

WDS

ANTOLOGIA

***NOMBRE DE LA MATERIA: BIOLOGIA DEL
DESARROLLO***

LICENCIATURA: MEDICINA HUMANA

SEMESTRE: IER SEMESTRE

Marco Estratégico de Referencia

ANTECEDENTES HISTORICOS

Nuestra Universidad tiene sus antecedentes de formación en el año de 1979 con el inicio de actividades de la normal de educadoras “Edgar Robledo Santiago”, que en su momento marcó un nuevo rumbo para la educación de Comitán y del estado de Chiapas. Nuestra escuela fue fundada por el Profesor de Primaria Manuel Albores Salazar con la idea de traer Educación a Comitán, ya que esto representaba una forma de apoyar a muchas familias de la región para que siguieran estudiando.

En el año 1984 inicia actividades el CBTiS Moctezuma Ilhuicamina, que fue el primer bachillerato tecnológico particular del estado de Chiapas, manteniendo con esto la visión en grande de traer Educación a nuestro municipio, esta institución fue creada para que la gente que trabajaba por la mañana tuviera la opción de estudiar por las tarde.

La Maestra Martha Ruth Alcázar Mellanes es la madre de los tres integrantes de la familia Albores Alcázar que se fueron integrando poco a poco a la escuela formada por su padre, el Profesor Manuel Albores Salazar; Víctor Manuel Albores Alcázar en septiembre de 1996 como chofer de transporte escolar, Karla Fabiola Albores Alcázar se integró como Profesora en 1998, Martha Patricia Albores Alcázar en el departamento de finanzas en 1999.

En el año 2002, Víctor Manuel Albores Alcázar formó el Grupo Educativo Albores Alcázar S.C. para darle un nuevo rumbo y sentido empresarial al negocio familiar y en el año 2004 funda la Universidad Del Sureste.

La formación de nuestra Universidad se da principalmente porque en Comitán y en toda la región no existía una verdadera oferta Educativa, por lo que se veía urgente la creación de una institución de Educación superior, pero que estuviera a la altura de las exigencias de los jóvenes que tenían intención de seguir estudiando o de los profesionistas para seguir preparándose a través de estudios de posgrado.

Nuestra Universidad inició sus actividades el 18 de agosto del 2004 en las instalaciones de la 4ª avenida oriente sur no. 24, con la licenciatura en Puericultura, contando con dos grupos de cuarenta alumnos cada uno. En el año 2005 nos trasladamos a nuestras propias instalaciones en la carretera Comitán – Tzimol km. 57 donde actualmente se encuentra el campus Comitán y el Corporativo UDS, este último, es el encargado de estandarizar y controlar todos los procesos operativos y Educativos de los diferentes Campus, Sedes y Centros de Enlace Educativo, así como de crear los diferentes planes estratégicos de expansión de la marca a nivel nacional e internacional.

Nuestra Universidad inició sus actividades el 18 de agosto del 2004 en las instalaciones de la 4ª avenida oriente sur no. 24, con la licenciatura en Puericultura, contando con dos grupos de cuarenta alumnos cada uno. En el año 2005 nos trasladamos a nuestras propias instalaciones en la carretera Comitán – Tzimol km. 57 donde actualmente se encuentra el campus Comitán y el corporativo UDS, este último, es el encargado de estandarizar y controlar todos los procesos operativos y educativos de los diferentes campus, así como de crear los diferentes planes estratégicos de expansión de la marca.

MISIÓN

Formar a médicos con capacidades resolutorias de índole humana, ambiental, social y ética, con base en criterios de calidad y excelencia establecidos tanto en su proceso de enseñanza como en sus programas académicos, con amplio espíritu de servicio y con necesidad de actualización continua de sus conocimientos.

VISIÓN

Ser una de las mejores instituciones de educación en salud en la región y en cada uno de los lugares donde se posea, reconocida por sus procesos de calidad y gestión contribuyendo en la asistencia, docencia e investigación a favor de la sociedad.

