

---

# Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

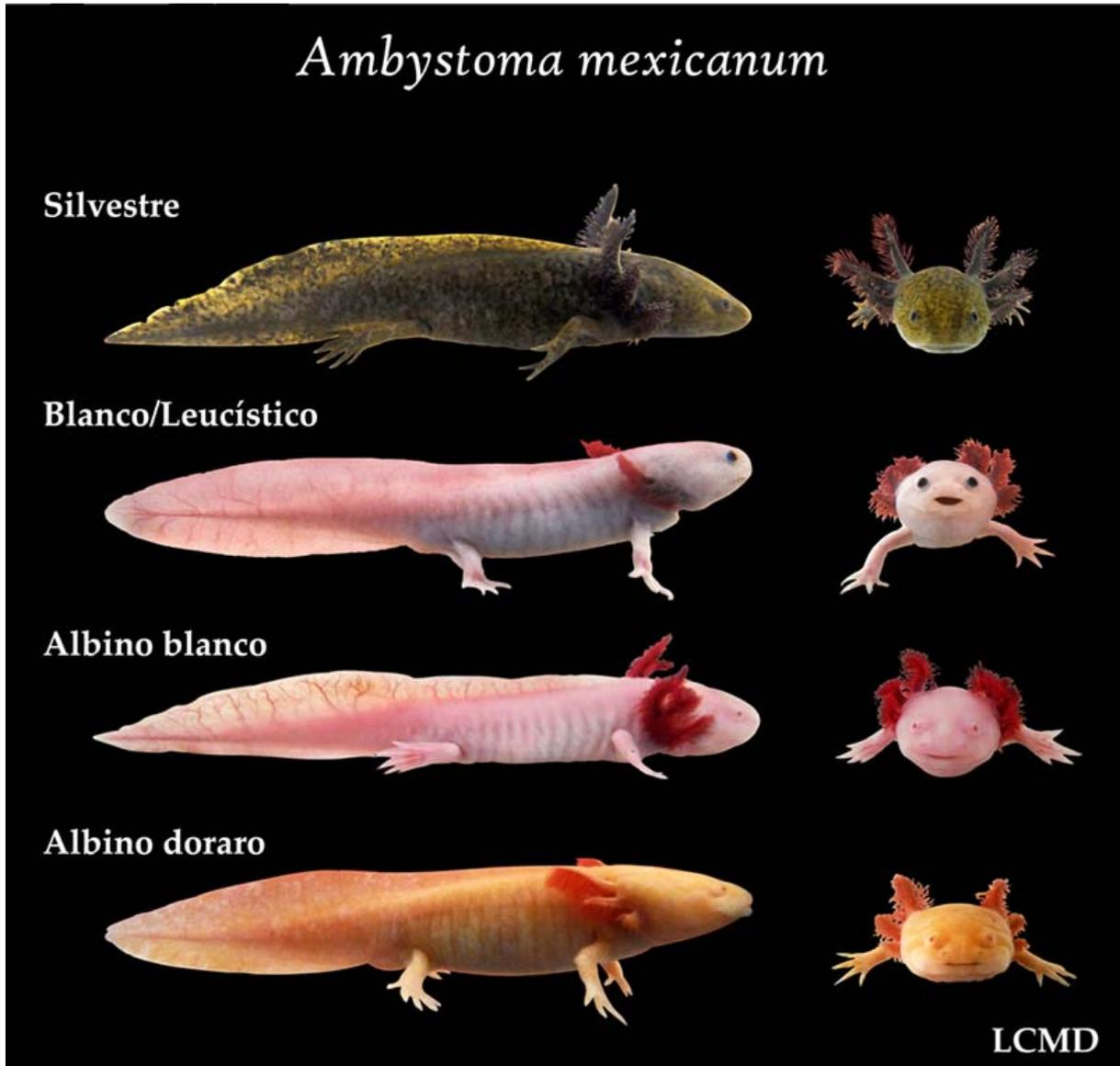
## Develando los enigmas moleculares del Axolotl, un organismo orgullosamente mexicano

AyP · Thursday, May 24th, 2018

Categorías: Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta

¿Quién es el Axolotl?

