



**CAPÍTULO 1**  
**EMBRIOGÉNESIS, LA GENÉTICA Y LA BIOLOGÍA**  
**DEL DESARROLLO**

Clara Eugenia Arteaga Díaz

La última década del siglo XX se caracterizó por una revolución en la comprensión de la estructura animal con el concurso de los embriólogos y genetistas trabajando en conjunto. Con el advenimiento de la moderna tecnología molecular (genes knockout, transgénesis, etc.) en conjunto con avances simultáneos en teorías biológicas como la de la información posicional y la biología celular, el entendimiento de la genética del desarrollo y de la embriogénesis empezó a surgir. La respuesta a la pregunta central de cómo los genes pueden dirigir el desarrollo y la diferenciación de todos los tejidos del embrión, si a su vez todas las células tienen el mismo contenido genético, pudo elucidarse en los años sesenta con la noción de que sólo un pequeño porcentaje de genes son expresados en cada célula de manera diferencial, y esto, finalmente, llevó al conocimiento de la acción de grupos de genes específicos sobre el desarrollo embrionario (1).

Los estudios de Wolpert en 1969 sobre información posicional, aportando la noción de que cada célula de una estructura en desarrollo adquiere identidad con respecto a su posición a lo largo de un eje corporal, a través del reconocimiento de concentraciones diferentes de una sustancia (morfógeno), ayudó a establecer el papel de un grupo muy importante de genes, los Hox, los cuales refinan la información posicional de las células, expresándose diferencialmente en estructuras específicas. Estos genes actúan controlando la transcripción de otros genes (factores de transcripción) y sus proteínas contienen un dominio común de 60 aminoácidos (homeodominio) con capacidad de unirse específicamente a otros genes y regular

su expresión. Este dominio es codificado por una región del gen altamente conservada (homeobox). Los genes Hox son utilizados extensamente en la embriogénesis en tejidos tan diversos como los rombómeros, vértebras, glándula mamarias y genitales. Están organizados en los seres humanos como Hox A-D y localizados en los cromosomas 7, 17, 12 y 2 (2).

Otro concepto de la biología celular que aportó al conocimiento de la embriogénesis de manera fundamental fue el de la inducción. Ésta es definida como las interacciones entre las células y los tejidos que llevan a cambios en la forma o el destino de los tejidos adyacentes y a la consiguiente formación de otras estructuras. La inducción requiere de dos componentes: el tejido que envía la señal modificadora, el inductor, y el que la recibe y es modificado, el respondedor; saber que llevó a definir el papel de los genes Pax como involucrados en la acción de los tejidos modificadores. Se ha establecido que las señales entre el inductor y el respondedor pueden darse a través de contacto directo (señales yuxtacrina) o mediante sustancias difusibles, denominadas factores paracrinos o de crecimiento y diferenciación (GDF) (señales paracrinas). Los factores de crecimiento o paracrinos son agrupados en cuatro familias principales sobre la base de su estructura: factores de crecimiento fibroblástico (FGF), la familia Hedgehog, la familia Wingless (Wnt) y la superfamilia del factor de crecimiento transformante (TGF- $\beta$ ).

Los factores de crecimiento fibroblástico representan más de dos docenas de sustancias relacionadas estructuralmente, que activan un conjunto de receptores tirosina kinasa de la membrana celular (FGFR) que al activarse

fosforilan cientos de proteínas dentro de la célula respondedora. Los FGF están asociados con varias funciones del desarrollo, incluida la angiogénesis, la formación del mesodermo y la extensión del axón.

Las proteínas Hedgehog son una familia de factores paracrinos utilizados para inducir tipos celulares específicos y crear límites entre los tejidos. En vertebrados existen por lo menos tres tipos: sonic hedgehog (shh), desert hedgehog (dhh) e indian hedgehog (ihh), siendo el shh producido por la notocorda el del mayor número de funciones conocidas, como el establecimiento del patrón del tubo neural y el de las somitas.

La familia Wnt es un grupo de por lo menos quince glucoproteínas ricas en cisteínas. Dentro de sus funciones está la de inducción de las células dorsales de las somitas para convertirlas en músculo, la especificación de las células del cerebro medio y el desarrollo del sistema urogenital.

