

Tercera semana del desarrollo: disco germinativo trilaminar



■ GASTRULACIÓN: FORMACIÓN DEL MESODERMO Y DEL ENDODERMO EMBRIONARIOS

Lo más típico que ocurre durante la tercera semana de gestación es la **gastrulación**, proceso que produce en el embrión las tres **capas germinativas** (**ectodermo**, **mesodermo** y **endodermo**). La gastrulación principia con la formación de la **línea primitiva** sobre la superficie del embrión (Figs. 5.1 y 5.2A). Al inicio la línea no está bien definida (Fig. 5.1), pero en un embrión de 15 a 16 días, se advierte con claridad un surco estrecho con regiones un poco abultadas a ambos lados. El extremo cefálico de la línea –el **nódulo primitivo**– consta de un área ligeramente elevada que rodea a la **fosa primitiva** (Fig. 5.2). Las células del epiblasto migran hacia la línea primitiva (Fig. 5.2). Al llegar allí, adquieren la forma de matraz, se separan del epiblasto y se deslizan por debajo de él (Fig. 5.2B,C). A este movimiento hacia el interior se le conoce como **invaginación**. La migración y especificación de las células están controladas por el **factor de crecimiento de los fibroblastos 8 (FGF8)** que sintetizan las células de la línea. El factor controla el movimiento celular disminuyendo la **cadherina E**, proteína que normalmente une las células epiblasticas. Después controla la especificación celular en el mesodermo regulando la expresión de **BRACHYURY(T)**. Una vez invaginadas las células, algunas de ellas desplazan el hipoblasto y crean el **endodermo** embrionario; otras se sitúan entre el epiblasto y el recién creado endodermo para formar el **mesodermo**. Entonces las células que quedaron en el epiblasto constituyen el **ectodermo**. De este modo, el epiblasto mediante el proceso de gastrulación da origen a todas las capas germinales (Fig. 5.2B); las células en ellas generan todos los tejidos y órganos del embrión.

A medida que un número creciente de células se desplazan entre las capas del epiblasto y del hipoblasto, comienzan a expandirse lateral y cranealmente (Fig. 5.2). En forma gradual migran más allá

del margen del disco entrando en contacto con el mesodermo extraembrionario que recubre al saco vitelino y al amnios. En dirección cefálica pasan a ambos lados de la **placa precordial**. Ésta se forma entre el extremo de la notocorda y la **membrana bucofaringea**; proviene de algunas de las primeras células que migran por el nodo en la línea media dirigiéndose al encéfalo. Más tarde la placa precordial será importante en la inducción del prosencéfalo (Figs. 5.2 y 5.3). La membrana bucofaringea en el extremo craneal del disco consta de una pequeña región del ectodermo fuertemente adherido y de células endodérmicas que representan la abertura futura de la cavidad bucal.

■ FORMACIÓN DE LA NOTOCORDA

Las **células prenotocordales**, que se invaginan en el nódulo primitivo avanzan cranealmente en la línea media hasta llegar a la **placa precordial** (Fig. 5.3). Después se intercalan en el hipoblasto, de manera que por un corto plazo la línea media del embrión consta de dos capas celulares que constituyen la **placa notocordal** (Fig. 5.3B). Al ser el hipoblasto reemplazado por las células endodérmicas que entran en la línea primitiva, las de la placa notocordal proliferan y se separan del endodermo. Forman luego un cordón sólido de células, la **notocorda definitiva** (Fig. 5.3C) que pasa por debajo del tubo neural y es la base para inducir el esqueleto axial. Por ser la elongación de la notocorda un proceso dinámico, el extremo craneal se forma primero y luego las regiones caudales conforme la línea primitiva adopta una posición más caudal. Las células notocordales y las prenotocordales se extienden cranealmente hacia la placa precordial (área en posición caudal con la membrana bucofaringea) y caudalmente la fosa primitiva. En el punto donde esta última produce una muesca en el epiblasto, el **conducto neuroentérico** conecta de manera temporal las cavidades amnióticas y del saco vitelino (Fig. 5.3A).

