

De la tercera a la octava semanas: el periodo embrionario

El periodo embrionario, o periodo de la organogénesis, tiene lugar de la tercera a la octava semana del desarrollo; es la fase en que las tres capas germinales –ectodermo, mesodermo, endodermo dan origen a varios tejidos y órganos específicos. Al final del periodo embrionario los principales sistemas de órganos ya se establecieron; al final del segundo mes ya pueden identificarse las principales características externas del cuerpo.

DERIVADOS DE LA CAPA GERMINAL ECTODÉRMICA

Al inicio de la tercera semana de desarrollo esta capa adopta la forma de un disco más ancho en la región cefálica que en la caudal (Fig. 6.1). El aspecto de la notocorda y del mesodermo precordial hacen que el ectodermo suprayacente se engruese para formar la **placa neural** (Fig. 6.2A,B). Las células de la placa constituyen el **neuroectodermo** y esta inducción representa el primer eslabón en el proceso de **neurulación**.

Regulación molecular de la Inducción neural

La inducción de la placa neural se debe a la regulación de señalización del **factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF)** junto con la inhibición de la actividad de la **proteína morfogénica ósea 4 (BMP4)**, la cual pertenece a la familia del **factor de transformación del crecimiento (TGF- β)** que desplaza centralmente al ectodermo y al mesodermo. La señalización de FGF tal vez promueve una vía neural mediante un mecanismo desconocido mientras evita la transcripción de **BMP** y regula la expresión de **cordina** y **nogina** que inhiben la acción de **BMP**. La presencia de **BMP4**, que invade el mesodermo y el ectodermo del embrión en gastrulación, induce la formación de epidermis a partir del mesodermo; el mesodermo produce el mesodermo de placas intermedia y lateral. Si el ectodermo queda

protegido contra la exposición a varias **BMP**, su “estado por omisión” consiste en volverse tejido neural. Inactiva a **BMP** la secreción de otras tres moléculas: **nogina**, **cordina** y **folistatina**. Las tres están presentes en el organizador (nódulo primitivo), en la notocorda y en el mesodermo precordial. Neutralizan el ectodermo inhibiendo **BMP** y haciendo que el mesodermo se convierta en notocorda y en mesodermo paraxial (lo dorsaliza); sin embargo, estos inductores neurales sólo inducen los tejidos de tipo prosencéfalo y mesencéfalo. La inducción de las estructuras de las placas caudal y neural (prosencéfalo y médula espinal) dependen de dos proteínas secretadas: **WNT3a** y **FGF**. Además, el **ácido retinoico (AR)** al parecer participa en la organización del eje craneocaudal, pues puede causar una reespecificación de los segmentos caudales en otros más caudales al regular la expresión de los **genes de homeosecuencia** (p. 88).

Neurulación

La neurulación es el proceso mediante el cual la placa neural produce el tubo neural. Uno de los pasos más importantes de este proceso consiste en alargar la placa neural y el eje corporal con el fenómeno de extensión convergente: se produce un movimiento de lateral a medial en las células del plano del ectodermo y del mesodermo. El proceso está regulado por señales que se desplazan por la vía de polaridad de las células planares (capítulo 1, p. 9); es esencial para el desarrollo del tubo neural. Conforme la placa neural va alargándose, sus bordes laterales se elevan para producir **pliegues neurales** y la región medial deprimida da origen al **surco neural** (Fig. 6.2). En forma gradual los pliegues neurales se acercan uno a otro en la línea media donde se fusionan (Fig. 6.3A,B). La fusión empieza en la región caudal (quinto somita) y avanza en dirección craneal y caudal (Fig. 6.3C,D). Así se forma el **tubo neural**. Mientras la fusión no esté completa, los extremos cefálico y caudal del tubo neural se comunican con la cavidad amniótica a través de los **neuroporos anterior (craneal) y posterior (caudal)**,

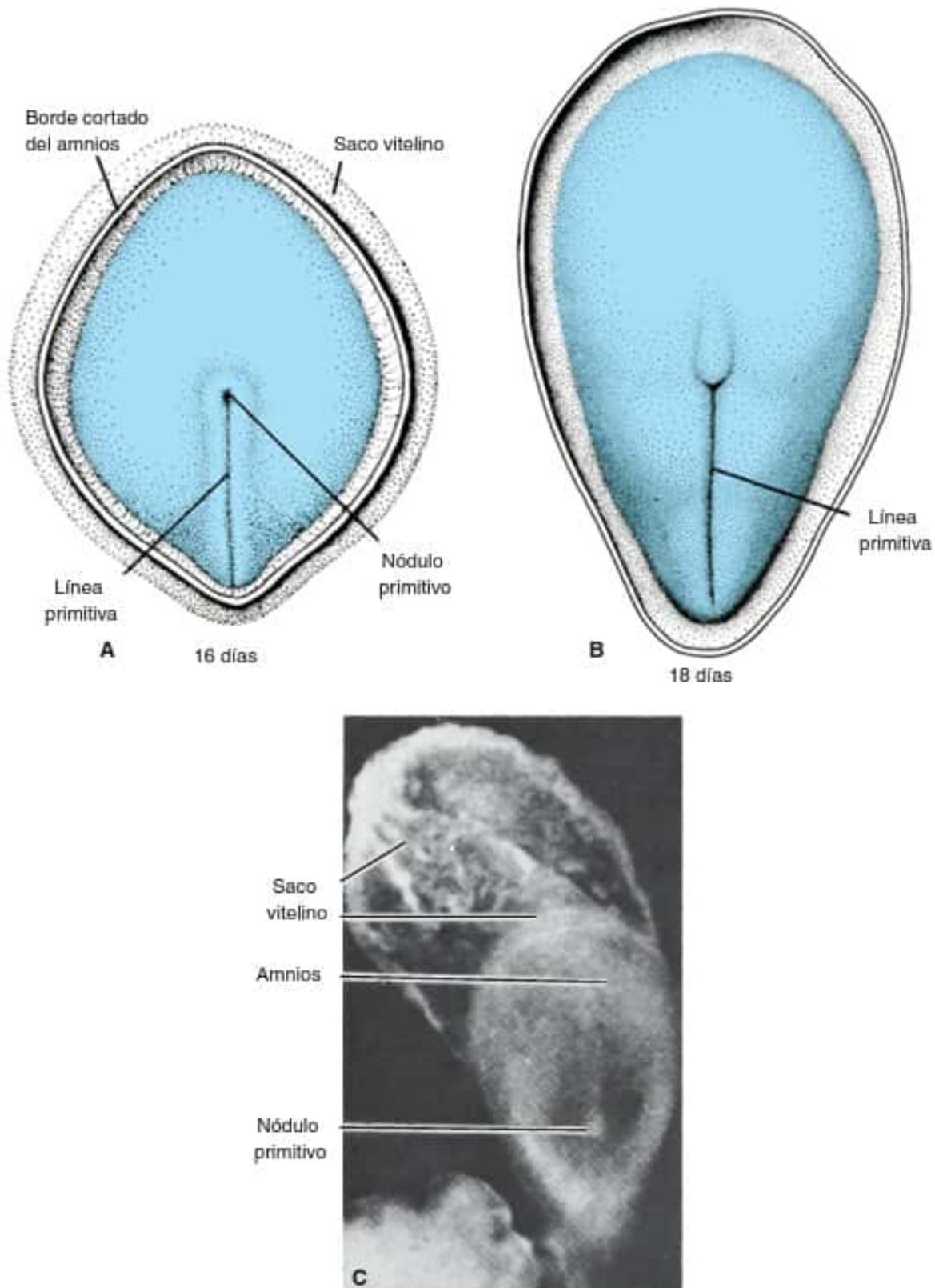


FIGURA 6.1 **A.** Vista dorsal de un embrión presomita. La línea y el nódulo primitivos son visibles. **B.** Vista dorsal de un embrión presomita de 18 días. El embrión tiene forma de pera, con su región cefálica un poco más ancha que el extremo caudal. **C.** Vista dorsal de un embrión humano de 18 días. Obsérvense el nódulo primitivo. El saco vitelino muestra un aspecto ligeramente moteado. El embrión mide 1.25 mm y el ancho máximo es de 0.68 milímetros.