La superfamilia TGF- $\beta$  está constituida por treinta factores relacionados estructuralmente como la familia de activina, las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP); la familia Vg1, el factor neurotrófico derivado de la Glía, relacionado con la formación del riñón y de la neurona entérica; y el factor inhibidor de Muller, relacionado con eventos de la diferenciación sexual.

Existen además otros factores paracrinos involucrados en la respuesta inductora. Algunos son receptores localizados en la membrana de la célula respondedora que se unen al factor paracrino, desencadenando una serie de eventos como cambios conformacionales del propio receptor o fosfori-

laciones que a su vez transmiten una serie de señales desde el receptor hasta el núcleo, activando o inhibiendo a un grupo de genes. Estas vías se denominan de transducción de señales, y algunas de ellas son: vías del receptor de tirosina cinasa, vía smad, vía Jak-stat, vía de Wnt y vía Hedgehog.

La señalización yuxtacrina no involucra factores difusibles, pero es mediada a través de una vía de transducción de señales. Un ejemplo de este tipo de señalización es la vía Notch, una proteína receptora que al unirse a células que tienen tipos específicos de proteínas cambia su propia conformación y se une a factores de transcripción que activan la expresión génica generando diferenciación neuronal, especificación de vasos sanguíneos y segmentación de somitas (1).

## DESARROLLO EMBRIONARIO

El desarrollo embrionario se inicia muy tempranamente con la formación de los gametos, células altamente especializadas que se originan a partir de células somáticas, madurándose a través de divisiones meióticas en un proceso denominado gametogénesis.

## GAMETOGÉNESIS

Los gametos son derivados de las células germinales primordiales (CGP) que se forman en el epiblasto durante la segunda semana de desarrollo para

luego migrar a la pared del saco vitelino. A partir de la cuarta semana estas empiezan a migrar desde el saco vitelino hasta el futuro lugar de las gónadas, a donde llegan al final de quinta semana. Durante la migración y en su sitio definitivo, las CGP incrementan su número por divisiones mitóticas.

Aunque las gametogénesis masculina y femenina se fundamentan en la división meiótica, entre los dos procesos existen diferencias que son cruciales para la comprensión del proceso de fertilización.

## ESPERMATOGÉNESIS

Las diferencias específicas del sexo en el desarrollo y organización celular de los gametos masculino y femenino empiezan desde la meiosis, la división celular de reducción que lleva a la haploidía.

En el varón las células germinales permanecen quiescentes hasta la pubertad, momento en el cual se generan todos los mecanismos por los cuales las espermatogonias (células diploides) se convierten en espermatozoides. Poco antes, las CGP dan origen a las células stem de las espermatogonias. A partir de esta población surgen dos tipos celulares: las espermatogonias tipo A, que llevan a cabo un número de divisiones mitóticas limitado, formando en el último ciclo las espermatogonias tipo B, que luego se dividen y dan lugar a los espermatoцитos primarios. Los espermatoцитos primarios (diploides) entran en la fase S (síntesis) del ciclo celular formando esper-

matocitos tetraploides y marcando el inicio de la profase meiótica. En este punto los cromosomas homólogos se unen a través de una estructura proteica llamada el complejo sinaptonémico y llevan a cabo la recombinación genética para luego alinearse en la placa metafásica y separar las cromátides hermanas en dos células hijas (diploides). Cada una de ellas volverá a separar las cromátides homólogas para generar cuatro células haploides en la segunda división meiótica.

Después de la meiosis, las espermátides —bajo el control del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal— generan una serie de cambios morfológicos y bioquímicos denominados espermiogénesis, que incluyen la eliminación del citoplasma y la remodelación nuclear y de la cromatina, lo que implica el reemplazo de la mayoría de las histonas por otras proteínas específicas llamadas proteínas de transición, las cuales después son reemplazadas por protaminas, induciendo la compactación del DNA, seguida por eyección del citoplasma y formación del acrosoma y del flagelo (3).