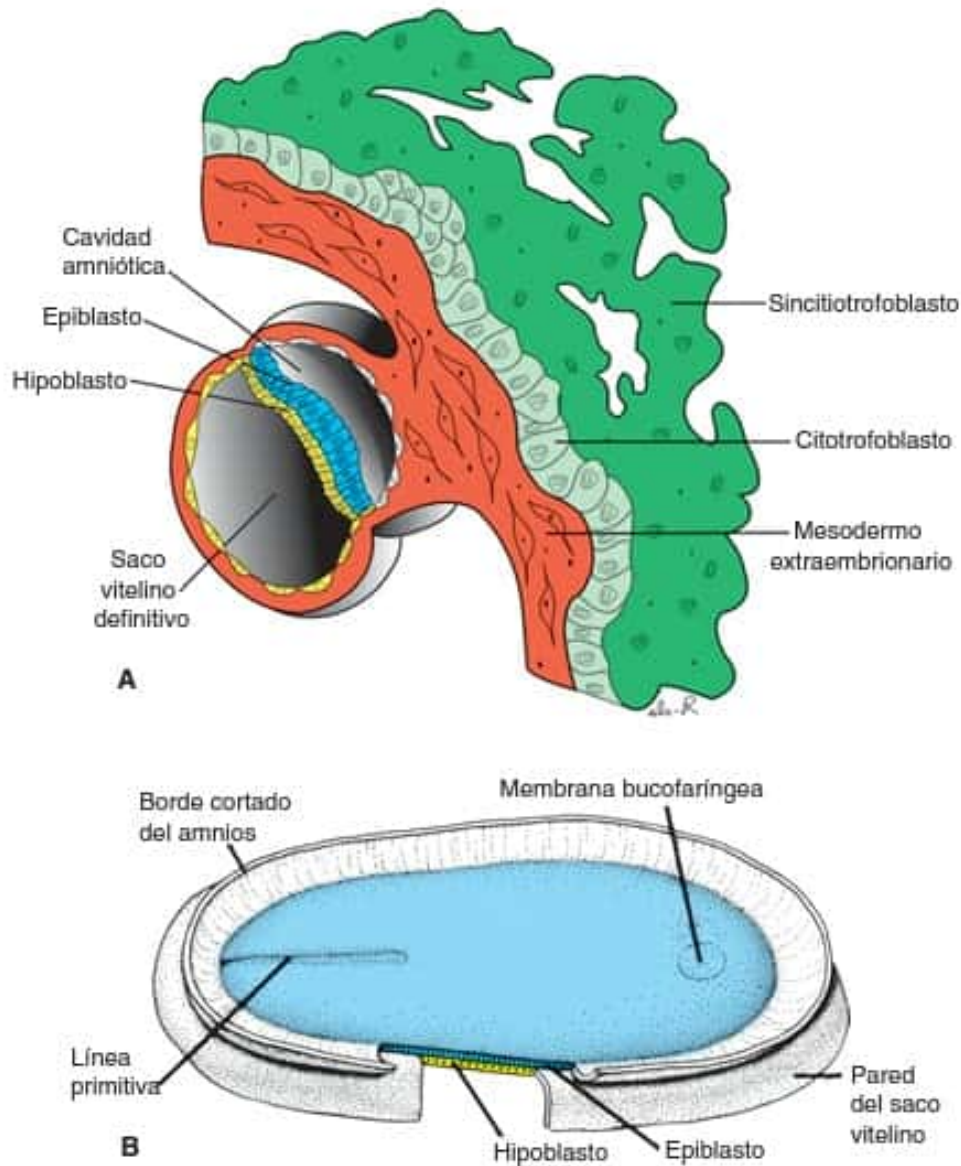


FIGURA 5.1 **A.** Lugar de implantación al final de la segunda semana de desarrollo. **B.** Vista representativa del disco germinativo al final de la segunda semana. Se abrió la cavidad amniótica para ver la cara lateral del epiblasto. Éste y el hipoblasto están en contacto, y la línea primitiva forma un surco poco profundo en la región caudal del embrión.

La **membrana cloacal** se forma en el extremo caudal del disco embrionario (Fig. 5.2A). Esta membrana, de estructura similar a la membrana bucofaringea, consta de células ectodérmicas fuertemente adheridas y de células endodérmicas sin mesodermo entre ellas. Cuando aparece la membrana cloacal, la pared posterior del saco vitelino produce un divertículo pequeño que se extiende hasta el pedículo de fijación. Este divertículo, **divertículo alantoentérico o alantoides**, aparece hacia el día 16 de desarrollo (Fig. 5.3A). Aunque en algunos vertebrados inferiores sirve para almacenar los productos de excreción del sistema renal, en el ser humano permanecen en estado rudimentario pero puede

intervenir en anomalías del desarrollo de la vejiga (capítulo 16, p. 257).