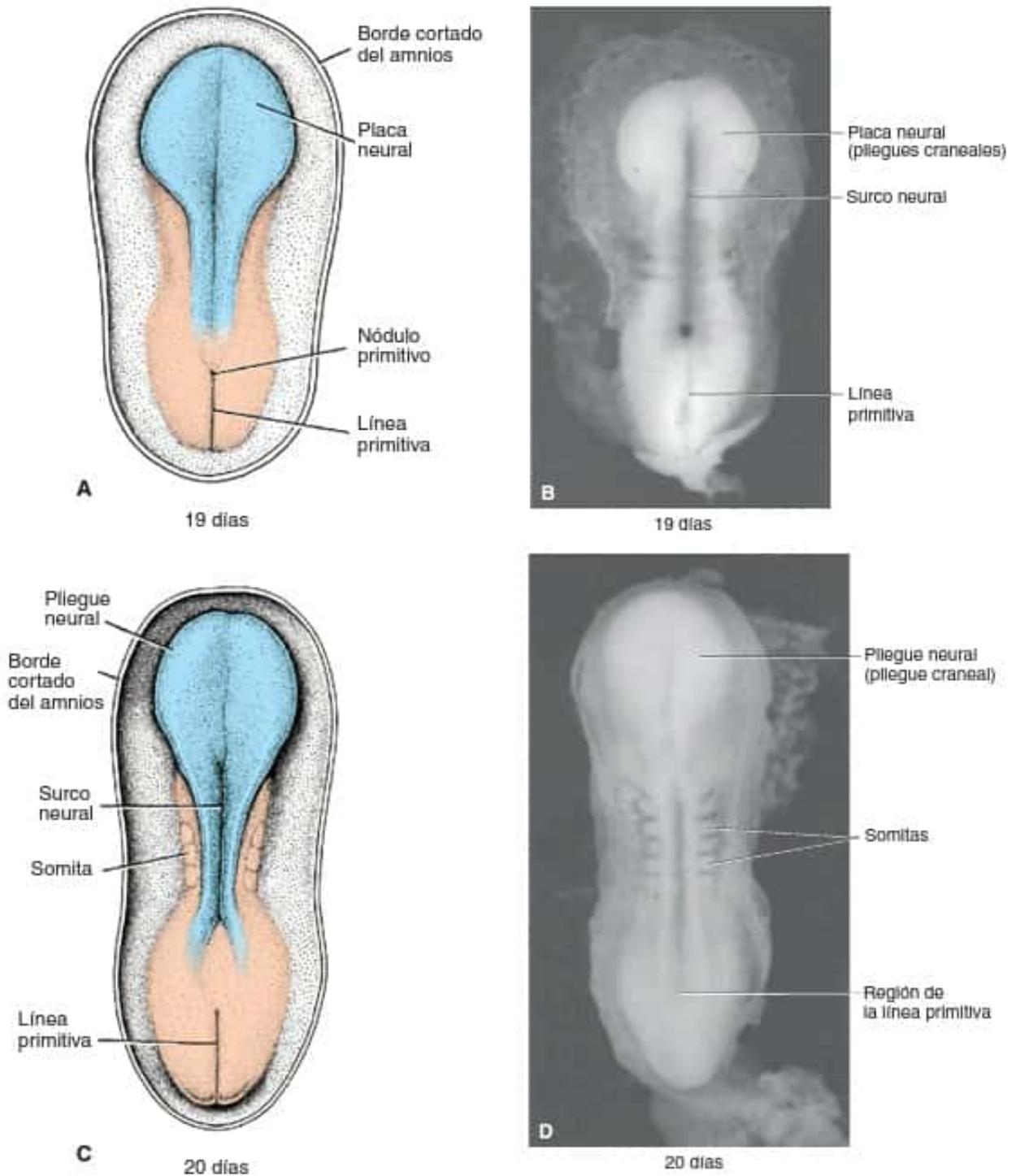


FIGURA 6.2 **A.** Vista dorsal de un embrión primitivo tardío de unos 19 días. Se extrajo el amnios y la placa neural se ve con claridad. **B.** Vista dorsal de un embrión humano de 19 días. **C.** Vista dorsal de un embrión de unos 20 días, que muestra los somitas, así como la formación del surco y de los pliegues neurales. **D.** Vista dorsal de un embrión humano de 20 días.

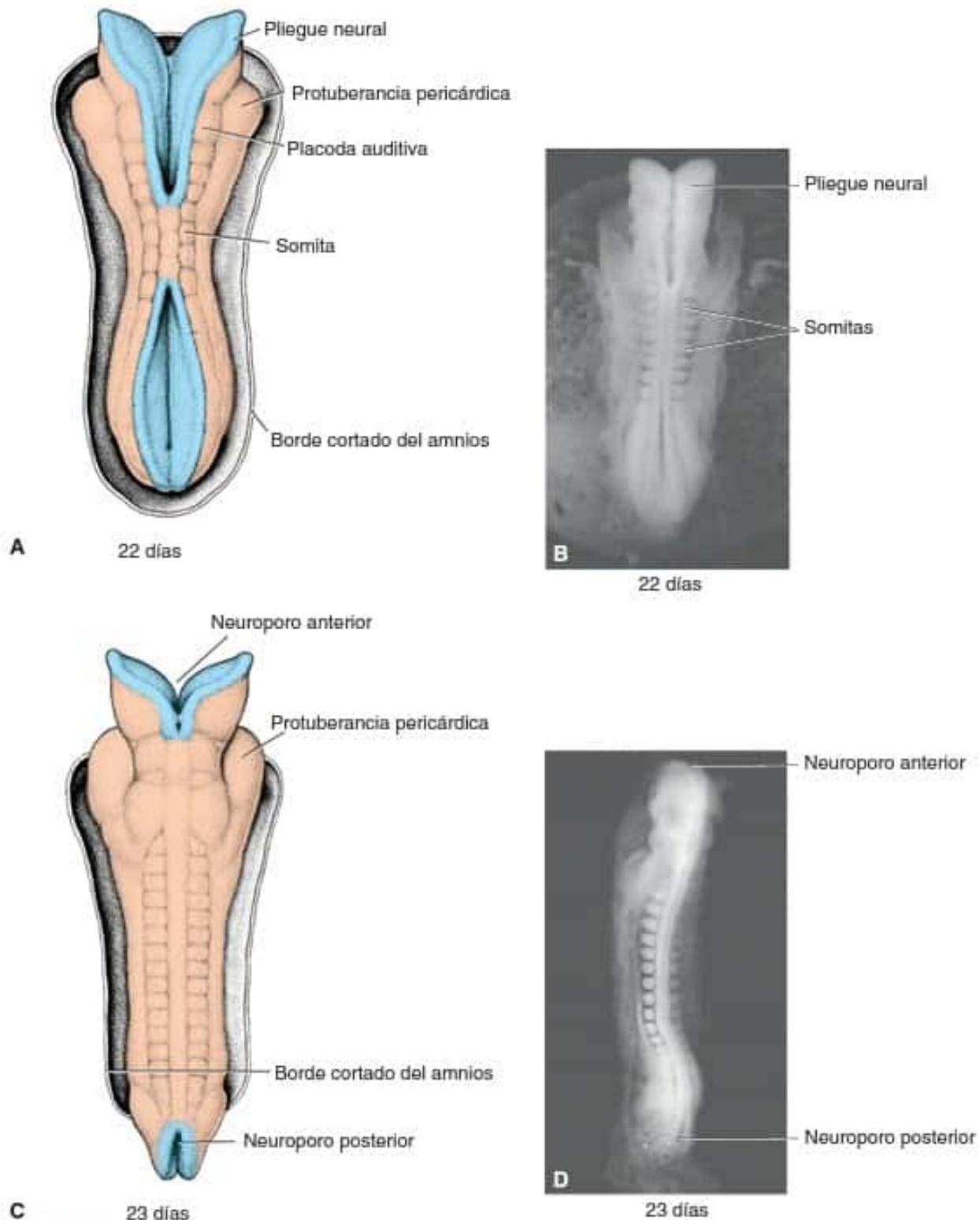


FIGURA 6.3 **A.** Vista dorsal de un embrión de unos 22 días. A cada lado del tubo neural se distinguen siete somitas bien diferenciados. **B.** Vista dorsal de un embrión humano de 21 días. **C.** Vista dorsal de un embrión aproximadamente de 23 días. Obsérvese la protuberancia pericárdica a ambos lados de la línea media en la parte cefálica del embrión. **D.** Vista dorsal de un embrión humano de 23 días.

respectivamente (Figs. 6.3C,D y 6.4A). El neuroporo craneal se cierra aproximadamente en el día 25 (fase de 18 a 20 somitas), en tanto que el neuroporo posterior lo hace en el día 28 (fase de 25 somitas) (Fig. 6.4B). En ese momento la neurulación ha terminado

y el sistema nervioso central está representado por una estructura tubular cerrada con una parte caudal estrecha, la **médula espinal**, y una parte cefálica mucho más ancha caracterizada por varias dilataciones: las **vesículas encefálicas** (capítulo 18).

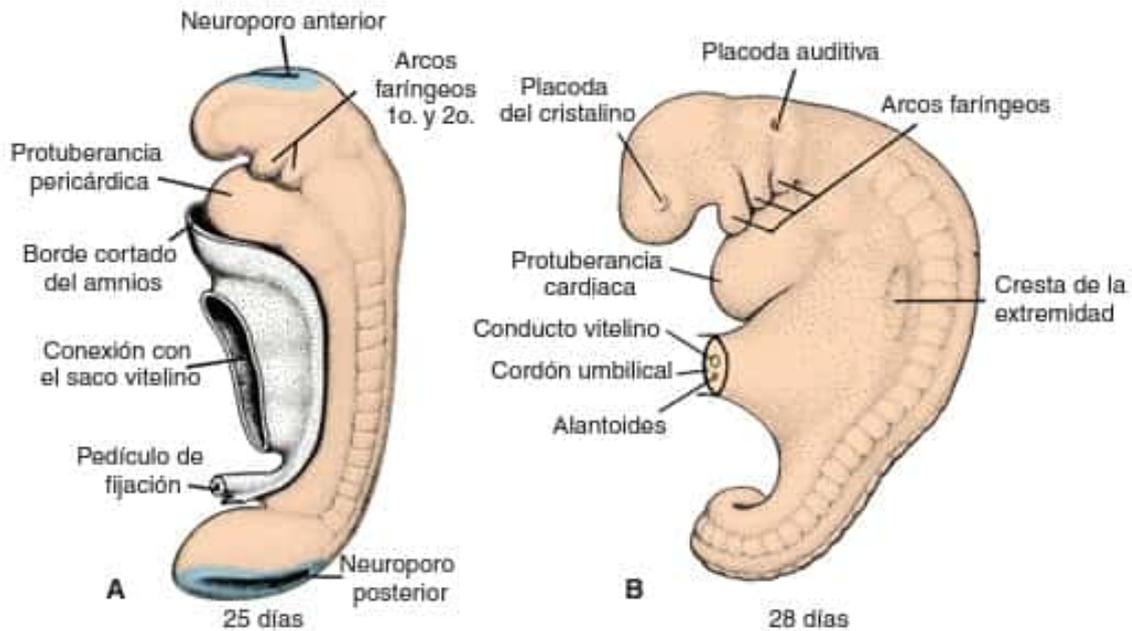


FIGURA 6.4 **A.** Vista lateral de un embrión de 14 somitas [aproximadamente a los 25 días]. Obsérvense el área de la protuberancia pericárdica, así como el primer y segundo arcos faríngeos. **B.** Lado izquierdo de un embrión con 25 somitas [aproximadamente a los 28 días]. Se distinguen los tres primeros arcos faríngeos junto con las placodas auditivas.

