Mello C. Significance of vitamin A to brain function, behavior and learning *Mol Nutr Food Res*. 2010; 54(4):489–495.
97. Li Z, Shen J, Wu W, Wang X, Liang J, Qiu G, Jiaming Liu. Vitamin A Deficiency Induces Congenital Spinal Deformities in Rats *PLOS ONE*. 2012;7(10): e46565.