La maduración de los oocitos, en cambio, se inicia antes del nacimiento, cuando las CGP han alcanzado la gónada y se diferencian en oogonias (diploides). Estas células experimentan una oleada de divisiones mitóticas con el propósito de aumentar en cantidad, tal, que al final del quinto mes alcanzan su número máximo de siete millones y se organizan en grupos, rodeadas por una capa de células epiteliales planas, las células foliculares, dando lugar a los oocitos primarios. A partir de este momento se inicia el proceso de muerte celular y atresia de la mayoría de las oogonias y de los oocitos

primarios. Todos los que sobreviven inician la división meiótica, previa duplicación del material genético, la cual se detiene en la profase de la primera división, permaneciendo detenida durante años y restaurándose sólo hasta el inicio del primer ciclo ovulatorio. En el oocito primario (tetraploide) el uso metafísico es polarizado en un extremo de la célula, generando dos células hijas asimétricas, una de las cuales heredará la mayor parte del citoplasma y podrá continuar la división (oocito secundario), mientras que la otra, sin citoplasma (primer cuerpo polar), se perderá. Inmediatamente el oocito secundario (diploide) entra en la segunda división meiótica, la cual vuelve a detenerse en metafase y restituirá su división únicamente si se produce la fertilización; entonces se dividirá también de manera asimétrica para asegurar que una de las dos células con la mayor parte del citoplasma, el óvulo maduro (haploide), sea suficientemente capaz de mantener el desarrollo embrionario. El óvulo, en contraste con el espermatozoide, necesita enriquecer y acrecentar el citoplasma con factores que garanticen la nutrición del embrión antes de la implantación.

En el oocito también se produce remodelación de la cromatina, siendo la acetilación el mecanismo dominante. Los diversos patrones de acetilación de lisinas observados sobre las histonas H3 y H4 en el oocito meiótico y en el embrión preimplantación, sugieren que ésta es importante en la reprogramación epigenética y posiblemente en la dinámica de los cromosomas.

Entonces, mientras los espermatozoides incorporan una multitud de histonas variantes H1, H2A, H2B y H3, generando una importante remodela-

ción de la cromatina, el oocito mantiene una estructura de cromatina más parecida a la somática (3).

## FERTILIZACIÓN

La fertilización es un proceso complejo, más que un simple momento en el cual el óvulo y el espermatozoide juntan sus complementos genéticos en una sola célula, el huevo fertilizado o cigoto, en un proceso denominado singamia. Este proceso ocurre en la ampolla de la trompa uterina y se puede dividir en los siguientes cuatro eventos:

1. Contacto y reconocimiento entre el espermatozoide y el óvulo, que en principio supone la pertenencia de las dos células a la misma especie, y que implica a su vez las siguientes fases:
  - a. La quimioatracción del espermatozoide hacia el óvulo a través de moléculas secretadas por este último es un mecanismo observado en varias especies. En mamíferos, los espermatozoides pasan a través del útero y las trompas de Falopio interactuando con células y secreciones del tracto reproductor femenino. Sin embargo, los espermatozoides recién eyaculados no tienen capacidad de fertilizar si no han residido durante algún tiempo en el tracto reproductor femenino. Los cambios que hacen competente al espermatozoide para fecundar se denominan capacitación. La tecnología de fertilización *in vitro* ha permitido es-

tablecer que la capacitación de los espermatozoides *in vitro* se puede inducir mediante su incubación en medio de cultivo que contenga iones de calcio, bicarbonato y albúmina sérica, generando cambios moleculares como la eliminación de colesterol de la membrana celular del espermatozoide; la pérdida de proteínas o hidratos de carbono de su superficie, posiblemente para desbloquear los sitios de reconocimiento a los receptores de la zona pelúcida (ZP), y la salida de iones K que negativizan el potencial de la membrana del espermatozoide y facilitan la entrada de iones de calcio que, junto con el bicarbonato, son críticos en la producción de cAMP, facilitando la reacción acrosómica y fosforilación de proteínas.