Células de la cresta neural

Conforme los pliegues neurales se elevan y fusionan, las células en el borde lateral o cresta del neuroectodermo empiezan a separarse de sus vecinos. Esta población celular, la **cresta neural** (Figs. 6.5 y 6.6) pasan por una **transición epiteliomesenquimatosa** al salir del neuroectodermo con una migración y desplazamiento activos para entrar en el mesodermo subyacente. (El término **mesodermo** designa las células derivadas del epiblasto y de los tejidos extraembrionarios. El término **mesénquima** designa un tejido conectivo embrionario poco organizado sin importar su origen). Las células de la cresta provenientes de la región troncal salen del neuroectodermo **después del cierre** del tubo neural y migran por una de dos vías: 1) una vía dorsal que cruza la dermis donde entrarán en el ectodermo por orificios de la lámina basal para producir **melanocitos** en la piel y en los folículos pilosos de la piel; 2) una vía ventral por la mitad anterior de cada somita para convertirse en **ganglios sensoriales**, en **neuronas simpáticas** y **entéricas**, en **células de Schwann** y en **células de la médula suprarrenal** (Fig. 6.5). Las células de la cresta neural también forman pliegues craneales y salen de ellos dejando el tubo neural **antes del cierre** en esta región (Fig. 6.6). Estas células contribuyen al **esqueleto craneofacial**, lo mismo que a las neuronas de los **ganglios craneales**, las **células gliales**, los **melanocitos** y otros tipos de célula (Tabla 6.1,

p. 77). Además son tan fundamentales y aportan tanto a muchos órganos y tejidos que a veces se los conoce como **cuarta capa germinal**. Desde el punto de vista evolutivo, aparecieron en los albores del desarrollo de los vertebrados ampliando mucho este grupo al perfeccionar un estilo de vida depredador.

Regulación molecular de la inducción de la cresta neural

La inducción de las células de la cresta neural requiere interacción en límite articular de la placa neural y del ectodermo superficial (epidermis) (Fig. 6.5A). Las concentraciones intermedias de BMP se establecen en esta parte, mientras que las células de la placa neural quedan expuestas a niveles muy bajos y las células del ectodermo superficial, a niveles sumamente altos. Las proteínas nogina y cordina regulan dichas concentraciones al actuar como inhibidores de BMP. Junto con las proteínas FGF y WNT las concentraciones intermedias de BMP inducen **PAX3** y otros factores de transcripción que “especifican” los bordes de la placa neural (Fig. 6.5A). A su vez, estos factores inducen una segunda oleada de factores como **SNAIL** y **FOXD3**, los cuales especifican las células como cresta neural, y **SLUG** que promueve la migración de las células de la cresta neural desde el neuroectodermo. Por tanto, el destino de la capa germinal ectodérmica depende de las concentraciones de BMP. Los altos niveles inducen la formación de la epidermis; los niveles intermedios en el

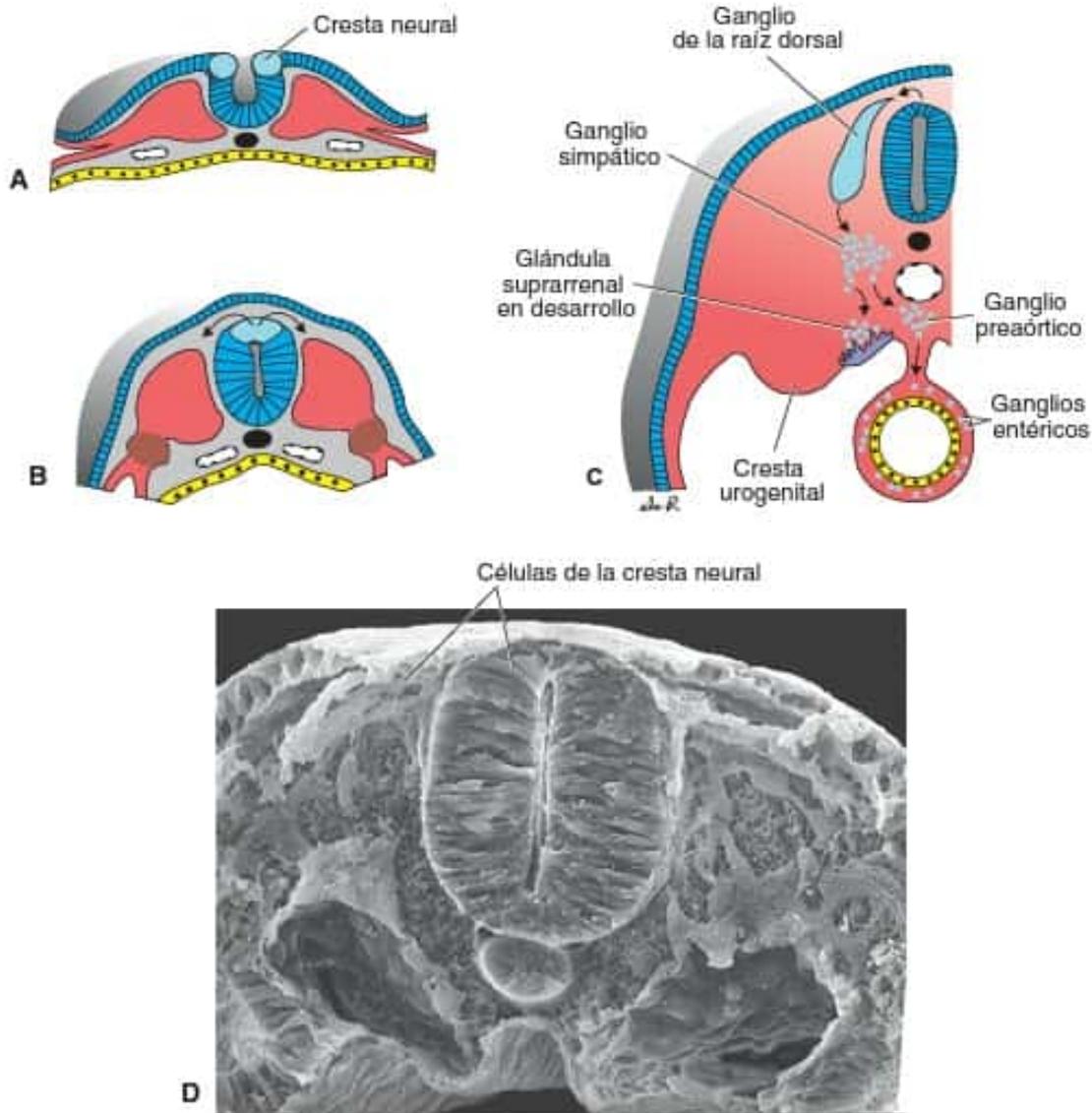


FIGURA 6.5 Formación y migración de las células de la cresta neural en la médula espinal. **A,B.** Las células de la cresta se forman en las puntas de los pliegues neurales sin que migren de allí antes que se cierre el tubo neural. **C.** Después de la migración esas células contribuyen a la formación de un grupo heterogéneo de estructuras: ganglios de la raíz dorsal, ganglios de la cadena simpática, médula suprarrenal y otros tejidos [Tabla 6.1, p. 77]. En una microfotografía electrónica de barrido se advierte que migran de esa área las células de la cresta en la parte superior del tubo neural cerrado.

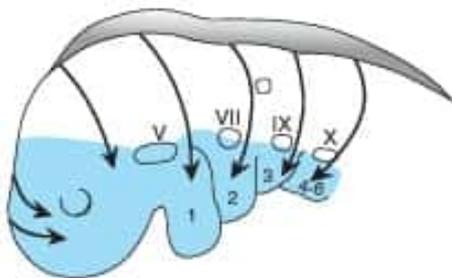


FIGURA 6.6 Dibujo que muestra las vías migratorias de las células de la cresta neural en la región cefálica. Las células abandonan las crestas de los pliegues neurales al cerrarse el tubo neural migrando para producir estructuras en la cara y el cuello (área azul). Arcos faríngeos 1 a 6; placodas epifaríngeas V, VII, IX y X.

borde de la placa neural y del ectodermo superficial inducen la cresta neural; concentraciones muy bajas dan origen al ectodermo neural. Las BMP, otros miembros de la familia TGF β y los FGF regulan la migración de las células de la cresta neural, la proliferación y la diferenciación. A las concentraciones anómalas de estas proteínas se les atribuyen defectos de la cresta neural en la región craneofacial de animales de laboratorio (capítulo 17).

Una vez cerrado el tubo neural, dos **engrosamientos ectodérmicos** –las **placodas auditivas** y las **placodas del cristalino**– se observan en la región cefálica del embrión (Fig. 6.4B). Al proseguir el desarrollo, las placodas auditivas se invaginan

TABLA 6.1 Derivados de la cresta neural

Tejido conectivo y huesos de la cara y del cráneo
Ganglios de los nervios craneales [Tabla 18.3, p. 336]
Células C de la glándula tiroidea
Tabique conotruncal del corazón
Odontoblastos
Dermis de la cara y del cuello
Ganglios espinales (raíz dorsal)
Ganglios preaórticos y de la cadena simpática
Ganglios parasimpáticos del tubo gastrointestinal
Médula suprarrenal
Células de Schwann
Células gliales
Meninges (prosencefalo)
Melanocitos
Células del músculo liso de la cara y del prosencefalo

para producir las **vesículas auditivas** que se convertirán en las estructuras necesarias para oír y mantener el equilibrio (capítulo 19). Más o menos al mismo tiempo aparecen las **placodas del cristalino**. También ellas se invaginan y durante la quinta semana constituyen los **cristalinos** de los ojos (capítulo 20).

En términos generales la capa germinal ectodérmica da origen a los órganos y estructuras que mantienen contacto con el mundo exterior:

- Sistema nervioso central
- Sistema nervioso periférico
- Epitelio sensorial del oído, de la nariz y ojos
- Epidermis incluidos el cabello y las uñas.