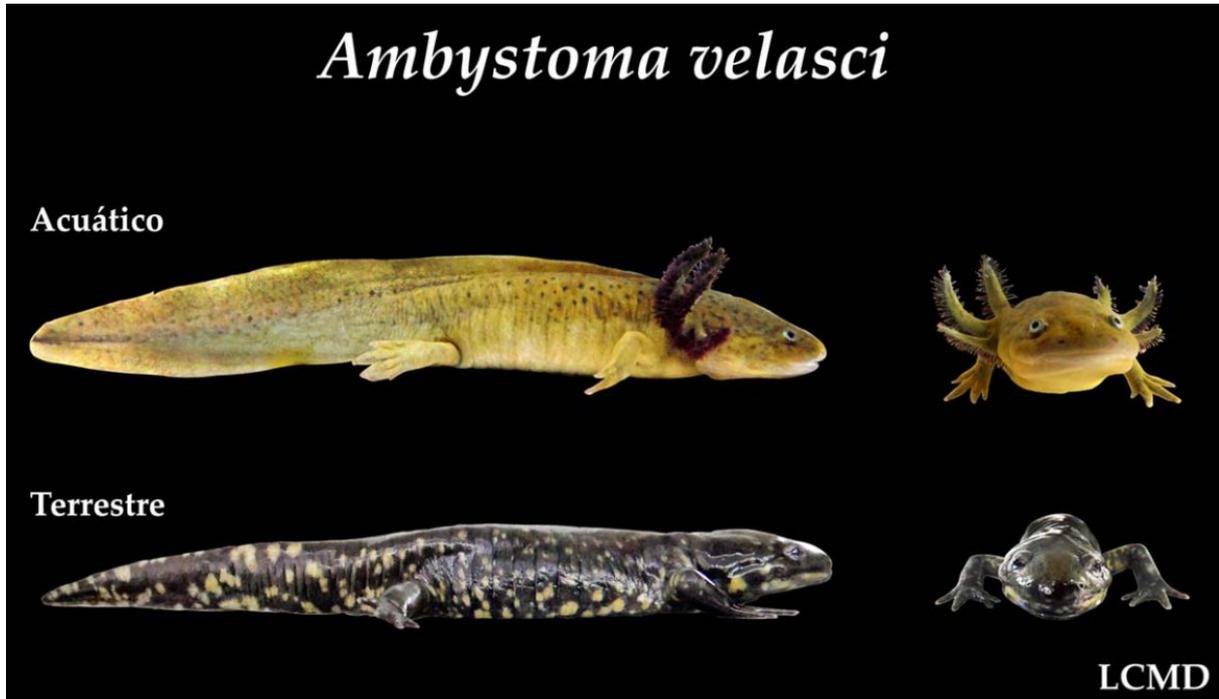
El Axolotl (*Ambystoma mexicanum*) es un anfibio urodelo de cuerpo gelatinoso, con ojos pequeños, boca grande, dos ramificaciones branquiales plumosas, cuatro patas y una cola larga, es carnívoro y de hábitos nocturnos. Con base en su coloración, se han descrito cuatro fenotipos: los organismos silvestres tienen un color pardo-negrusco, mientras que hay variantes mutantes de color blanco / leucístico, albino blanco y albino dorado (Figura 1).



**Figura 1**

El Axolotl pertenece a la familia Ambystomatidae y al género *Ambystoma*, formado por 32 especies, las cuales se distribuyen en Norte América; desde el sureste de Alaska hasta el sur de México. En México existen 16 especies endémicas, las cuales se encuentran distribuidas a lo largo del Eje Volcánico Transversal, que comprenden los estados de Nayarit, Jalisco, Colima, Michoacán, Guanajuato, Querétaro, Hidalgo, Estado de México, Ciudad de México, Morelos, Tlaxcala, Puebla y Veracruz.

Una característica muy interesante del Axolotl es que conserva la morfología del estado juvenil o larvario durante toda su vida, en dicho estado madura sexualmente y es capaz de reproducirse, fenómeno conocido como neotenia. Además del Axolotl, de las 16 especies endémicas de México, tres especies más (*A. andersoni*, *A. taylori* y *A. dumerilii*) son neoténico obligadas, mientras que otras son neoténicas facultativas (cambian a salamandras terrestres dependiendo de las condiciones ambientales, mediante el proceso de metamorfosis, como *A. velasci* (Figura 2), *A. silvense*, *A. rosaceum*, *A. ordinarium*, *A. lermaensis*, *A. altamirani* y *A. amblycephalum*. Finalmente, las especies *A. flavipiperatum*, *A. rivulare*, *A. bombipellum*, *A. leorae* y *A. granulorum* son metamórficos obligados, y se convierten en salamandras terrestres una vez que son adultos, independientemente de las condiciones ambientales.