■ ESTABLECIMIENTO DE LOS EJES CORPORALES

El establecimiento de los **ejes corporales, anterior-posterior (craneocaudal), dorsoventral y derecho-izquierdo** se lleva a cabo al inicio de la embriogénesis y probablemente comience durante la fase de mórula, con los ejes anteroposterior y dorsoventral especificados antes que el eje derecho-izquierdo. En la fase de blastocito, el eje anteroposterior está determinado. Migran a la futura región craneal

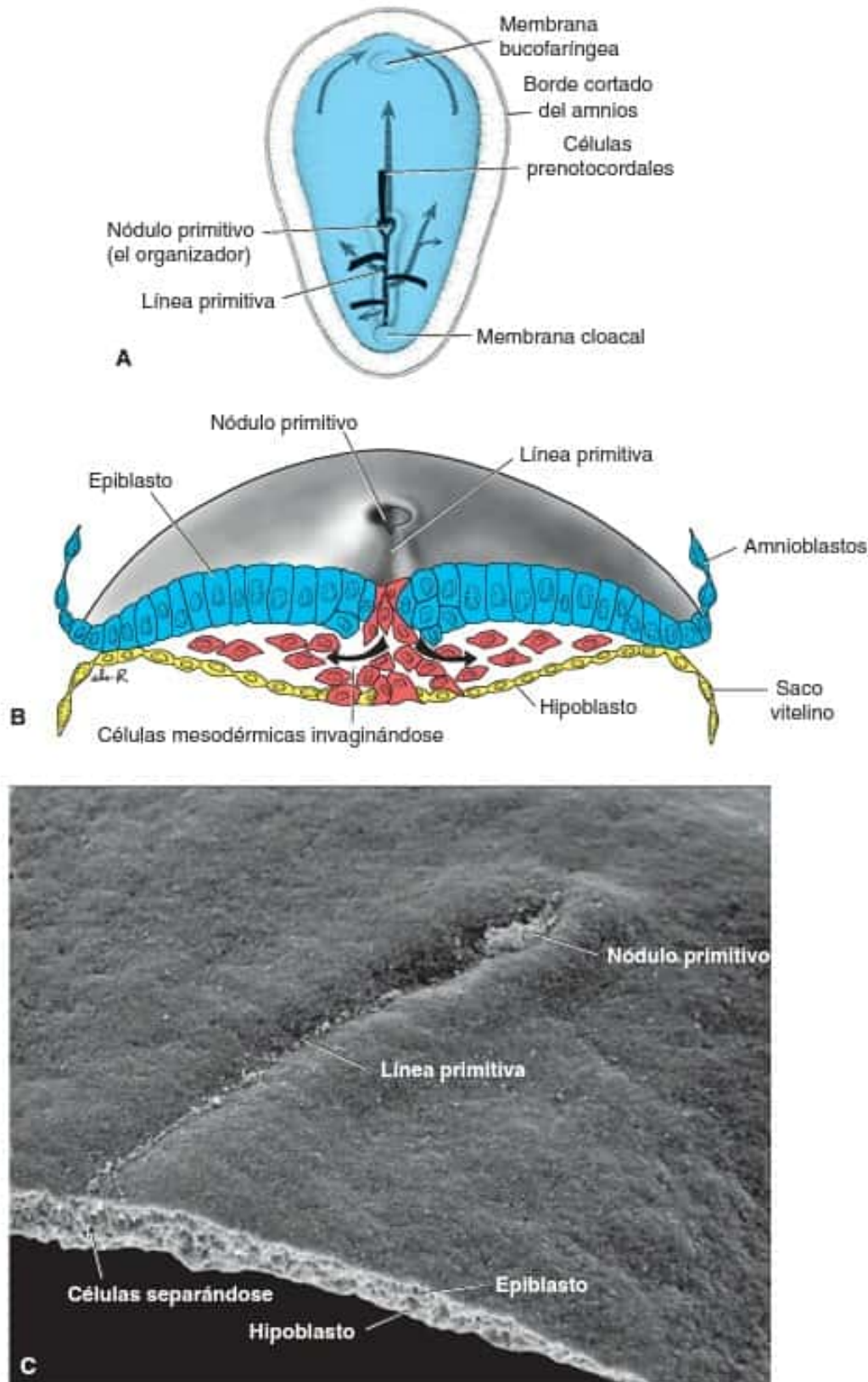


FIGURA 5.2 **A.** Vista de la cara dorsal del disco germinativo en un embrión de 16 días, que indica el movimiento de las células epiteliales superficiales [*flechas negras continuas*] a través de la línea primitiva y el nódulo; también indica la migración posterior de las células entre el hipoblasto y el epiblasto [*flechas discontinuas*]. **B.** Sección transversal por la región craneal de la línea primitiva a 15 días de desarrollo, que muestra la invaginación de las células epiblasticas. Las primeras células que se dirigen al interior desplazan el hipoblasto para crear el endodermo definitivo. Una vez establecido éste, el epiblasto que se dirige al interior produce el mesodermo. **C.** Vista dorsal de un embrión que muestra el nódulo y la línea primitiva, así como una sección transversal por la línea. La imagen se parece a la ilustración en **B**; *flecha*: células en la línea primitiva desprendiéndose.

del factor de transcripción *SNAIL* está restringida al mesodermo de la placa lateral derecha y probablemente regule los genes efectores que establecen el lado derecho. Sigue siendo un misterio por qué empieza la cascada en el lado izquierdo. Tal vez el mecanismo incluya los **cilios** de las células en el nódulo que con un movimiento rítmico crean un gradiente de *Nodal* hacia la izquierda o un gradiente de señales establecido por las **uniones comunicantes** y el transporte de iones pequeños.