Además da origen a lo siguiente:

- Glándulas subcutáneas
- Glándulas mamarias
- Hipófisis
- Esmalte de los dientes

Consideraciones clínicas

Defectos del tubo neural

Los **defectos del tubo neural (DTN)** se producen cuando el tubo neural no cierra. Si ello ocurre cerca de la región craneal, la mayor parte del cerebro no se forma y el defecto recibe el nombre de **anencefalia** (Fig. 6.7A). Si el tubo neural no se cierra en alguna parte de la región cervical a la caudal, el defecto se llama **espina bífida** (Fig. 6.7B,C). El lugar más común donde ocurre es la región lumbosacra (Fig. 6.7C), lo cual significa que el proceso de cierre en esta área está más expuesto a factores genéticos, ambientales o ambos. La anencefalia es un defecto mortal; la mayoría de los casos se diagnostica en el periodo prenatal y el embarazo se interrumpe. Los niños con espina bífida pierden parte de la función neurológica que dependerá del nivel de la lesión en la médula espinal y de su gravedad.

Esta clase de defectos ocurren a menudo y su frecuencia varía según las regiones. Por ejemplo, en Estados Unidos antes del enriquecimiento de la harina con ácido fólico la tasa era de 1 en 1 000 nacimientos; pero en Carolina del Norte y Carolina del Sur era de 1 en 500 nacimientos. En algunas regiones de China era de 1 en 200 nacimientos. La variabilidad proviene de diversos factores genéticos y ambientales. Las causas genéticas de los defectos del tubo neural siguen siendo elusivas,

aunque hace poco las mutaciones en los genes **VANGL** se identificaron y se relacionaron con los casos hereditarios. Dichos genes forman parte de la vía de polaridad de las células planares (capítulo 1, p. 9) que regula la extensión convergente, proceso que alarga el tubo neural y es indispensable para que el cierre se realice normalmente.

Sin importar la región o país donde se registren los casos de estos defectos, la tasa ha disminuido de modo considerable administrando **ácido fólico**. Así, en Estados Unidos la tasa ahora es aproximadamente 1 en 1 500 nacimientos. Se calcula que entre 50 y 70% de los casos puede prevenirse si las mujeres toman cada día **400 µg** de ácido fólico (la dosis contenida en la mayoría de las multivitaminas), comenzando 3 meses antes del embarazo y durante todo éste. Dado que 50% de los embarazos no se planea, a todas las mujeres en edad de procrear se les recomienda tomar diario una multivitamina que contenga 400 µg de ácido fólico. Si una mujer tuvo un hijo con un defecto del tubo neural o si hay antecedentes del problema en su familia, se le recomienda tomar diariamente 400 µg de ácido fólico y luego **4 000 µg** diarios, comenzando un mes antes de que intente embarazarse y seguir tomándolo en los 3 primeros meses del embarazo.

[continúa]



FIGURA 6.7 Ejemplos de defectos en el tubo neural que ocurren cuando el tubo no cierra. **A.** Anencefalia. **B,C.** Niños con espina bífida. La mayoría de las veces el defecto se localiza en la región lumbosacra. Con ácido fólico es posible evitar entre 50 y 70% de los casos.

■ DERIVADOS DE LA CAPA GERMINAL MESODÉRMICA

En un principio la células de la capa germinal mesodérmica forman a ambos lados de la línea media una lámina delgada de tejido laxo (Fig. 6.8). Hacia el día 17 las células cercanas a la línea media proliferan dando origen a una placa engrosada de tejido

conocido como **mesodermo paraxial** (Fig. 6.8). Más hacia los lados la capa mesodérmica sigue siendo delgada y se llama **placa lateral**. Este tejido se divide en dos capas al aparecer y unirse las cavidades intercelulares (Fig. 6.8B,C):

- Una capa que se continúa con el mesodermo y recubre el amnios, conocida como **capa mesodérmica somática o parietal**.

somitómeros. Estos segmentos primero aparecen en la región cefálica del embrión y su formación prosigue en dirección cefalocaudal. Cada somitómero consta de células mesodérmicas dispuestas en verticilos concéntricos alrededor del centro de la unidad. En la región cefálica, los somitómeros se convierten en **neurómeros** en asociación con la segmentación de la placa neural, contribuyendo al mesénquima en la cabeza (capítulo 17). Desde la región occipital en sentido caudal, los somitómeros continúan organizándose hasta convertirse en somitas. El primer par de somitas aparece en la región occipital del embrión hacia el día 20 del desarrollo (Fig. 6.2C,D). A partir de este momento otros aparecen en una secuencia craneocaudal (Fig. 6.10) a un ritmo aproximado de tres pares diarios, hasta que hay de 42 a 44 pares al final de la quinta semana (Figs. 6.4B y 6.10). Hay 4 pares occipitales, 8 cervicales, 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y entre 8 y 10 coccígeos. Más tarde desaparecen el primer par occipital y los últimos somitas coccígeos de 5 a 7, mientras los restantes somitas constituyen el esqueleto axial (capítulo 10). Puesto que los somitas aparecen con cierta regularidad, con sólo contar los somitas puede calcularse con exactitud la edad de un embrión durante este periodo inicial (Tabla 6.2).

TABLA 6.2 Número de somitas correlacionado con la edad aproximada en días

Edad aproximada (días)	Número de somitas
20	1-4
21	4-7
22	7-10
23	10-13
24	13-17
25	17-20
26	20-23
27	23-26
28	26-29
30	34-35

Regulación molecular en la formación de somitas

La formación de somitas segmentados a partir del mesodermo presomita segmentado (paraxial) (Fig. 6.10) depende de un **reloj de segmentación** establecido por la expresión cíclica de varios genes. Éstos incluyen miembros de las vías de señalización *Notch* y de *WNT* que se expresan en un patrón oscilatorio en el mesodermo presomita. Así, pues, la proteína

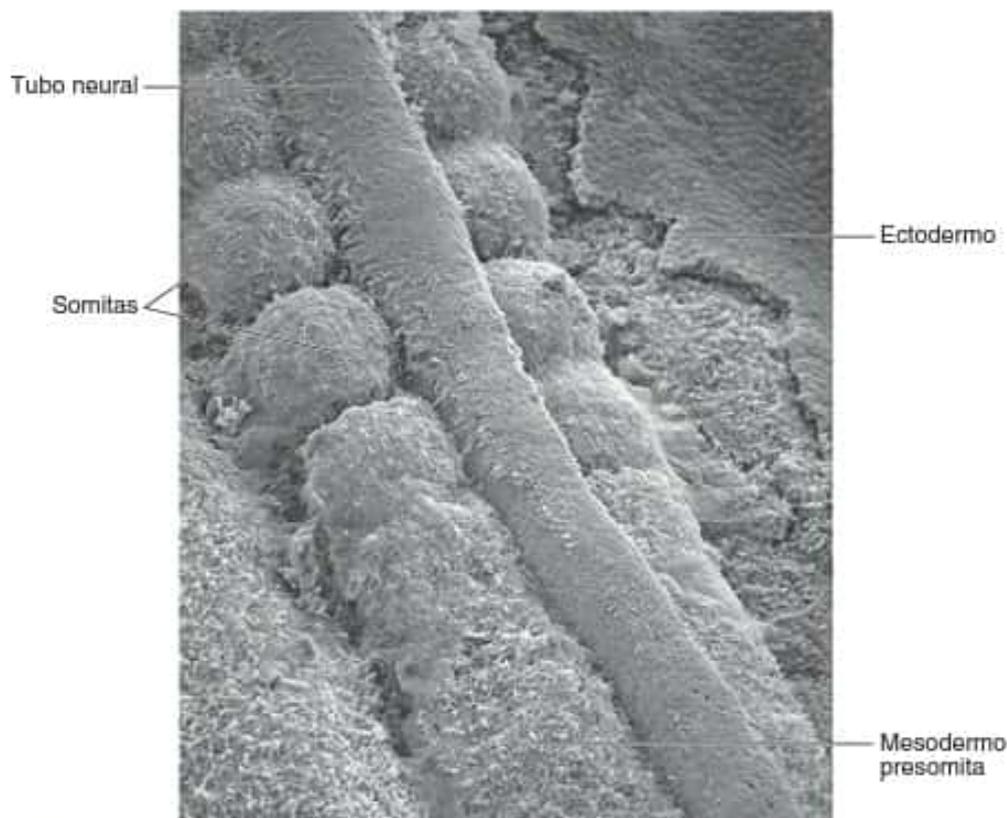


FIGURA 6.10 Vista dorsal de las somitas que se forman a lo largo del tubo neural (se eliminó parcialmente el ectodermo). En la región caudal van formándose somitas provenientes del mesodermo paraxial presomita no segmentado, y se dividen en las regiones más craneales.

células en las paredes ventral y medial del somita pierden sus características epiteliales, de nuevo se tornan mesenquimatosas (parecidas al fibroblasto) y cambian de posición para rodear el tubo neural y la notocorda. En conjunto estas células forman el **esclerotoma**, que se diferenciará en vértebras y costillas (capítulo 10). Las células de los márgenes dorsomedial y ventrolateral en la región superior del somita forman los precursores de los miocitos, mientras que las situadas entre ambos grupos dan origen al dermatoma (Fig. 6.11B). Las células provenientes de los grupos precursores de músculos otra vez se vuelven mesenquimatosas y migran debajo del dermatoma para crear el dermomiotoma (Fig. 6.11C,D). Además, las células procedentes del margen ventrolateral migran a la capa parietal del mesodermo de la placa lateral para producir la mayor parte de la musculatura de la pared corporal (músculos transversos y oblicuos, internos y externos, del abdomen), así como la mayoría de los músculos de las extremidades (Fig. 6.11B, capítulo 11). Las células en el dermatoma terminan produciendo la dermis de la piel y de los músculos de la espalda, la pared corporal (músculos intercostales) y algunos músculos de las extremidades (capítulo 11).

Los miotomas y dermatomas conservan la innervación de su segmento de origen sin que importe a dónde emigren. Por tanto, cada somita forma su propio **esclerotoma** (cartilago del tendón y componente óseo), su propio **miotoma** (que aporta el componente muscular segmentario) y su propio **dermatoma**, de donde deriva la dermis de la espalda. Los miotomas y dermatomas poseen, además, su propio componente nervioso segmentario.