**Figura 2**

## El Axolotl y su relación con la cultura mexicana

En la cosmogonía Náhuatl, el Axolotl es una de las representaciones del dios Xólotl, el gemelo monstruoso de Quetzalcóatl. La palabra Axolotl es una derivación de Atl-xólotl, que a su vez, proviene de la conjunción de los vocablos náhuatl Atl=agua y Xólotl=monstruo. El Axolotl es, por lo tanto, la representación acuática del monstruoso Xólotl, uno de los dioses más importantes en dicha cultura prehispánica. En el Códice Florentino, Fray Bernardino de Sahagún reproduce la leyenda del Quinto Sol, en la que se hace mención del sacrificio de distintos dioses para que el sol y la luna volvieran a moverse ya que estaban pasmados en el firmamento y, según la leyenda, esto era signo de una catástrofe. El dios Xólotl tenía miedo a la muerte y se rehusó a sacrificarse, así que huyó y usó sus poderes de transformación convirtiéndose en una mata de maíz de dos cañas (Xólotl); el verdugo lo encontró a pesar de su metamorfosis y éste volvió a huir y se convirtió en un maguey de dos pencas (Metl-xólotl). El verdugo lo reconoció otra vez y éste se refugió en el agua y se transformó en el Atl-xólotl. Es en esta forma que fue atrapado y sacrificado.

La siguiente parte de la leyenda la describe Dionisio Eslava Sandoval a quien se le transfirió, de generación en generación, la leyenda:

“Cuando Quetzalcóatl encontró a Xólotl recapacitó y le dijo: cómo te negaste a morir sacrificado para dar vida a otro elemento, toda tu vida permanecerás aquí, pero el día que tu elemento, el agua, ya no sirva, desaparecerás de la faz de la Tierra junto a la raza humana”.

En años pasados el Axolotl formaba parte de la gastronomía de los mexicanos ya que algunas poblaciones cercanas a su hábitat preparaban diferentes platos para consumirlo, desde fritos, sopas y hasta tamales. También lo usaban para remedios basados en la creencia, casi mágica, de que puede curar desde un simple dolor muscular hasta la anemia.

## ***Ambystoma mexicanum* como un modelo de estudios científicos**

La regeneración es un fenómeno biológico que por mucho tiempo ha sorprendido y maravillado a los investigadores como a la sociedad en general, desde las observaciones pioneras hechas por Lazaro Spallanzani en 1768, al describir por primera vez el proceso regenerativo efectuado por las salamandras y otros organismos al ser amputadas sus extremidades, percatándose de que volvían a recuperarlas paulatinamente. Si bien la regeneración, comprendida hoy en día como un evento restaurativo en el cual los organismos buscan recobrar una condición funcional y/o estructural similar a la inicial, es experimentada por la gran mayoría de los seres vivos en alguna de sus formas, la capacidad regenerativa es muy variable.

El Axolotl es el modelo de estudio, en vertebrados, con la mayor capacidad de regeneración celular y tisular, ya que es capaz de reemplazar (tras amputación) diversas estructuras complejas como las extremidades, la cola y las branquias (Figura 3).

# Regeneración de extremidades en *Ambystoma mexicanum*

Así luce la extremidad intacta de un ejemplar de 18 cm de longitud total

La extremidad se amputa a nivel medio del antebrazo quedando expuestos hueso, músculo y otros tejidos

Después de 48 horas de amputado, la herida está completamente cerrada por una delgada capa de células de la epidermis

A los 10 días post-amputación, se ha formado una masa de células altamente proliferativas, llamada blastema

Después de 24 días de amputado, el blastema ha crecido considerablemente

Aproximadamente 44 días posteriores a la amputación, se logran apreciar los dígitos y la extremidad mantiene su crecimiento hasta alcanzar su tamaño original



LCMD

**Figura 3**

Además, es capaz de regenerar porciones considerables de órganos vitales, como el cerebro y el corazón, o tejidos altamente especializados como los nervios, los cuales normalmente son renuentes a la regeneración en mamíferos, como el *Homo sapiens*. Esta increíble habilidad regenerativa del Axolotl, lo ha colocado en la mira de los investigadores que buscan comprender los mecanismos moleculares que gobiernan los eventos regenerativos, requiriendo un análisis detallado de la regulación genómica y cómo ésta ha ido cambiando durante la historia evolutiva de los animales, con el afán de lograr en un futuro potenciar la capacidad regenerativa en otros

organismos. La gran capacidad de regeneración y reparación de los tejidos que muestra el Axolotl ha sorprendido a los investigadores durante más de 150 años. El Axolotl se ha convertido en uno de los anfibios con la mayor cantidad de herramientas genéticas, genómicas y de transgénesis en nuestros días.