- b. La unión del espermatozoide a la membrana del óvulo. De los 200 a 300 millones de espermatozoides que son depositados en la cavidad vaginal, sólo de 200 a 500 alcanzan la periferia del óvulo.
  - c. Existen en la zona pelúcida tres receptores principales de glucoproteínas: ZP1, ZP2 y ZP3, siendo esta última la que inicia la unión e impide que otros espermatozoides se unan a otros receptores ZP. La unión con ZP3, además, inicia la reacción acrosómica. La unión del espermatozoide a la ZP se hace a través de receptores como la galactosil transferasa I, la cual activa proteínas G que abren canales de calcio y empiezan la reacción de exocitosis de la vesícula acrosómica.
  - d. Reacción acrosómica. Tiene lugar después de la unión a la zona pelúcida cuando el acrosoma libera sustancias como la acrosina y otras similares a la tripsina.
  - e. El paso del espermatozoide a través de la membrana. La exocitosis de la membrana acrosómica libera proteasas que degradan la zona pelúcida creando un orificio a través del cual entra el espermatozoide al óvulo. Cuando el espermatozoide ha llevado a cabo la reacción acrosómica y entra al gameto femenino comienza la fusión de las membranas.
2. Regulación de la entrada de los espermatozoides y bloqueo de la polispermia. La entrada de más de un espermatozoide al óvulo genera un embrión con contenido poliplode excesivo de material genético paterno. Este embrión es inviable y se denomina mola hidatiforme parcial. Las especies han desarrollado diversos métodos para bloquear la entrada de más de un espermatozoide; en algunas se produce un bloqueo rápido, cambiando el potencial eléctrico de la membrana del óvulo, y un bloqueo lento generado por la reacción de los gránulos corticales o reacción cortical, que consiste en un bloqueo mecánico que se inicia 20 segundos después de la entrada del primer espermatozoide y que genera modificación de los receptores para la ZP sobre el espermatozoide.
  3. Fusión del material genético del espermatozoide y del óvulo. El espermatozoide entra al oocito que tiene su núcleo detenido en la metafase de la segunda división meiótica. Las oscilaciones del calcio activan una

cinasa que lleva a la proteólisis de la ciclina y a la continuación y terminación del ciclo celular y de la oogénesis. Posteriormente se produce la síntesis de DNA, que ocurre separadamente en cada pronúcleo, y el centriolo que proviene del espermatozoide produce sus ásteres, los cuales a su vez polimerizan los microtúbulos que acercan y unen a los dos pronúcleos. Las pocas mitocondrias que entran con el espermatozoide son degradadas en el óvulo, lo que hace que el DNA mitocondrial del cigoto sea casi enteramente proveniente del óvulo.

4. Activación del metabolismo del cigoto. La liberación de calcio determina la entrada del cigoto al ciclo celular y reactiva la síntesis de proteínas, desencadenando todos los procesos celulares y moleculares iniciales relacionados con la embriogénesis temprana. Básicamente son tres los resultados de la fecundación:
  - Restablecimiento del número diploide de cromosomas.
  - Determinación del sexo del embrión dependiente del cromosoma sexual que porte el espermatozoide fecundante: X, embrión XX femenino o Y, embrión XY masculino.
  - Comienzo de las divisiones mitóticas que llevan a la segmentación. De no producirse la fertilización, el óvulo es degradado veinticuatro horas después de la ovulación. Tres fases son consideradas en el desarrollo embrionario: la preimplantación, la implantación y la postimplantación (1, 4).

## PERÍODO DE PREIMPLANTACIÓN

El porcentaje de éxito de la implantación de los embriones humanos es muy bajo, calculándose que antes de la implantación hasta el 70 por ciento de los huevos fertilizados se pierden y en la postimplantación hasta el 50 por ciento, la mitad por alteraciones cromosómicas del cigoto.

Poco después de la singamia, el huevo fertilizado o concepto duplica su material genético antes de separarse en dos células, llamadas hijas o blastómeras, las que permanecen laxamente unidas entre sí y sostenidas por la envoltura externa del óvulo, la zona pelúcida. Cada una de las dos blastómeras a su vez se divide en otras dos para formar un concepto de cuatro células, y cada una de ellas a su vez en otras dos para formar un concepto de ocho células, y así sucesivamente hasta formar un embrión multicelular. Todo este proceso se lleva a cabo mientras el embrión hace el recorrido por las trompas hasta la luz de la cavidad uterina. El concepto es entonces una masa redondeada de células denominado mórula. En este momento cada una de las blastómeras tiene toda la potencialidad para formar un embrión completo, es decir, cada blastómera es totipotencial. Sin embargo, poco después, las células externas de la mórula se aplanan y se unen estrechamente entre sí formando el trofocotodermo, mientras que las células que permanecen en el interior forman la masa celular interna (MCI), la cual es empujada a un polo celular por la entrada de fluido que va llenando la cavidad que empieza a formarse y dar lugar al blastocisto (**Figura 1**); este crece y eclosiona de la zona pelúci-

da; por la acción de las células del trofotodermo que se encuentran en contacto con el embrión y que empiezan a introducirse entre las células epiteliales de la mucosa uterina en el sexto día de desarrollo, se inicia la implantación (5).