Regulación molecular de la diferenciación de los somitas

Las señales de la diferenciación de los somitas surgen en las estructuras circundantes: notocorda, tubo neural, epidermis y mesodermo de la placa lateral (Fig. 6.12). Los productos de la proteína secretada en los genes **nogina** y **sonic hedgehog** (SHH) procedentes de la notocorda y de la placa basal del tubo neural inducen la porción ventromedial del somita para que se convierta en esclerotoma. Una vez inducidas, las células del esclerotoma expresan el factor de transcripción **PAX1**, el cual inicia la cascada de los genes que crean la formación de las vértebras. La expresión de **PAX3**, regulada por las proteínas WNT provenientes del tubo neural dorsal, marca la región de dermomiotoma del somita. Las proteínas WNT procedentes del tubo neural dorsal también actúan sobre la porción dorsomedial del somita, y hace que emplee la expresión del gen específico del músculo **MYF5** y que produzca los precursores de la

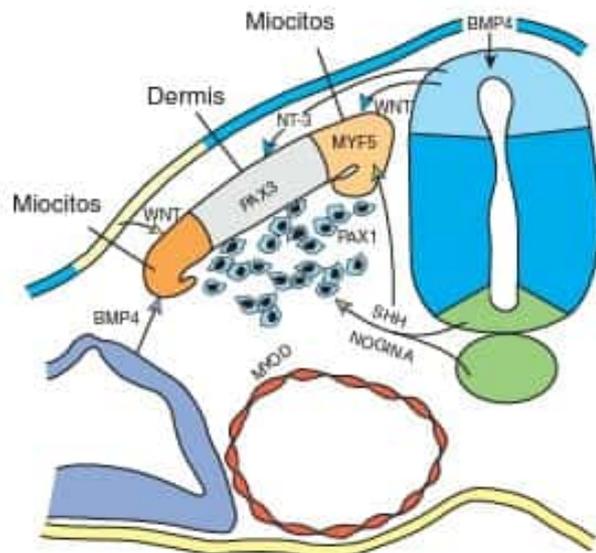


FIGURA 6.12 Expresión de patrones de los genes que regulan la diferenciación de los somitas. Las proteínas *sonic hedgehog* o erizo sónico [SHH] y *nogina*, secretadas por la notocorda y la placa basal del tubo neural, hacen que la porción ventral del somita produzca esclerotoma y exprese *PAX1*, que a su vez controla la condrogénesis y la formación de las vértebras. Las proteínas WNT provenientes del tubo neural dorsal activan *PAX3*, que marca el dermomiotoma. Las proteínas WNT dirigen además la porción dorsomedial del somita para que se diferencie en las células precursoras de la musculatura y exprese el gen *MYF5* específico del músculo. La neurotrofina 3 [NT-3], expresada por el tubo neural dorsal, dirige la porción dorsomedial del somita para que se convierta en dermis. Más células precursoras de la musculatura aparecen en la porción dorsolateral del somita bajo el influjo combinado de las proteínas activadoras WNT y la proteína morfogenética ósea 4 [BMP4] que juntas activan la expresión de *MyoD*.

musculatura primaxial. La interacción entre la proteína inhibidora **BMP4** (y probablemente los FGF), que se origina en el mesodermo de la placa lateral y activa los productos de WNT de la epidermis, dirigen la porción dorsolateral del somita para que exprese otro gen específico del músculo, **MYOD**, y forme los precursores de la musculatura primaxial y abaxial. Para formar la dermis, la porción media del epitelio dorsal del somita es dirigida por la **neurotrofina 3 (NT-3)**, secretada en la región dorsal del tubo neural.

Mesodermo Intermedio

El mesodermo intermedio, que conecta temporalmente el mesodermo paraxial a la placa lateral (Figs. 6.8D y 6.9), se diferencia en las estructuras urogenitales. En las regiones cervical y torácica superior genera grupos de células segmentarias (los futuros

nefrotomas), mientras que en la región más caudal produce una masa no segmentada de tejido: el **cordón nefrógeno**. Las unidades excretoras del sistema urinario y las gónadas se originan en este mesodermo intermedio en parte segmentado y en parte no segmentado.

Mesodermo de la placa lateral

El **mesodermo de la placa lateral** se divide en las capas **parietal (somática)** y **visceral (esplácnica)** que revisten la cavidad intraembrionaria y rodean los órganos, respectivamente (Figs. 6.8C,D, 6.9 y 6.13A). El mesodermo de la placa parietal junto con el ectodermo suprayacente, crea los pliegues de la pared lateral del cuerpo (Fig. 6.13A). Estos pliegues junto con los de la cabeza (cefálicos) y los de la cola (caudales) cierran la pared ventral del cuerpo. Después la capa parietal del mesodermo de la placa lateral da origen a la dermis de la piel en la pared corporal y en las extremidades, a los huesos, al tejido conectivo de las extremidades y al esternón. Además, las células precursoras del esclerotoma y de la musculatura migran al interior de la capa parietal del mesodermo de la placa lateral para constituir los cartílagos costales, los músculos de las extremidades y la mayor parte de los músculos de la pared corporal (capítulo 11). La capa visceral del mesodermo de la placa lateral junto con el endodermo embrionario produce la pared del tubo intestinal (Fig. 6.13B). Las células mesodérmicas de la capa parietal que rodean la cavidad extraembrionaria producen membranas delgadas –las **membranas mesoteliales** llamadas también **membranas serosas**– que recubren las cavidades peritoneal, pleural y pericárdicas, y segregan líquido seroso (Fig. 6.13B). Las células mesodérmicas de la capa visceral forman una membrana serosa delgada alrededor de cada órgano (capítulo 7).

Sangre y vasos sanguíneos

Los hematocitos y los vasos sanguíneos también se originan en el mesodermo. Los vasos sanguíneos lo hacen mediante dos mecanismos: **vasculogénesis**, los que provienen de los islotes sanguíneos (Fig. 6.14), y **angiogénesis**, los que se forman de los vasos ya existentes. Los primeros islotes aparecen en el mesodermo rodeando la pared del saco vitelino durante la tercera semana del desarrollo, poco después en el mesodermo de la placa lateral y en otras regiones (Fig. 6.15). Los islotes proceden de las células mesodérmicas cuya inducción produce **hemangioblastos**, un precursor común en la formación de hematocitos y de vasos sanguíneos.

Aunque los primeros hematocitos se originan en los islotes sanguíneos en la pared del saco vitelino, esta población es transitoria. Las **células madre hematopoyéticas** derivan del mesodermo que rodea a la aorta en un lugar cercano al riñón mesonefrico en desarrollo, llamado **región aorta-gónada-mesonefro (AGM)**. Estas células colonizan el hígado, que se transforma en el principal órgano hematopoyético del embrión y del feto aproximadamente a partir del segundo al séptimo mes del desarrollo. Durante el séptimo mes de gestación las células madre provenientes del hígado colonizan la médula ósea, tejido hematopoyético definitivo; después el hígado pierde esa importante función.

Regulación molecular en la formación de los vasos sanguíneos

El factor FGF2 induce el desarrollo de los islotes sanguíneos a partir de las células competentes del mesodermo que constituyen hemangioblastos. Los hemangioblastos son estimulados para formar hematocitos y vasos sanguíneos mediante el **factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)**,

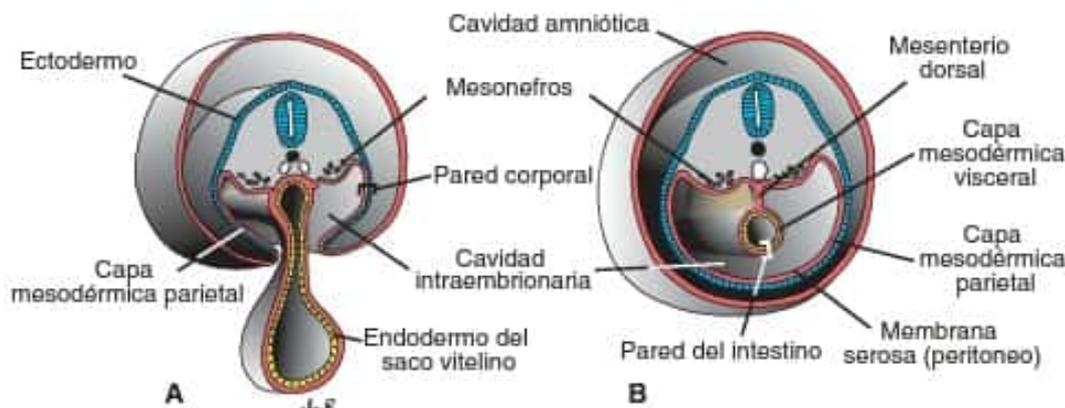


FIGURA 6.13 **A.** Sección transversal de un embrión de 21 días en la región del mesonefros, que muestra las capas parietal y visceral del mesodermo. Las cavidades intraembrionarias se comunican con la cavidad extraembrionaria [cavidad coriónica]. **B.** Sección al final de la cuarta semana. El mesodermo parietal y el ectodermo suprayacente forman la pared ventral y lateral del cuerpo. Obsérvese la membrana peritoneal [serosa].