VALORES

- Ética
- Humanismo
- Justicia
- Autonomía
- Profesionalismo

ESCUDO



El escudo de la UDS, está constituido por tres líneas curvas que nacen de izquierda a derecha formando los escalones al éxito. En la parte superior está situado un cuadro motivo de la abstracción de la forma de un libro abierto.

ESLOGAN

“Mi Universidad”

ALBORES



Es nuestra mascota, un Jaguar. Su piel es negra y se distingue por ser líder, trabaja en equipo y obtiene lo que desea. El ímpetu, extremo valor y fortaleza son los rasgos que distinguen.

BIOLOGIA DEL DESARROLLO

Objetivo de la materia: Comprender y analizar el desarrollo biológico y los modelos y técnicas experimentales en embriología y biología celular del desarrollo sus técnicas y su desarrollo.

Contenido temático: https://youtu.be/INuosW_N8H8?si=kQclzhgm8f0LUVvE

https://youtu.be/UIESzndr6q4?si=_Gu4lgspFwUbZkP_

Índice:

UNIDAD I

1. Introducción	8
2. Historia de la embriología	10
3. Fases del desarrollo ontogénico	13
4. Célula	16
4..1. Definición, Clasificación y organelos.	
4.2. Conceptos básicos de la señalización molecular.	26
5. Procesos básicos del desarrollo	33
6. Ciclo celular	38
6.1. Mitosis	38
6.2. Meiosis	39

UNIDAD 2

1. Gametogénesis	41
1.1. Espermatogénesis	42
1.2. Ovogénesis	44
2. Ciclo sexual femenino	47

3. Fertilización/ Fecundación	51
4. Primera semana, desarrollo embrionario presomítico	55

UNIDAD 3

1. Segunda semana, desarrollo embrionario presomítico	61
2. Tercera semana, desarrollo embrionario presomítico	66
3. Tercera a octava semana, desarrollo embrionario somítico	73
3.1. Organogénesis	
4. Novena semana al nacimiento, desarrollo fetal	86
5. Anexos embrionarios	91

UNIDAD 4

1. Desarrollo de cara y cuello	99
2. Desarrollo del sistema esquelético	103
3. Desarrollo del sistema muscular	106
4. Desarrollo del sistema cardiovascular	110
5. Desarrollo del sistema nervioso	116
Bibliografía	120

INTRODUCCION

De una sola célula a un neonato en 9 meses, es un proceso de desarrollo que representa una integración impresionante de fenómenos cada vez más complejos. El estudio de estos fenómenos se denomina embriología, y este campo abarca investigaciones sobre factores moleculares, celulares y estructurales que contribuyen a la formación de un organismo. Estos estudios son importantes debido a que aportan el conocimiento esencial para integrar estrategias de atención de la salud a fin de lograr mejores resultados reproductivos. Así, nuestro mayor y creciente conocimiento de la embriología ha permitido el desarrollo de técnicas nuevas para el diagnóstico y el tratamiento prenatales, procedimientos terapéuticos para resolver los problemas vinculados con la infertilidad y mecanismos para prevenir los defectos congénitos, la causa principal de mortalidad infantil. Estos avances en la atención de la salud prenatal y reproductiva son relevantes no sólo por su contribución al mejoramiento de los resultados al nacer, sino también por sus efectos posnatales a largo plazo. Por ejemplo, tanto nuestra capacidad cognitiva como nuestras características conductuales se ven afectadas por las experiencias prenatales, y factores como el tabaquismo, la nutrición, el estrés y la diabetes en la madre, entre otros, influyen sobre nuestra salud posnatal. Por otra parte, las experiencias prenatales combinadas con factores moleculares y celulares determinan nuestro potencial para desarrollar ciertas enfermedades en la edad adulta, como cáncer y trastornos cardiovasculares. De este modo, nuestro desarrollo prenatal tiene muchas consecuencias sobre nuestra salud tanto a corto como a largo plazo, lo que hace del estudio de la embriología y el desarrollo fetal un tema importante para todos los profesionales de la atención de la salud. De igual modo, excepto por contados especialistas, la mayor parte de los médicos y los trabajadores de la atención de la salud tendrá oportunidad de interactuar con mujeres en edad reproductiva, lo que crea un potencial para que estos proveedores tengan un mayor impacto sobre la evolución de los procesos del desarrollo y sus complicaciones. (Embriología médica, langman 14ª edición). Pág. 20.