La formación del blastocisto es la primera diferenciación celular. Las células pierden su totipotencialidad y a partir de entonces el trofotodermo sólo tiene la posibilidad de generar los tejidos del corión o porción embrionaria de la placenta, mientras que las células de la MCI podrán dar origen al embrión, a su saco vitelino, a la alantoides y a las membranas amnióticas. Una vez tomada esta primera decisión, las células de estas dos regiones expresan genes diferentes.

Casi todo lo que conocemos acerca del desarrollo del embrión humano ha sido extrapolado de la observación y la experimentación en otras especies. Como la mayoría de los mamíferos, el embrión humano en desarrollo es enteramente dependiente del ambiente uterino interno y de la suplencia sanguínea externa para su desarrollo y supervivencia hasta el nacimiento. Esta dependencia es mediada por una serie de tejidos extraembrionarios derivados del cigoto, no de la madre. La separación del cigoto en tejidos embrionarios y extraembrionarios es un hecho biológico que sólo fue reconocido en la segunda mitad del siglo XX en una variedad de mamíferos.

## CÉLULAS DE LA MCI. CÉLULAS STEM EMBRIONARIAS

Las *stem* embrionarias (CSE) son células pluripotentes derivadas de la MCI del blastocisto caracterizadas por su capacidad ilimitada de autorrenovarse en cultivo y por su amplio potencial de desarrollo, demostrado por la capacidad de formar cualquier tipo celular derivado de las tres capas germinales in vivo e *in vitro*. Estos dos rasgos hacen a las CSE extremadamente importantes en la investigación básica y aplicada, constituyéndose en una herramienta poderosa para estudiar el desarrollo humano. Estas células se caracterizan además por la expresión específica de un grupo de moléculas de superficie celular (antígenos embrionarios específicos), de marcadores genéticos (OCT4, Nanog, Rex1) y por la actividad de enzimas tales como la telomerasa y la fosfatasa alcalina. In vitro se ha demostrado que las CSE pueden ser inducidas a diferenciarse creciendo en suspensión en cultivos, resultando en la producción de muchos tipos celulares como nervio, piel, tejido adrenal, sangre, endotelio, riñón, músculo, hueso, etc., expresando marcadores específicos de cada uno de esos tejidos y evidenciando un casi ilimitado potencial terapéutico (6-8).

## EMBARAZO GEMELAR

La mayoría de las gestaciones generan un único individuo; sin embargo, en el 1 por ciento de los casos se pueden generar gestaciones con más de



un embrión. Desde el punto de vista del origen, los embarazos gemelares se clasifican como dizigóticos cuando resultan de la fertilización independiente de dos óvulos por dos espermatozoides, suponiendo que se libera más de un óvulo.

Estos individuos son, desde el punto de vista genético, tan similares como los hermanos no gemelos. Los gemelos monozigóticos son generados por una sola fertilización que da como resultado un solo embrión dividido en 2 masas celulares que formarán 2 embriones idénticos desde el punto de vista genético (Figura 2). Por cerca de 330 nacimientos espontáneos se produce 1 nacimiento monozigótico. La causa de la gemelaridad monozigótica en seres humanos es desconocida; sin embargo, el daño de la MCI o la ruptura de la zona pelúcida han sido sugeridas como posibles causas. Tres subtipos de gemelos monozigóticos se reconocen de acuerdo al momento del desarrollo embrionario en que se produzca la separación embrionaria:

- Gemelos dicoriónicos diamnióticos: antes del cuarto día de posfertilización.
- Gemelos monocoriónicos diamnióticos, entre el cuarto y el séptimo día de posfertilización.
- Gemelos monocoriónicos monoamnióticos, después del octavo día de posfertilización. La posibilidad de generar gemelos monozigóticos cesa inmediatamente después de iniciada la implantación (9).