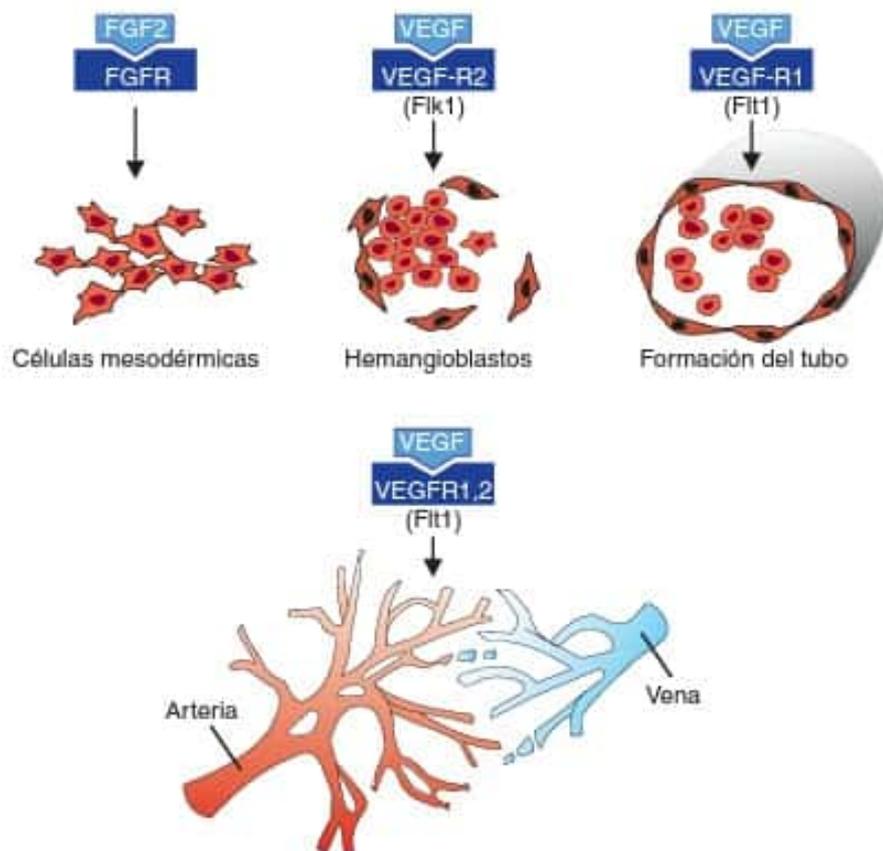


FIGURA 6.14 Los vasos sanguíneos se forman mediante dos mecanismos: vasculogénesis (**arriba**), a partir de los islotes sanguíneos, y angiogénesis (**abajo**), a partir de los vasos ya existentes. Durante la vasculogénesis el factor de crecimiento de los fibroblastos 2 [FGF2] se une a su receptor en subpoblaciones de las células mesodérmicas y las induce para que produzcan hemangioblastos. Luego, bajo el influjo del factor de crecimiento vascular endotelial [VEGF] que actúa mediante dos receptores diferentes, estas células se vuelven endoteliales y se unen entre ellas para producir vasos. La angiogénesis también está regulada por el factor VEGF, el cual estimula la proliferación de las células endoteliales en puntos donde vasos nuevos derivarán de los ya existentes. Finalmente el modelado y estabilización de la vasculatura es realizado por PDGF y TGF- β .

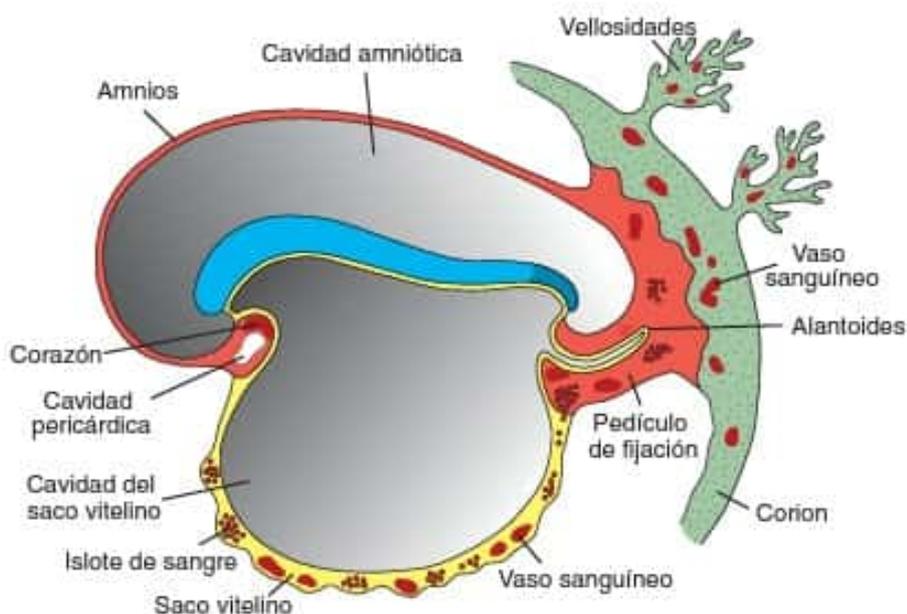


FIGURA 6.15 Formación de los vasos sanguíneos extraembrionarios en las vellosidades, el corion, el pedículo de fijación y la pared del saco vitelino en un embrión presomita de unos 19 días.

secretado por células mesodérmicas circundantes. En la señal para expresar VEGF puede estar involucrado HOXB5, que regula a FLK1, que es el receptor de VEGF (Fig. 6.14). En el centro de los islotes de sangre, los hemangioblastos producen **células madre hematopoyéticas**, precursoras de todos los hematocitos; en cambio, los hemangioblastos periféricos se diferencian en **angioblastos**, precursores de los vasos sanguíneos. Los angioblastos proliferan y con el tiempo se los induce para que generen células endoteliales mediante el VEGF secretado por las células mesodérmicas circundantes (Fig. 6.14). Luego ese mismo factor controla la coalescencia de las células endoteliales en los primeros vasos sanguíneos.

Una vez que el proceso de vasculogénesis establece un lecho vascular primario que incluye la aorta dorsal y las venas cardinales, se agrega más vasculatura por angiogénesis, o sea la producción de otros vasos (Fig. 6.14). También este proceso está mediado por el VEGF, factor que estimula la proliferación de células epiteliales en puntos donde aparecerán nuevos vasos. Antes que se establezca el patrón adulto, la maduración y el modelado de la vasculatura son regulados por otros factores del crecimiento como el

factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de transformación del crecimiento β (TGF- β). Las arterias, venas y el sistema linfático se especifican poco después de la inducción de angioblastos. Sonic Hedgehog (SSH), secretado por la notocorda, hace que el mesénquima circundante exprese el factor VEGF. La expresión de éste induce la **vía Notch** (una vía receptora transmembrana) que determina el desarrollo de las arterias expresando **EPHRINB2** (las efrinas son ligandos que se unen a los **receptores Eph** en una vía que incluye **señalización por la cinasa de tirosina**). Además de especificar las arterias, la expresión de **EPHRINB2** suprime el destino venoso de las células. La vía de señalización Notch también regula la expresión de **EPHB4**, un gen específico de las venas, pero se desconoce como este gen junto con otros determinan el desarrollo venoso. **PROX1**, factor de transcripción que contiene un homeodominio, al parecer es el gen más importante en la diferenciación de los vasos linfáticos. El crecimiento de los vasos no es un proceso aleatorio, sino que está controlado por factores orientadores semejantes a los empleados por el sistema nervioso.

Consideraciones clínicas

Hemangiomas capilares

Los **hemangiomas capilares** son grupos excesivamente densos de vasos sanguíneos capilares que forman la mayor parte de los tumores frecuentes en la infancia: ocurren en alrededor de 10% de los nacimientos. Pueden aparecer en cualquier parte, pero a menudo se asocian con estructuras craneofaciales (Fig. 6.16A). Las lesiones faciales son

focales o difusas; estas últimas causan más complicaciones secundarias: ulceraciones, cicatrices y obstrucción de las vías aéreas (hemangiomas mandibulares; Fig. 6.16B). El factor de crecimiento de tipo insulina 2 se expresa intensamente en las lesiones y puede ser un factor que favorezca el crecimiento anormal de los vasos. Aún no se sabe si interviene el factor VEGF.



FIGURA 6.16 A. Hemangioma capilar focal. Hemangioma capilar difuso que afecta a la cavidad bucal.

DERIVADOS DE LA CAPA GERMINAL ENDODÉRMICA

El tubo gastrointestinal es el principal sistema de órganos derivado de la capa germinal endodérmica. Ésta cubre la superficie ventral del embrión formando el techo del saco vitelino (Fig. 6.17A). Sin embargo, al desarrollarse y crecer las vesículas encefálicas, el disco embrionario empieza a sobresalir en la cavidad amniótica. Entonces el alargamiento del tubo neural hace que el embrión se pliegue hacia la posición fetal, conforme las regiones cefálica y caudal van desplazándose en dirección ventral (Fig. 6.17). Al mismo tiempo, dos pliegues de la pared lateral del cuerpo se forman y también se mueven en esa dirección para cerrar la pared ventral del cuerpo (Fig. 6.18). Cuando la cabeza y la cola junto con dos pliegues laterales adoptan una dirección ventral, empujan el amnios con ellas, de modo que el embrión está dentro de la cavidad amniótica (Figs.

6.17 y 6.18). La pared ventral del cuerpo se cierra por completo, exceptuada la región umbilical donde permanecen adheridos el pedículo de fijación y del saco vitelino (Figs. 6.17 y 6.19). Se producen **defectos de la pared ventral del cuerpo**, si no se cierran los pliegues laterales del cuerpo (capítulo 7).

A raíz del crecimiento cefalocaudal y del cierre de los pliegues de la pared lateral del cuerpo, una porción cada vez más grande de la capa germinal endodérmica se incorpora al cuerpo del embrión para constituir el tubo intestinal. Éste se divide en tres regiones: **intestino anterior**, **intestino medio** e **intestino posterior** (Fig. 6.17C). El intestino medio se comunica con el saco vitelino mediante un pedículo ancho llamado **conducto (saco) vitelino** (Fig. 6.17D). Al inicio, este conducto es ancho, pero al proseguir el crecimiento del embrión se estrechará y se alargará mucho (Figs. 6.17D y 6.18B).