■ ESTABLECIMIENTO DEL MAPA DE DESTINOS CELULARES DURANTE LA GASTRULACIÓN

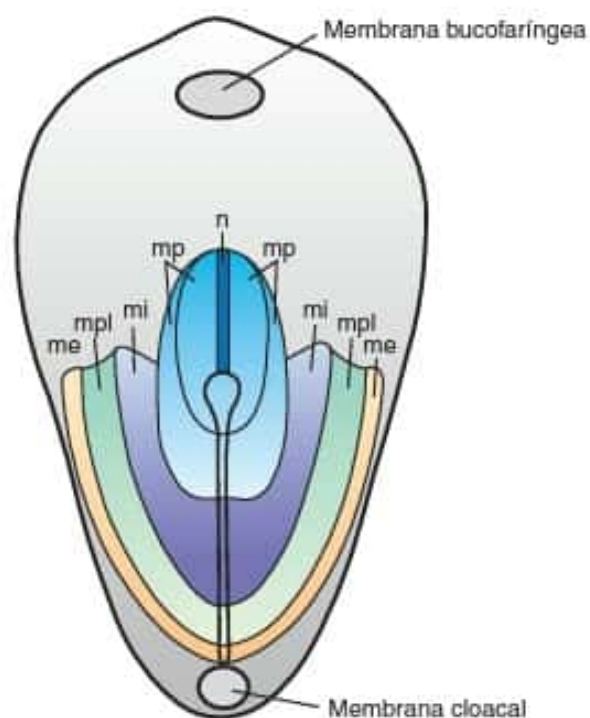
Ya se trazó el mapa de las regiones del epiblasto que migran y entran por la línea primitiva, determinándose además su destino final (Fig. 5.7). Por ejemplo, las células que entran por la región craneal del nódulo se transforman en la placa precordial y en la notocorda. Las células que migran a los bordes laterales del nódulo y del extremo craneal de la línea media se convierten en **mesodermo paraxial**. Las que migran por la región media de la línea primitiva se convierten en el **mesodermo intermedio**. Las que migran por la parte un poco más caudal de la línea media forman el **mesodermo de la placa lateral**. Y las que migran por la parte más caudal de la línea media contribuyen a crear el mesodermo extraembrionario (el otro origen de este tejido es el saco vitelino primitivo [hipoblasto]).

FIGURA 5.7 Vista dorsal del disco germinativo que muestra la línea primitiva y el mapa de destino de las células epiblasticas. Las regiones específicas del epiblasto migran por diversas partes del nódulo y de la línea primitiva dando origen al mesodermo. Así pues, las células que migran en la parte más craneal del nódulo formarán la notocorda (*n*). Las células que migran después por el nódulo y la cara más craneal de la línea primitiva formarán el mesodermo paraxial (*mp*; a veces somitómeros y somitas). Las células que migran por la siguiente parte de la línea primitiva darán origen al mesodermo intermedio (*mi*; sistema urogenital). Las que migran por la parte un poco más caudal de la línea primitiva dan origen al mesodermo de la placa lateral (*mpl*; pared corporal). Y las que migran por la parte más caudal contribuirán a crear el mesodermo embrionario (*me*; corion).

■ CRECIMIENTO DEL DISCO EMBRIONARIO

El disco embrionario, inicialmente plano y casi redondo, poco a poco se alarga con un extremo cefálico ancho y un extremo caudal estrecho (Fig. 5.2A). El disco se expande principalmente en la región cefálica; la región de la línea primitiva mantiene más o menos el mismo tamaño. El crecimiento y la elongación de la parte cefálica del disco se deben a una constante migración de las células provenientes de la región de la línea media que se dirigen a la región cefálica. La invaginación de las células superficiales en la línea primitiva y su posterior migración hacia delante y lateralmente prosigue hasta el final de la cuarta semana. En esa fase la línea primitiva muestra cambios regresivos, se encoge con rapidez y desaparece pronto.

Ejerce un efecto importante en el desarrollo del embrión el hecho de que la línea primitiva en el extremo caudal del disco continúe proporcionando células nuevas hasta el final de la cuarta semana. En la parte cefálica, las capas germinales dan inicio a su diferenciación específica hacia la mitad de la tercera semana, mientras que en la parte caudal la comienzan al final de la cuarta semana. Debido a ello la gastrulación, o formación de las capas germinales, prosigue en los segmentos caudales mientras se diferencian las estructuras craneales, lo cual provoca que el embrión se desarrolle de manera cefalocaudal.