## Avances y Perspectivas

Uno de los logros científicos más recientes y relevantes en el ámbito de la regeneración en animales vertebrados, ha sido la secuenciación completa del genoma de *Ambystoma mexicanum* a principios del presente año (Nowoshilow et al., 2018). Esta importante contribución al conocimiento, publicada en la prestigiosa revista de difusión científica Nature, fue posible gracias al esfuerzo en conjunto por parte de la comunidad científica internacional, en la cual participaron diversos grupos de investigación ubicados en Alemania, Austria, China, Estados Unidos, Reino Unido, Francia y México, así como a la implementación de las nuevas tecnologías de secuenciación masiva desarrolladas en la última década.

Desde la secuenciación completa del genoma humano en el 2003, cuyo tamaño ronda los 3.2 Gigabases (3 mil doscientos millones de bases) y que requirió poco más de 10 años terminarlo, han sido pocos los genomas totalmente secuenciados con un tamaño mayor al del humano (5 veces o más) debido principalmente a las limitaciones tecnológicas y al costo económico asociado. La secuenciación del genoma del Axolotl, con un tamaño aproximado de 32 Gigabases (10 veces más grande que el genoma humano) constituye en sí mismo un hito tecnológico. Entre los retos a superar, fue necesario generar millones de fragmentos secuenciados de ADN simultáneamente y de gran tamaño (con un promedio de 14 mil pares de bases utilizando la plataforma de secuenciación masiva PacBio), de tal manera que se lograra abarcar una profundidad de 32 veces el genoma completo para poder resolver las numerosas regiones repetitivas que caracterizan a los genomas de las salamandras y reducir la complejidad del ensamblado por computadora. Por lo tanto, un punto importante fue la creación de la infraestructura computacional adecuada y el desarrollo de un nuevo algoritmo de ensamblador que permitieran abordar el problema, ya que al carecer de un genoma de referencia previamente secuenciado, que sirviera como andamio inicial, se requirió implementar un enfoque denominado ensamblaje de *novo*, el cual se complementó con un mapeo óptico para descartar la mayoría de los artefactos generados por tal ensamblado.

La liberación en bases públicas de esta primera versión del genoma del Axolotl, aunado a diversos esfuerzos de transcriptómica generados por nuestro grupo y varios otros en el mundo, abre las puertas a nuevos y más sofisticados retos por parte de la comunidad científica, que favorecerán la plena implementación de las nuevas tecnologías de edición genómica desarrolladas recientemente, como el sistema CRISPR/Cas9. Éstas están encaminadas a desentrañar finamente el funcionamiento de secuencias regulatorias a nivel genético y epigenético, lo que permitirá conocer la implicación de ciertos genes o programas genéticos durante el proceso regenerativo. Estos hallazgos, podrían a su vez repercutir paulatinamente en la implementación de nuevas terapias en el campo de la medicina regenerativa, y dar lugar así a la generación de órganos y estructuras biológicas complejas. Es uno de los grandes retos aún por asumir en este campo, lo cual requiere necesariamente de una comprensión a profundidad de los diversos programas genéticos involucrados y los posibles mecanismos de regulación que los gobiernan, durante las distintas etapas de su desarrollo. Nuestros hallazgos potencian también el uso de este modelo en el estudio del cáncer, ya que las células y tejidos del Axolotl pueden desdiferenciarse, proliferar y rediferenciarse de manera ordenada, sin derivar en la formación de tumores malignos. A esto hay que sumar los reportes que indican que el Axolotl muestra una alta resistencia a desarrollar

tumores malignos al ser expuesto a compuestos carcinogénicos. En la actualidad, nuestro grupo de trabajo utiliza tanto el Axolotl como el *Ambystoma velasci* como modelos de estudio para investigar distintos procesos del desarrollo y moleculares antes descritos, en colaboración con grupos nacionales e internacionales.