## IMPLANTACIÓN

Mientras el embrión se está moviendo a través de las trompas uterinas, la zona pelúcida evita que él se adhiera a las paredes; cuando tales adherencias se producen, se genera un embarazo ectópico. Una vez que el blastocisto ha eclosionado puede hacer contacto directo con la cavidad uterina y el epitelio uterino atrapa al blastocisto sobre la matriz extracelular que contiene colágeno, laminina, fibronectina, ácido hialurónico y receptores de heparán-sulfato. Las células del trofoblasto contienen integrinas que se unen al colágeno uterino, a la fibronectina y a la laminina, y sintetizan el proteoglicano heparán-sulfato, justamente antes de la implantación. Una vez en contacto con el endometrio, el trofoblasto secreta otro grupo de proteasas como colagenasa, estromelisin y activador del plasminógeno. Estas enzimas digieren las proteínas de la matriz extracelular del tejido uterino, permitiéndole al blastocisto introducirse dentro de la pared uterina. Así como el corión forma la porción fetal de la placenta, las células uterinas forman la porción materna, la decidua, que llega a ser rica en vasos sanguíneos que proporcionarán oxígeno y nutrientes al embrión. Los nutrientes almacenados a lo largo de la maduración del óvulo han provisto la nutrición del embrión antes de la implantación.

## POSTIMPLANTACIÓN

Simultáneamente, la MCI continúa el desarrollo, diferenciándose en dos tipos celulares: el hipoblasto, también llamado endodermo primitivo, y el



epiblasto; ambas capas forman el disco germinativo bilaminar. Las células del hipoblasto se extienden para revestir la cavidad del blastocele y originar el endodermo extraembrionario que formará el saco vitelino y las células del epiblasto se separan para revestir la cavidad amniótica, que se empezará a llenar de fluido. Se cree que el epiblasto embrionario contiene todas las células que generarán el embrión verdadero.

La gastrulación, o formación del embrión trilaminar, es el evento más característico de la tercera semana de desarrollo. Se inicia con la aparición de la línea o estría primitiva en la superficie del epiblasto y el nódulo y la fosita primitiva en su extremo posterior. Las células del epiblasto migran hacia la línea primitiva, y se desprenden y deslizan debajo del epiblasto. La migración y especificación celular son controladas por el FGF8, inhibiendo la Cadherina E. Algunas células se desplazan hacia el hipoblasto, donde formarán el endodermo embrionario; otras, entre el epiblasto y el hipoblasto, formando el mesodermo embrionario; y las células que quedan en el epiblasto formarán el ectodermo. Es decir, que todas las capas embrionarias se originan en el epiblasto.

Una vez aparece la estría primitiva, el embrión empieza a tener polaridad. Los ejes corporales anteroposterior o craneocaudal, dorsoventral y derecha izquierda, se establecen desde antes de la gastrulación, siendo el craneocaudal controlado por los genes Hox. Los genes que controlan las estructuras más craneales se disponen hacia el extremo 3' del cromosoma, y los que regulan las estructuras más caudales se ubican en el extremo 5'.

## FORMACIÓN DE LA NOTOCORDA

Las células prenotocordales que se invaginan en la fosita primitiva migran en dirección cefálica a la placa notocordal, donde proliferan y se desprenden del endodermo para formar un cordón macizo llamado notocorda, que es la base del esqueleto axial; la elongación de la notocorda ocurre en sentido cefalocaudal. Al término de la tercera semana, las tres capas germinativas básicas —el ectodermo, el mesodermo y el endodermo— se establecen en la región cefálica y el proceso continúa en las áreas más caudales del embrión, terminando al final de la cuarta semana. La diferenciación de órganos y tejidos ha comenzado y tiene lugar en dirección cefalocaudal a medida que continúa la gastrulación. Simultáneamente, el trofoblasto invade la pared uterina y forma las vellosidades primarias, con un núcleo mesenquimatoso en el cual se originan capilares que al contacto con los capilares del corión dan inicio al suministro de nutrientes y oxígeno al embrión (4).

## PERÍODO EMBRIONARIO

Se extiende desde la tercera hasta la octava semana de desarrollo. En esta etapa, cada una de las capas germinativas da origen a tejidos y sistemas orgánicos. El ectodermo origina las estructuras y órganos que mantienen el contacto con el mundo externo:

- Sistema nervioso central
- Sistema nervioso periférico

- Epitelio sensorial del oído, nariz y ojo
- Piel, pelo y uñas
- Glándulas hipófisis, mamaria, sudoríparas, y el esmalte de los dientes

Una vez que se han formado la notocorda y el mesodermo precordial, estos inducen al ectodermo a formar la placa neural mediante la activación del FGF e inhibición de BMP4 y TGF- $\beta$  la placa se extiende a lo largo de la línea primitiva, dando lugar a los pliegues neurales, los cuales se aproximan gradualmente hacia la línea media, donde se fusionan desde la región cervical avanzando caudalmente. A medida que los pliegues se aproximan, algunas células de los bordes se desprenden y penetran el mesodermo subyacente, son las células de la cresta neural que formarán los melanocitos, neuronas de ganglios sensoriales, simpáticos y entéricos, células de Shwann y de la médula suprarrenal.