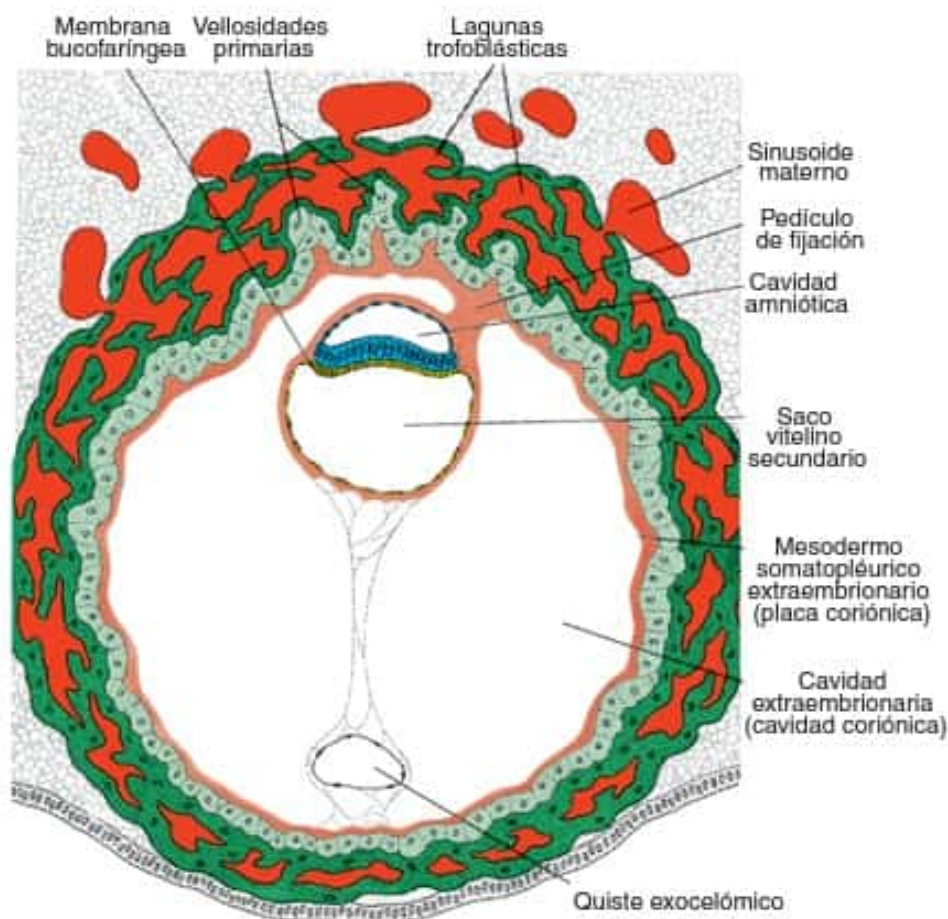


FIGURA 5.10 Lugar de implantación en el día 13, que muestra las vellosidades primarias de la capa trofoblástica que empieza a ser invadida por el mesodermo proveniente de la placa coriónica.

CONTINUACIÓN DEL DESARROLLO DEL TROFOBLASTO

Al inicio de la tercera semana el trofoblasto se caracteriza por las **vellosidades primarias** que constan de un núcleo citotrofoblástico recubierta por una capa sincitial (Figs. 5.10 y 5.11). Durante las fases posteriores del desarrollo las células mesodérmicas penetran en el núcleo de las vellosidades primarias

creciendo hacia la decidua. Se llama **vellosidad secundaria** a la estructura recién constituida (Fig. 5.11).

Al final de la tercera semana, en el núcleo de la vellosidad. Algunas células mesodérmicas empiezan a diferenciarse convirtiéndose en hepatocitos y en pequeños vasos sanguíneos, lo que da origen al sistema capilar veloso (Fig. 5.11). Ahora a la vellosidad se conoce como **vellosidad terciaria** o **vellosidad**