## Una especie icónica de México, y adoptada por el mundo, en el abandono

Pocos animales como el Axolotl han cautivado tanto a otras culturas e inspirado obras de arte, lo mismo en la literatura que en las artes visuales, el cómic y el cine. De ello dan cuenta Gerardo Villadelángel y Roger Bartra en la impresionante Antología *Axolotiada Vida y mito de un anfibio mexicano* (FCE, INAH, 2011) y la criatura central de la cinta *La forma del Agua*, ese semidiós acuático sudamericano, que es capaz de regenerarse luego de recibir múltiples impactos de bala.

De entre esas obras, el siguiente extracto de un cuento de Julio Cortázar, es una impresionante metáfora sobre la paradójica relación del humano con este anfibio:

“Los Axolotl eran como testigos de algo, y a veces como horribles jueces. Me sentía innoble frente a ellos, había una pureza tan espantosa en esos ojos transparentes. Eran larvas, pero larva quiere decir máscara y también fantasma. Detrás de esas caras aztecas inexpresivas y sin embargo de una crueldad implacable...”

Por un lado tan estudiado y admirado por artistas y científicos, por otro lado tan maltratado y abandonado como especie. Hemos mencionado que el Axolotl es endémico de la región lacustre del Valle de México. Los principales lagos y lagunas de esta zona han ido, tristemente, desapareciendo. Debido a estos drásticos cambios, el Axolotl está en una condición muy cercana a la extinción. Desde 1975, esta especie fue incluida en el Apéndice II de la Convención sobre el Comercio Internacional de Especies Amenazadas de Fauna y Flora Silvestre (CITES), para regular su comercio internacional. En México, está bajo protección por la Norma Oficial Mexicana (NOM-059-ECOL-1994) y ha estado bajo protección especial desde 2001, esta categoría cambió a en peligro de extinción en el 2010 (NOM-059-ECOL-2010). Hoy en día, el Axolotl es uno de las 51 especies prioritarias del programa de Conservación de Especies Prioritarias (PROCER). La Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza (UICN) cambió el estado de la especie de vulnerable a en peligro crítico en el 2006, lo que indica que esta especie se encuentra en alto riesgo de extinción.

Esta paradoja se hace aún más evidente, y hasta indignante, cuando damos cuenta que gobiernos y laboratorios de Estados Unidos de Norte América, países europeos y asiáticos, destinan cientos de veces más recursos para el estudio del Axolotl que los que destina México a su estudio y conservación. No es por falta de interés de grupos de académicos y científicos mexicanos, pues se han hecho esfuerzos importantes para conservar y estudiar al Axolotl. Pero los recursos destinados para ello son contados y raquíticos. Este maravilloso animal ha merecido, a lo sumo, que lo usen como el emoji de la CDMX, acción francamente insuficiente para lograr el rescate de una especie bandera de la conservación e ícono de la inmensa biodiversidad de México.

## Pies de Figuras

Figura 1. Fenotipos en la coloración del Axolotl. De forma general, se han reportado cuatro distintos tonos de coloración en este organismo, cuya gama va del negro-verduzco de la variedad silvestre, al blanco en las variedades leucística y albina blanca o al dorado en la variedad albina

dorada. Cabe destacar que la variedad leucística no es albina, pues se producen pigmentos que se fijan sólo en los globos oculares, mientras la variedad albina blanca no presenta pigmentación alguna en el exterior de su cuerpo.

Figura 2. Etapas en el desarrollo de *Ambystoma velasci*. Al ser un organismo de naturaleza metamórfica facultativa, *Ambystoma velasci* habita en ambientes acuáticos durante su etapa larvaria, sin embargo, si se presentan condiciones desfavorables una vez alcanzada cierta madurez, esta salamandra es capaz de hacer metamorfosis y convertirse en un organismo terrestre.

Figura 3. La regeneración de extremidades en el Axolotl es un proceso complejo en el cual deben restaurarse los tejidos perdidos tras una amputación. El tiempo de regeneración depende de varios factores como la edad del organismo y/o su estado de salud, entre otros.

**Annie Espinal Centeno, Hugo Varela Rodríguez, Gilberto Márquez Chavoya, Luis Alfredo Cruz Ramírez.**

*Los autores son miembros del Laboratorio de Complejidad Molecular y del Desarrollo, que pertenece a la Unidad de Genómica Avanzada (LANGEBIO) del Cinvestav sede Irapuato.*

This entry was posted on Thursday, May 24th, 2018 at 10:06 am and is filed under [Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta](#)

You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.