Los componentes de la placa germinativa mesodérmica son el mesodermo paraaxial, intermedio y lateral. El mesodermo paraaxial da origen a las somitómeras que forman el mesénquima de la cabeza y se organizan en somitas, que originan el miotoma (tejido muscular), el esclerotoma (cartílago y hueso) y el dermatoma (tejido subcutáneo de la piel). El *sonichegehog* induce el esclerotoma, WNT la musculatura epiaxial y BMP4, FGF y WNT la musculatura de los miembros y la pared corporal. La neurotrofina 3 induce la epidermis. El mesodermo también da lugar a los sistema vascular y urogenital, al bazo y a la corteza de las glándulas suprarrenales. La placa

germinativa endodérmica genera el revestimiento epitelial del tracto gastrointestinal, el aparato respiratorio, la vejiga urinaria, el parénquima de la tiroides, la paratiroides, el hígado, el páncreas y el revestimiento epitelial de la cavidad del tímpano y de las trompas auditivas.

Como resultado de la formación de los órganos y del rápido crecimiento del sistema nervioso central, el embrión, que presenta hasta entonces forma de disco aplanado, se pliega cefalocaudal y transversalmente, adquiriendo la forma redondeada del final del período embrionario (4).

## REFERENCIAS

1. **Gilbert SF.** Biología del desarrollo. 7ª edición; 2006.
2. **Lovejoy CO, McCollum MA, Reno PL and Rosenman BA.** Developmental biology and human evolution. *Annual Review of Anthropology* 2003; 32: 85-109.
3. **Kimmins S and Sassone-Corsi P.** Chromatin remodelling and epigenetic features of germ cells [review article]. *Nature Publishing Group* 2005; 434(7033): 583-589.
4. **Langman S.** Embriología médica con orientación clínica. 10ª edición; 2007.
5. **Downs KM.** Embryological origins of the human individual DNA and cell. *Biolog* 2008; 27(1).
6. **Dvash T, Ben-Yosef D, Eiges R.** Human Embryonic Stem Cells as a Powerful Tool for Studying Human Embryogenesis (review article). *International Pediatrics Research Foundation* 2006; 60(2): 111-117.
7. **Wu, Hao, Sun, Vi Eve.** Epigenetic Regulation of Stem Cell Differentiation [review articles]. *International Pediatrics Research Foundation* 2006; 59(4) Supl 1: 21r-25r.

8. Terskikh AV, Bryant PJ, Schwartz PH. Mammalian Stem Cells [review articles]. *International Pediatrics Research Foundation* 2006; 59(4) Supl 1: 13r-20r.

9. Hall J. Twinning. *Developmental Biology. The Lancet* 2003: 362. Disponible en: [www.thelancet.co](http://www.thelancet.co)