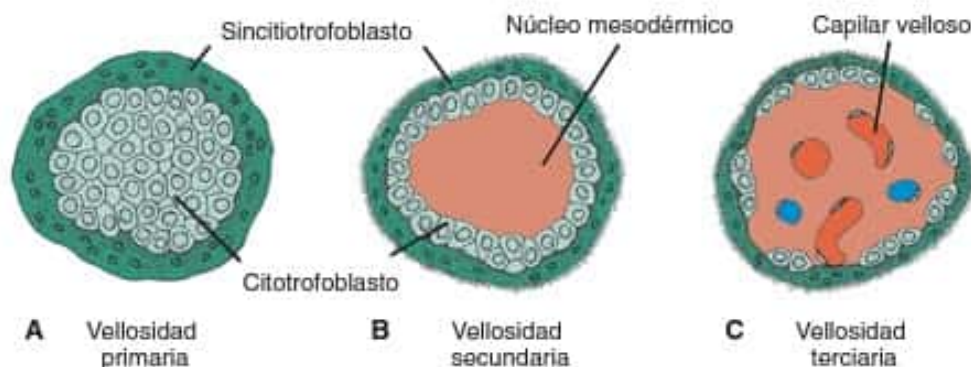


FIGURA 5.11 Desarrollo de una vellosidad. **A.** Sección transversal de una vellosidad primaria, que muestra un núcleo de células citotrofoblásticas recubierta por una capa de sincitio. **B.** Sección transversal de una vellosidad secundaria con un núcleo de mesodermo recubierto por una sola capa de células citotrofoblásticas, que a su vez está revestida por sincitio. **C.** Mesodermo de la vellosidad que muestra varios capilares y vénulas.

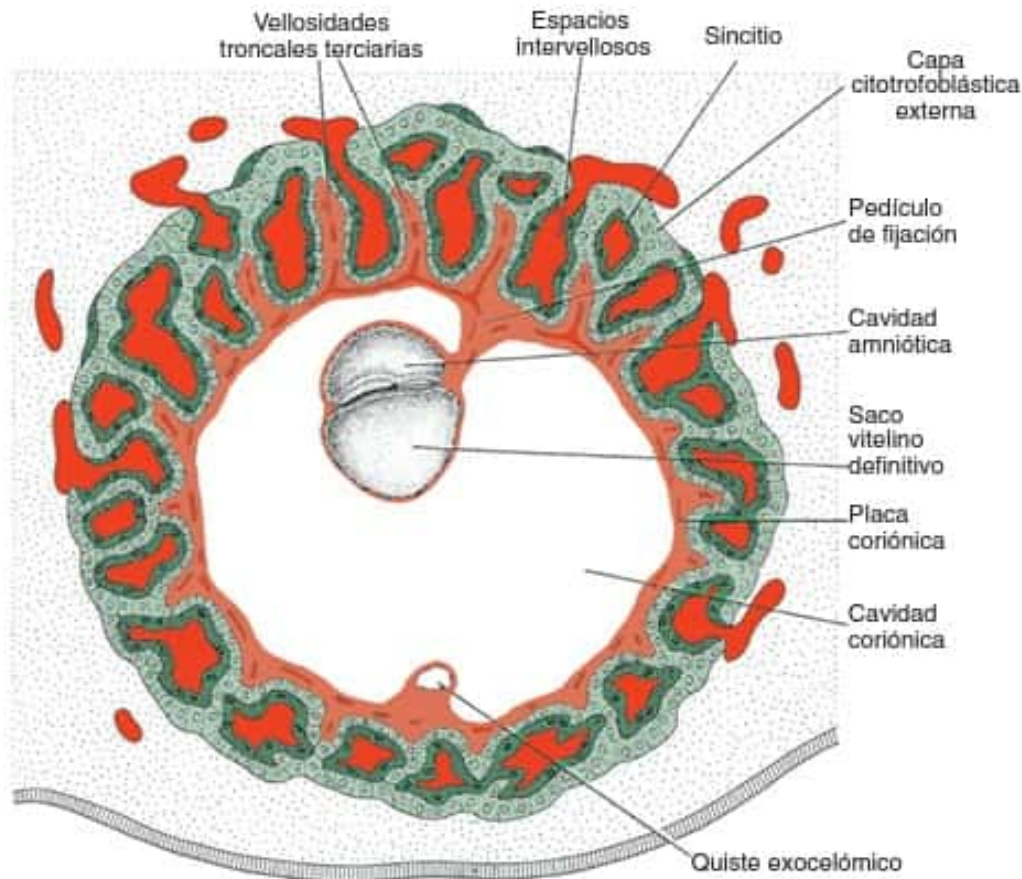


FIGURA 5.12 Embrión presomita y el trofoblasto al final de la tercera semana. Las vellosidades troncales terciarias y secundarias confieren al trofoblasto un aspecto radial típico. Los espacios intervellosos, que se observan en todo el trofoblasto, están alineados con el sincitio. Las células citotrofoblásticas rodean el trofoblasto por completo y están en contacto directo con el endometrio. El embrión se halla suspendido en la cavidad coriónica por medio del pedículo de fijación.

placentaria definitiva. Los capilares de ella entran en contacto con los que empiezan a desarrollarse en el mesodermo de la placa coriónica y en el pedículo de fijación (Figs. 5.12 y 5.13). A su vez, estos vasos establecen contacto con los sistemas circulatorios intraembrionarios para unir la placenta al embrión. Por tanto, cuando el corazón empieza a latir en la cuarta semana del desarrollo, el sistema veloso está preparado para proporcionar al embrión los nutrientes y el oxígeno indispensables.