Entre las disciplinas morfológicas, la Embriología/Biología del Desarrollo es la que despierta una curiosidad inmediata, ya que el saber cómo nos desarrollamos a partir de una célula resulta fascinante. El asombro no cesa al entender la gran cantidad de interacciones celulares y moleculares que, maravillosamente orquestadas, darán como resultado un nuevo ser y cómo cualquier desviación de ese plan general puede

conducir a un defecto congénito. (Embriología humana y biología del desarrollo, Arteaga I ra edición) pág. 4.

Siempre ha sido una cuestión de seductor interés la de cómo nos desarrollamos antes de nacer. “¿De dónde he venido?”, es una de las primeras preguntas reflexivas de un niño. Desde siempre el hombre, formulándose la pregunta sobre su propio origen y su propio destino y sobre la consistencia última de la vida, se ha considerado a sí mismo y a sus propios hijos como dependiente del gran misterio del cual todo fluye en su totalidad y en cada instante. Entre los pueblos primitivos (pueblos en una infancia cultural) este mismo interés se manifiesta en forma intensa y urgente. No es sorprendente que se acoplan al comienzo de una nueva vida muchas supersticiones extrañas y una maraña de elementos folclóricos, y que lo rodearan de una serie de tabús. Pero siempre detrás del misticismo, se hallaba en función ese característico instinto primario de curiosidad – el impulso que induce a averiguar cómo suceden las cosas y por qué suceden. Mediante primitivos documentos escritos sabemos que el hombre tenía conocimiento de que el nacimiento se producía como resultado de la unión sexual.

Es así que, en el documento posiblemente más antiguo de embriología indostana escrita en hindú, que se denomina: Garbba Upanisbad en el año 1416 a.C. describe ideas antiguas sobre el embrión y comenta: “Por la conjugación de sangre y semen el embrión obtiene su existencia. Durante el periodo favorable para la concepción, después del coito, (el) se torna en un Kalada (un embrión de un día de edad). Luego de permanecer siete noches se transforma en una vesícula. En una quincena, se transforma en una masa esférica. Transcurrido un mes, se constituye en una masa firme. Después de dos meses, se forma la cabeza. A los tres meses aparecen las regiones de los miembros”. (Revista, desarrollo de la embriología como ciencia.)

HISTORIA DE LA EMBRIOLOGIA

El proceso de evolución desde una sola célula y su avance por el periodo de establecimiento de los esbozos de los órganos (las primeras 8 semanas del desarrollo humano) se denomina periodo de embriogénesis (en ocasiones llamado periodo de organogénesis); el periodo que transcurre desde ese momento hasta el nacimiento se denomina periodo fetal, y en él continúa la diferenciación al tiempo que el feto crece y gana peso. Las estrategias científicas para el estudio de la embriología han progresado a lo largo de cientos de años. No resulta sorprendente que las estrategias anatómicas dominaran en los estudios tempranos. Se hacían observaciones, que se volvieron cada vez más sofisticadas con los avances en el equipo óptico y las técnicas para disección. Los estudios comparativos y evolutivos formaron parte de esta ecuación, puesto que los científicos hicieron comparaciones entre especies y comenzaron a comprender de este modo la evolución de los fenómenos del desarrollo.

También se investigó a los nacidos con defectos congénitos, y estos casos se comparaban con los organismos con patrones de desarrollo normal. El estudio de los orígenes y las causas embrionarias de estos defectos congénitos se denominó teratología. En el siglo xx, el campo de la embriología experimental floreció. Experimentos numerosos se diseñaron para seguir a las células durante el desarrollo y determinar sus linajes celulares. Estas estrategias incluían observaciones de embriones transparentes de especies del subfilo Tunichata, que contenían células pigmentadas que podían visualizarse por medio de un microscopio. Más tarde, se recurrió a tinciones vitales para visualizar células vivas y seguir su destino. Más adelante, en la década de 1960, se utilizaron marcadores radioactivos y técnicas autorradiográficas. Uno de los primeros marcadores genéticos también surgió en torno a esta época, con la creación de las quimeras de pollo-codorniz. En esta técnica las células de codorniz, que cuentan con un patrón único de distribución de heterocromatina en torno al nucléolo, se injertaban en embriones de pollo en fases tempranas del desarrollo. Más tarde, los embriones receptores eran sometidos a exploración histológica y se determinaba el destino de las células de codorniz. Una adaptación de esta estrategia condujo al desarrollo de anticuerpos específicos contra los antígenos de las células de codorniz, que facilitaban en gran medida su identificación.