En el extremo cefálico, el intestino anterior está delimitado temporalmente por una membrana

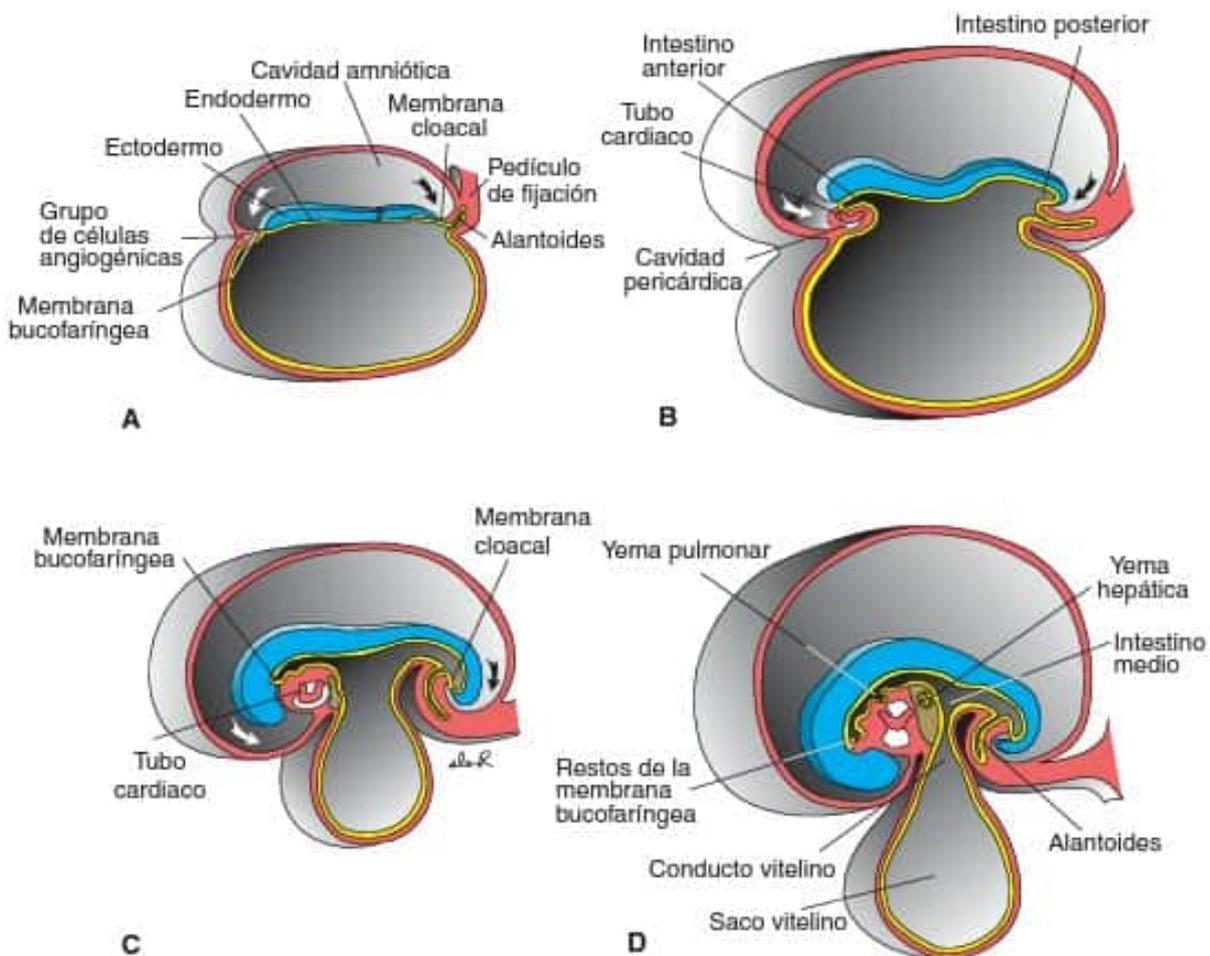


FIGURA 6.17 Secciones sagitales a través de la línea media de embriones en varias fases del desarrollo para mostrar el pliegue cefalocaudal y su efecto en la posición de la cavidad recubierta con endodermo. **A.** 17 días. **B.** 22 días. **C.** 24 días. **D.** 28 días. *Flechas:* pliegues cefálico y caudal.

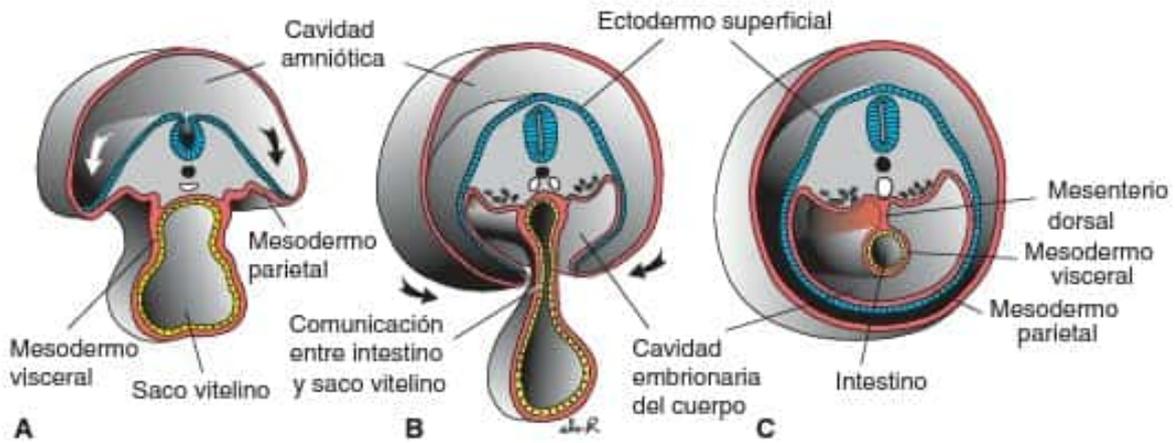


FIGURA 6.18 Secciones transversales del embrión en varias fases del desarrollo para mostrar el efecto del plegamiento lateral inicial en la cavidad revestida con endodermo. **A.** Inicia el plegamiento. **B.** Sección transversal del intestino medio que muestra la conexión entre el intestino y el saco vitelino. **C.** Sección justo debajo del intestino medio que muestra la pared abdominal ventral cerrada y el intestino suspendido de la pared abdominal dorsal por su mesenterio. *Flechas:* pliegues laterales.

ectoendodérmica llamada **membrana bucofaríngea** (Fig. 6.17A,C). Esta membrana separa el **estomodeo** (cavidad bucal primitiva derivada del ectodermo) de la faringe, una parte del intestino posterior originada en el endodermo. Durante la cuarta semana la membrana bucofaringea se rompe, creando una comunicación entre la cavidad bucal y el intestino primitivo (Fig. 6.17D). El intestino posterior también termina temporalmente en una membrana ectoendodérmica: la **membrana cloacal**

(Fig. 6.17C). Ésta separa la parte superior del conducto anal proveniente del endodermo y la parte inferior llamada **proctodeo**, que se forma con una invaginación recubierta de endodermo. La membrana se rompe en la séptima semana para crear el orificio del ano.

Otro resultado importante del crecimiento cefalocaudal y del plegamiento lateral es la incorporación parcial del alantoides al cuerpo del embrión, donde forma la **cloaca** (Fig. 6.19A). La porción

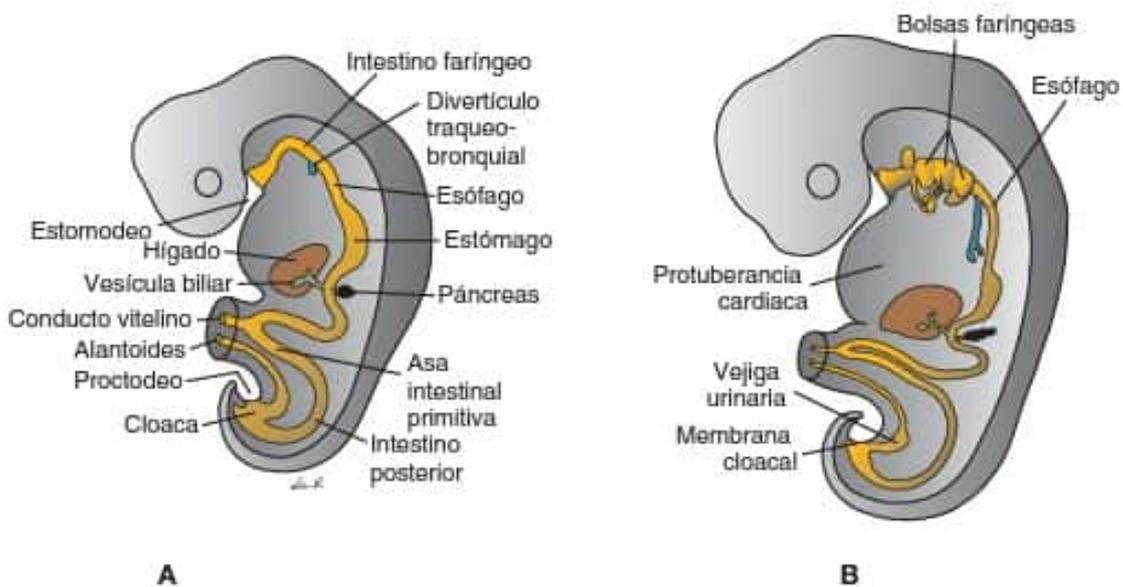


FIGURA 6.19 Secciones sagitales del embrión que muestran los derivados de la capa germinal endodérmica. **A.** Bolsas faríngeas, revestimiento epitelial de las yemas de los pulmones y de la tráquea, hígado, vesícula biliar y páncreas. **B.** La vejiga urinaria se origina en la cloaca y se comunica con el alantoides, en esta fase del desarrollo.