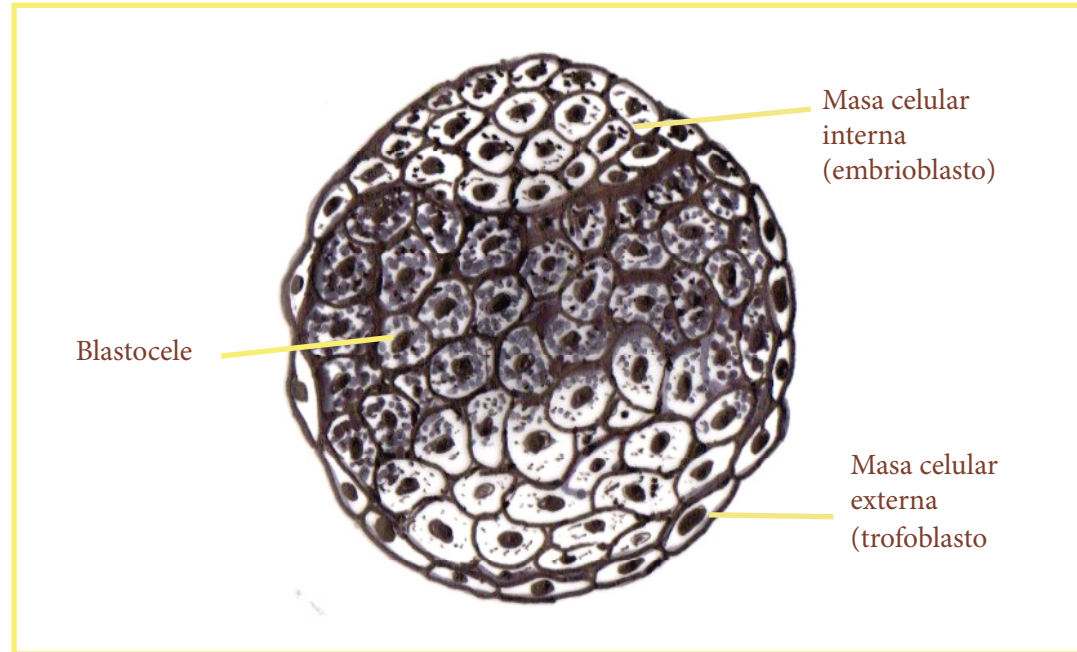


Figura 1

El blastocisto. (Ilustración: C. Florido)

Modificada de S.G. Gilbert.

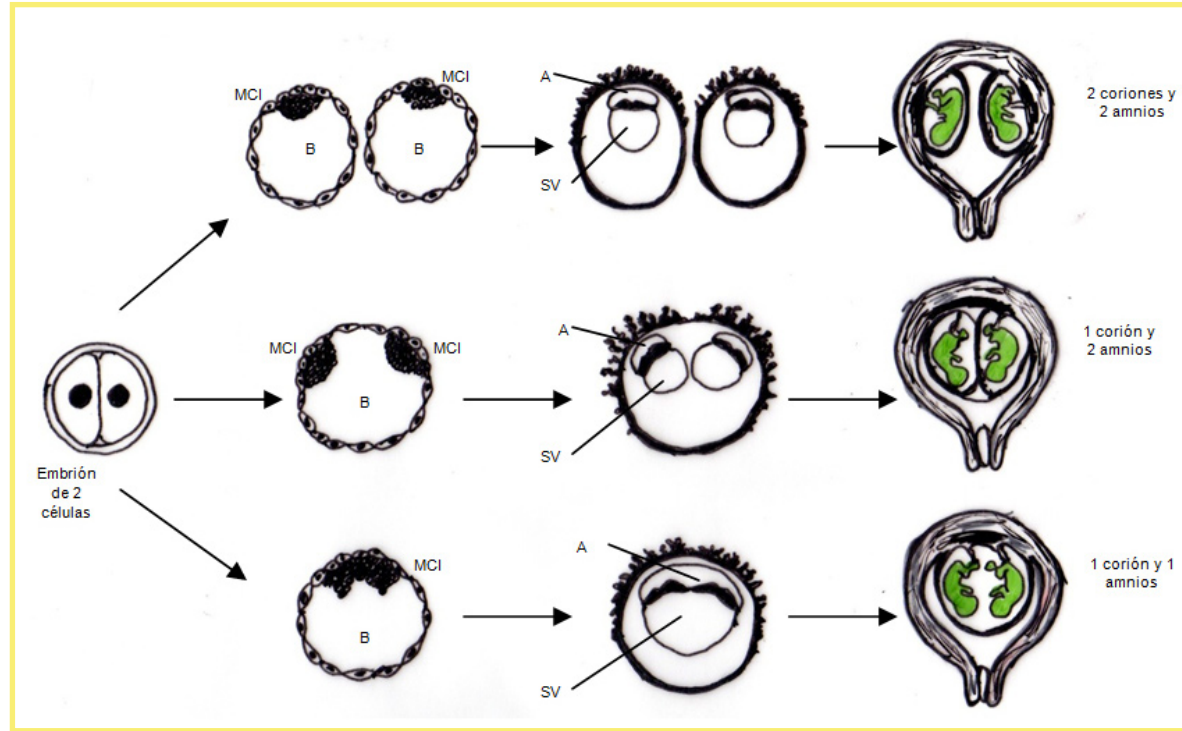


Figura 2

Embarazo gemelar monocigótico. MCI: masa celular interna; B: blastocelo; A: amnios; SV: saco vitelino. (Ilustración: C. Florido)

Modificado de K.L. Moore.