Mientras tanto, las células citotrofoblásticas de las vellosidades penetran en forma paulatina en el sincitio que las recubre, hasta llegar al endometrio materno. Aquí entran en contacto con extensiones similares de los tallos contiguos formando una delgada **capa citotrofoblástica externa** (Figs. 5.12 y 5.13). La capa poco a poco va rodeando la totalidad del trofoblasto y une con firmeza el saco coriónico al tejido endometrial de la madre (Fig. 5.12). Las vellosidades que se extienden de la **placa coriónica** a la

decidua basal –placa decidual: parte del endometrio donde se formará la placenta (capítulo 8)– reciben el nombre de **vellosidades de anclaje o troncales**. Las vellosidades que se ramifican de los lados de las troncales son **vellosidades libres (terminales)**, donde pronto se intercambiarán nutrientes y otros factores.

Entre tanto, la cavidad coriónica se alarga y en el día 19 o 20 el embrión se une a su capa trofoblástica mediante un **pedículo de fijación** (Fig. 5.12). Más tarde, éste se transforma en el **cordón umbilical** que unirá la placenta y el embrión.

RESUMEN

El proceso más característico que se efectúa durante la tercera semana es la **gastrulación**, el cual comienza con la aparición de la **línea primitiva** cuyo extremo cefálico es el **nódulo primitivo**. En la región del nódulo y de la línea las células **epiblasticas** se dirigen al interior (**invaginándose**) para

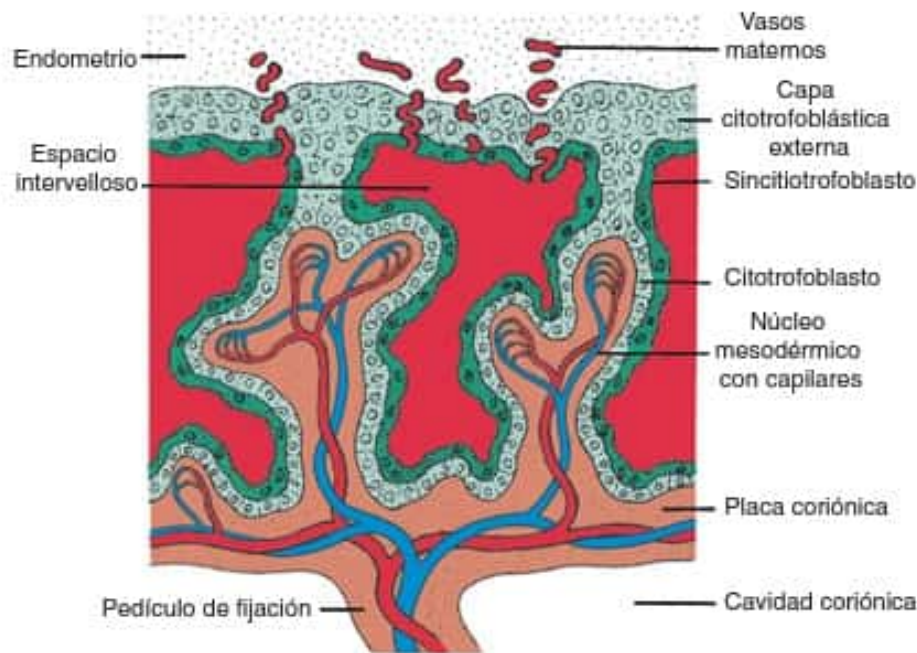


FIGURA 5.13 Sección longitudinal a través de una vellosidad al final de la cuarta semana de desarrollo. Los vasos maternos penetran en la capa citotrofoblástica para entrar en los espacios intervellosos que rodean a las vellosidades. Los capilares de éstos están en contacto con los vasos de la placa coriónica y del pedículo de fijación, los cuales a su vez están en contacto con los vasos intraembrionarios.

constituir otras capas celulares: **endodermo** y **mesodermo**. Forman el **ectodermo** las células que no migran por la línea primitiva, sino que permanecen en el epiblasto. Así pues, el epiblasto da origen a tres **capas germinales** en el embrión: **ectodermo**, **mesodermo** y **endodermo** que constituyen todos los tejidos y órganos (Figs. 5.2 y 5.3).