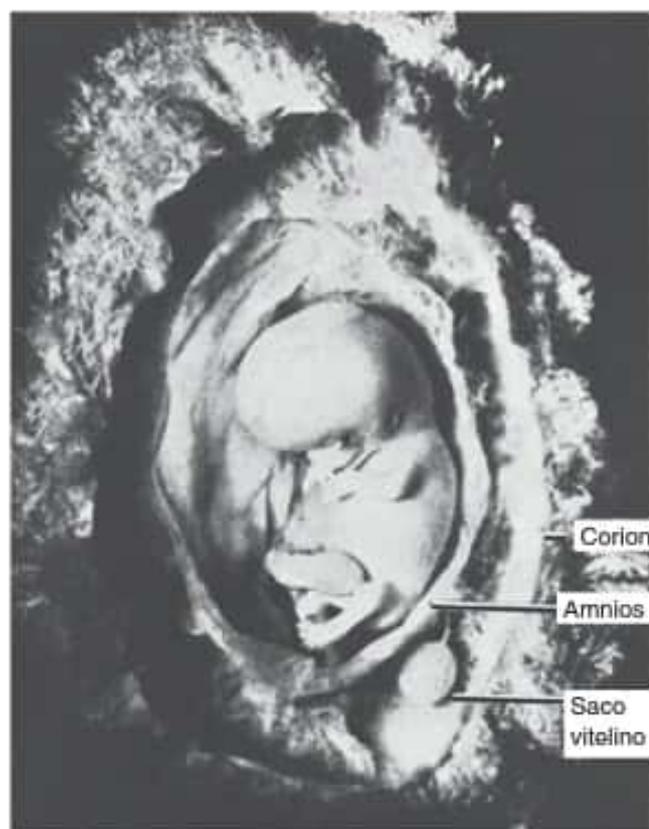


FIGURA 6.25 Embrión humano [longitud cefalocaudal, 25 mm, de la séptima a la octava semanas]. Se abrieron el corion y el amnios. Nótense el tamaño de la cabeza, el ojo, el pabellón auricular, los dedos de los pies bien formados, la prominencia del cordón umbilical causada por las asas intestinales y el saco vitelino dentro de la cavidad coriónica.

RESUMEN

El **periodo embrionario**, que se extiende de la **tercera a la octava semanas** del desarrollo, es aquel en el que las tres capas germinales: **ectodermo**, **mesodermo** y **endodermo**, dan origen a sus propios tejidos y sistemas de órganos. Tras la formación de los órganos, se establecen las principales características del cuerpo (Tabla 6.4, p. 93).

La **capa germinal endodérmica** produce los órganos y estructuras que mantienen contacto con el mundo exterior:

- Sistema nervioso central
- Sistema nervioso periférico
- Epitelio sensorial de las orejas, la nariz y ojos
- Piel, incluidos el pelo y las uñas
- Hipófisis, glándulas mamarias y sudoríparas, esmalte de los dientes

El factor de crecimiento BMP4 regula la inducción de la **placa neural**. En la región craneal la inactivación proviene de nogina, cordina y folistatina secretadas en el nódulo, la notocorda y el mesodermo precordial. WNT3a y FGF inactivan BMP4 en las

regiones del rombencéfalo y de la médula espinal. Cuando no se produce la inactivación, BMP4 hace que el ectodermo se convierta en epidermis y el mesodermo siga una dirección ventral para formar el mesodermo intermedio y de placa lateral.

Los componentes importantes de la placa germinal mesodérmica son las **placas paraxial, intermedia y lateral**. El mesodermo paraxial produce **somitómeros**, que dan origen al mesénquima de la cabeza y se organizan en **somitas** en los segmentos occipital y caudal. Los somitas producen el **miotoma** (tejido muscular), el **esclerotoma** (cartilago y hueso) y **dermatoma** (tejidos subcutáneos de la piel, todos ellos **tejidos de sostén del cuerpo**). Las señales que diferencian los somitas se originan en las estructuras circundantes, entre ellas notocorda, tubo neural y epidermis. La notocorda y la placa basal del tubo neural segregan **Sonic Hedgehog (SHH)**, que induce el esclerotoma.

Se diferencian dos regiones que dan origen a los músculos. Una de ellas se induce en la región dorso-medial del somita por las **proteínas WNT** secretadas por la parte dorsal del tubo neural. La otra se induce en la región ventrolateral del somita por una

TABLA 6.4 Resumen de los procesos clave durante el periodo embrionario

Días	Somitas	Longitud (mm)	Figura	Rasgos característicos
14-15	0	0.2	6.1A	Aspecto de la línea primitiva
16-18	0	0.4	6.1B	Aparece el proceso notocordal, células hemopoyéticas en el saco vitelino
19-20	0	1.0-2.0	6.2A	El mesodermo intraembrionario se extiende bajo el ectodermo craneal, continúa la línea primitiva, empiezan a formarse los vasos umbilicales y los pliegues neurales craneales
20-21	1-4	2.0-3.0	6.2B,C	Aparecen pliegues neurales craneales elevados y un surco neural profundo, el embrión empieza a curvarse
22-23	5-12	3.0-3.5	6.3B,C	La fusión de los pliegues neurales comienza en la región cervical, se abren mucho los neuroporos craneales y caudales, se distinguen los arcos viscerales 1 y 2, el tubo cardiaco empieza a doblarse.
24-25	13-20	3.0-4.5	6.4	Empieza el plegamiento cefalocaudal, el neuroporo craneal cierra o ya está cerrado, se forman las vesículas ópticas, aparecen las placodas auditivas
26-27	21-29	3.5-5.0	6.4B	El neuroporo caudal cierra o ya está cerrado, aparecen las yemas de las extremidades superiores, tres pares de arcos viscerales
28-30	30-35	4.0-6.0	6.21A	Se forma el cuarto arco visceral, aparecen las yemas de las extremidades superiores, vesícula auditiva y placoda del cristalino
31-35		7.0-10.0	6.22	Extremidades superiores en forma de paleta, se forman las fosas nasales, embrión en forma de C.
36-42		9.0-14.0	6.23	Radios digitales en la mano y placas de los pies, prominentes vesículas encefálicas, formación de las aurículas externas a partir de los primordios auriculares, comienza la herniación umbilical
43-49		13.0-22.0	6.24	Visible la pigmentación de la retina, separación de los radios digitales, formación de pezones y párpados, las yemas maxilares se fusionan con las yemas nasales mediales al formarse el labio superior, herniación umbilical prominente
50-56		21.0-31.0	6.25	Extremidades largas dobladas en los codos y rodillas, desaparece la cola, la herniación umbilical persiste al final del tercer mes

combinación de **BMP4** y **FGF**, secretados por el mesodermo de la placa lateral y por las **proteínas WNT** secretadas por el ectodermo suprayacente.

La mitad dorsal del somita se convierte en la dermis bajo el influjo de la **neurotrofina 3** secretada por el tubo neural dorsal (Fig. 6.12). El mesodermo da origen al **sistema vascular** (corazón, arterias, venas, vasos linfáticos, todos los hematocitos y linfocitos). También da origen al **sistema urogenital**: riñones, gónadas y sus conductos (pero no a la vejiga). Por último el **bazo** y la **corteza de las glándulas suprarrenales** provienen del mesodermo.

La **capa germinal endodérmica** aporta el revestimiento epitelial del **tubo gástrico**, del **aparato respiratorio** y de la vejiga. También produce el **parénquima** de las **glándulas tiroidea** y **paratiroides**, del **hígado** y del **páncreas**. Por último, en esta capa se origina el revestimiento epitelial de la **cavidad timpánica** y del **conducto auditivo**.

El modelado craneocaudal del eje embrionario está bajo el control de **genes de la homeosecuencia**. Éstos, obtenidos de *Drosophila*, están dispuestos en cuatro grupos -**HOXA**, **HOXB**, **HOXC** y **HOXD**- en cuatro cromosomas diferentes. Los genes

cercanos al extremo 3' del cromosoma controla el desarrollo de otras estructuras más craneales, los genes cercanos al extremo 5' regulan la diferenciación de las estructuras más posteriores. Juntos, ambos regulan el modelado del rombencéfalo y del eje del embrión (Fig. 6.20).

Debido a la formación de los sistemas de órganos y al rápido crecimiento del sistema nervioso central, el disco embrionario inicialmente plano empieza a alargarse y a formar las regiones encefálica y caudal (pliegues) que hacen al embrión curvarse hacia la posición fetal. El embrión forma, además, dos **pliegues en la pared lateral del cuerpo**, que crecen en dirección ventral y cierran la pared ventral. Este crecimiento y plegamiento impulsan el amnios en dirección ventral y el embrión queda dentro de la cavidad amniótica (Fig. 6.17). La comunicación con el saco vitelino y la placenta se conserva a través del **conducto vitelino** y el **cordón umbilical**, respectivamente.

■ Resolución de problemas

1. Describa el proceso de neurulación e incluya las definiciones de *pliegues neurales*, *tubo neural* y *cierre del tubo neural*. ¿Dónde empieza el cierre del tubo neural y cómo se efectúa? ¿En cuál semana de gestación termina el proceso? ¿Qué sucede si el tubo neural no cierra por la parte craneal? ¿Y si no lo hace por la parte caudal? ¿Qué es un defecto del tubo neural y cómo puede evitarse?
2. ¿Cuál es el origen embrionario de las células de la cresta neural? ¿Son inicialmente ectodérmicas, mesodérmicas o endodérmicas? ¿A la creación de cuáles estructuras contribuyen? ¿Cuál proteína es el principal factor de su inducción?
3. ¿A partir de cual capa germinal se forman los somitas? ¿Cómo están organizados y qué tejidos generan?
4. ¿Cuáles son los dos procesos que dan origen a los vasos sanguíneos? ¿Qué factor del crecimiento interviene de un modo decisivo en la formación inicial de las células y vasos sanguíneos? ¿Qué tipo de tumor causa la proliferación de vasos sanguíneos capilares?
5. ¿Cuáles son las principales subdivisiones del tubo intestinal y en qué capas germinales se originan? ¿Qué estructura establece comunicación entre el intestino medio y el saco vitelino? ¿Qué membranas cierran el tubo intestinal en la región craneal y caudal?
6. ¿Por qué el periodo comprendido entre la tercera y la octava semana de la embriogénesis es tan importante para el desarrollo normal y el más sensible a las anomalías estructurales?