El seguimiento del destino de las células con estas y otras técnicas aporta información valiosa en cuanto a los orígenes de distintos órganos y tejidos. Los experimentos de injerto también trajeron consigo los primeros conocimientos relativos a la señalización entre los tejidos. Ejemplos de este tipo de experimentos fueron el implante del nodo primitivo en una posición distinta a la que por lo general ocupa en el eje corporal, y la demostración de que esta estructura podía inducir un segundo disco germinal. Otro ejemplo corresponde a la utilización de yemas de extremidades en desarrollo, con las que se probó que si una porción de tejido del borde axial dorsal de una extremidad se injertaba en el borde anterior de una segunda extremidad, los dígitos de la extremidad receptora sufrían duplicación en espejo.

Esta región de señalización dorsal se denominó zona de actividad polarizante (ZAP), y en la actualidad se sabe que la molécula de señalización (o señalizadora) que media en ella es SONIC HEDGEHOG (SHH). En 1961 la ciencia de la teratología adquirió relevancia como consecuencia del uso del fármaco talidomida para eliminar la náusea e inducir sedación en mujeres gestantes. Desafortunadamente, el fármaco produjo defectos congénitos, entre ellos anomalías únicas en las extremidades, como agenesia de una o más de ellas (amelia) o ausencia de sus huesos largos, de modo tal que sólo la mano o el pie se insertaban en el tronco (focomelia). La asociación entre el fármaco y los defectos congénitos fue reconocida de manera independiente por dos clínicos, W. Lenz y W. McBride, y puso en evidencia que el producto era vulnerable a factores maternos que atravesaban la placenta. Poco después, modelos numerosos en animales que confirmaban la relación entre factores ambientales, fármacos y genes, arrojaron más información en torno a los eventos del desarrollo y el origen de los defectos congénitos. En la actualidad a la lista de paradigmas experimentales aplicados para estudiar el desarrollo normal y el anormal se han agregado las estrategias moleculares.

Medios numerosos para identificar células, que recurren a genes reporteros, sondas fluorescentes y técnicas de marcado, han incrementado nuestra capacidad para seguir los destinos celulares. Con el uso de otras técnicas para modificar la expresión genética, como las tecnologías de knock-out, knockin y de pérdida de sentido, se crearon nuevas alternativas para inducir un desarrollo anómalo y permitir el estudio de la función de genes independientes en tejidos específicos.

Así, el advenimiento de la biología molecular ha hecho avanzar el campo de la embriología al siguiente nivel, y al tiempo que desciframos los papeles de genes específicos y su interacción con los factores ambientales, nuestro conocimiento en torno a los procesos de desarrollo normales y anormales avanza. (Embriología médica, Langman 14ª edición). Pág. 21.

La pregunta “¿cómo nos formamos?” no es nueva, y las respuestas inician con Hipócrates de Cos y Aristóteles, quienes sientan las bases de la embriología como ciencia al describir el desarrollo del pollo y otros embriones. Y aunque las conclusiones de Aristóteles sobre el inicio de la vida del nuevo ser no fueron las correctas, no quita mérito a sus observaciones tomando en consideración las dificultades técnicas para hacerlas. En el siglo II de nuestra era, Galeno escribió la obra Sobre la formación del feto. En el Talmud, el Corán y en tratados sánscritos, ya se hace referencia a la morfología del embrión con descripciones que encajan en los primeros estadios del desarrollo (cigoto, blastocisto y hasta el estadio somítico).