Las **células prenotocordales** que se invaginan en la fosa primitiva avanzan hasta alcanzar la **placa precordial**. Se intercala en el endometrio como la **placa notocordal** (Fig. 5.3). Al proseguir el desarrollo la placa se desprende del endodermo, formándose entonces un cordón sólido, la **notocorda**. Forma un eje central que sirve de base al esqueleto axial (Fig. 5.3). Los extremos cefálico y caudal del embrión se establecen antes que aparezca la línea primitiva. Así pues, las células del hipoblasto (endodermo) en el margen cefálico del disco dan origen al endodermo visceral anterior (EVA). Éste expresa los genes que formarán la cabeza, entre otros: **OTX2**, **LIM1** y **HESX1**, lo mismo que el factor segregado **cerberus**. Luego se activa el gen **Nodal**, un miembro de la familia de genes **TGF-β** iniciando y manteniendo la integridad del nódulo y de la línea primitiva. En presencia de **FGF**, **BMP4** desplaza centralmente el mesodermo durante la gastrulación, de modo que genere el mesodermo intermedio y la placa lateral. Los genes de la **cordina**, **nogina** y

folistatina antagonizan la acción de **BMP4** y dorsalizan el mesodermo para que produzca la notocorda y los somítomeros en la región craneal. El gen **Brachyury(T)** regula la formación de estas estructuras en la región más caudal (Fig. 5.4A). La lateralidad (asimetría derecha-izquierda) está controlada por una cascada de moléculas y genes señalizadores. **FGF8**, factor secretado por las células del nódulo y de la línea primitiva, induce la expresión de **Nodal** y **LEFTY2** en el lado izquierdo; ambos genes regulan **PITX2**, un factor de transcripción y gen maestro encargado de la lateralidad izquierda (Fig. 5.6). El **neurotransmisor serotonina (5HT)** también interviene en el establecimiento de la lateralidad confinando la expresión de **Nodal** al lado izquierdo. La posición normal derecha-izquierda de los órganos se llama **situs solitus** (sitio acostumbrado) y la inversión total, **situs inversus**. Los individuos con **situs inversus** están poco expuestos a otros defectos congénitos, sin embargo sus hijos estarán muy expuestos, especialmente a los defectos cardíacos. Por el contrario, los pacientes con heterotaxia están muy expuestos a muchos tipos de malformaciones congénitas y casi todos presentarán alguna clase de anomalía cardíaca. La alteración de los niveles de 5-HT, o expresión incorrecta de los genes en la vía de señalización de lateralidad como **PITX2** ocasiona defectos de lateralidad, entre ellos dextrocardia, **situs**

inversus y anomalías cardíacas. Las mutaciones en el factor de transcripción de dedos de zinc **ZIC3** causan **heterotaxia ligada a X** con severas malformaciones y defectos cardíacos.

Las células epiblasticas que pasan por el nódulo y la línea primitiva están predeterminadas por su posición para convertirse en tipos específicos de mesodermo y endodermo. De ahí la posibilidad de construir un mapa de destino del epiblasto que muestre ese patrón (Fig. 5.7).

Al final de la tercera semana se establecen en la región craneal tres **capas germinales** básicas que constan de **ectodermo, mesodermo y endodermo**. El proceso continúa produciendo estas capas para más áreas caudales del embrión hasta el final de la cuarta semana. Ya comenzó la diferenciación de tejidos y órganos; se realiza en dirección cefalocaudal a medida que prosigue la gastrulación.

Mientras tanto el trofoblasto se desarrolla con mucha rapidez. Las **vellosidades primarias** reciben un núcleo mesenquimatoso donde aparecen capilares pequeños (Fig. 5.12). Cuando los capilares vellosos entran en contacto con los de la placa coriónica y el pedículo de fijación, el sistema veloso estará preparado para proporcionarle al embrión nutrientes y oxígeno (Fig. 5.13).

■ Resolución de problemas

- Una mujer de 22 años de edad consume grandes cantidades de alcohol en una fiesta y pierde el conocimiento; tres meses más tarde pasa el segundo mes sin menstruar. La prueba de embarazo es positiva. ¿Debería preocuparse por los efectos que el episodio de embriaguez pudiera tener en su bebé?
- Una ecografía detecta una masa grande cerca del sacro en un feto femenino de 28 semanas. ¿Cuál podría ser el origen de la masa y qué tipo de tejido podría contener?
- La ecografía reveló que el feto tenía bien desarrolladas las regiones facial y torácica, pero que las estructuras caudales eran anómalas. No tenía riñones ni vértebras lumbares y sacras; las piernas estaban fusionadas. ¿La alteración de qué proceso podría haber causado estas anomalías?
- Un niño tiene poliesplenia y posición anómala del corazón. ¿De qué manera ambas anomalías podrían relacionarse con el desarrollo y cuándo se originaron? ¿Debería preocuparle la existencia de otros defectos posibles? ¿Cuáles genes causaron las anomalías y en qué momento de la embriogénesis comenzaron?
- Una joven mujer llega a su clínica obstétrica y dice que se siente deprimida, que las cosas no marchan bien, que ha intentado en vano tener hijos. Indica que una amiga suya está tomando uno de los nuevos antidepresores SSRI y quiere saber si debería hacer lo mismo. ¿Qué le diría?