Durante la Edad Media poco se sabe del desarrollo del conocimiento del área, y es hasta la adecuación del microscopio por Anton van Leeuwenhoek cuando se recibe un nuevo impulso, tras describir por primera vez los espermatozoides humanos en 1677; por su parte, en 1672 Reinier de Graaf describe en conejos los ovarios y sus folículos maduros. Estas observaciones apoyaron la aparición de dos corrientes: los homunculistas, quienes favorecían la idea de que dentro del espermatozoide se encontraba un humano en miniatura que era nutrido por el ovocito; y los ovistas, con el punto de vista contrario, en el cual el nuevo ser contenido en el ovocito era estimulado para crecer por el líquido seminal. Ambas teorías fueron desplazadas cuando Lazzaro Spallanzani (1729-1799) demostró la necesidad de ambos elementos para la formación del nuevo ser, y cuando Caspar Friedrich Wolff introdujo en 1759 sus postulados revolucionarios: la teoría de la epigénesis, según la cual “el desarrollo embriológico ocurre mediante remodelamiento y crecimiento progresivo”, y la de la formación de capas celulares, o disco embrionario, que refutaron definitivamente los conceptos previos. (Embriología humana y biología del desarrollo, Arteaga 1ª edición) pág. 4.

FASES DEL DESARROLLO ONTOGENICO

La ontogenia, crecimiento ontogenético o desarrollo es, en biología, la progresión de estadios vitales desde la fecundación hasta la senescencia (vejez). Cada organismo está conformado por un gran número de unidades, las células, que poseen en su interior un conjunto de instrucciones, los genes, que permiten desarrollar las distintas partes del organismo. Cada gen está internamente programado para actuar o expresarse en diferentes momentos de los estados de desarrollo, generando de esta manera cambios en la forma del (fenotipo) del ser vivo. Este proceso es universal en el sentido que ha sido observado en todos los organismos pluricelulares vivos. El crecimiento es, también, el proceso por el cual una sola célula se convierte en una criatura compuesta por una unidad de células con funciones distintas. Estas células están organizadas en órganos funcionales de cuerpos adultos o juveniles. De una sola célula proveniente de un óvulo fecundado pueden surgir desde las células musculares del corazón hasta los glóbulos rojos o las células sensibles a la luz de la retina en los ojos.

El principio esencial a través del cual sucede esto es que una sola célula se divide en dos células que son distintas una de la otra y que van a seguir caminos distintos. Este proceso se denomina diferenciación celular y aún falta mucho camino por recorrer antes de entenderlo completamente. (crecimiento ontogenético conjuntos y aplicaciones, tesis doctoral).

Los patrones y procesos asociados con el crecimiento varían mucho de una especie a otra. Por ejemplo, muchas especies de ranas comienzan como huevos, se convierten en renacuajos y pasan por una transición drástica para convertirse en ranas adultas terrestres. Una vez que llegan a la edad adulta, sus cuerpos pueden continuar adaptándose y cambiando a medida que envejecen. Por otro lado, un óvulo humano fertilizado se convertirá en un embrión y luego en un feto dentro del útero. Luego, los bebés humanos nacen dependientes de sus madres y experimentan un crecimiento más lento y gradual hasta la edad adulta.

Las etapas y transiciones que experimenta un organismo desde la concepción hasta la edad adulta se conocen colectivamente como la ontogenia de ese organismo. Los procesos ontogenéticos están involucrados en el crecimiento y desarrollo desde el momento en que un espermatozoide fertiliza un óvulo (en organismos que se reproducen

sexualmente). En esta lección, explore los procesos ontogenéticos con más detalle para comprender en qué consisten y cómo varían a lo largo del árbol de la vida.

La ontogenia describe el crecimiento y desarrollo de un organismo. Cada especie tiene sus propios procesos ontogenéticos por los que los juveniles deben pasar para convertirse en adultos desarrollados. Los árboles filogenéticos se pueden usar para mapear la ontogenia pero no describen inherentemente los procesos ontogenéticos. Por ejemplo, se podría anotar el árbol de la vida (un árbol filogenético muy grande) con los tipos de desarrollo ontogenético de las diferentes especies. En este ejemplo, los organismos con ontogenias similares pueden estar muy juntos porque evolucionaron a partir de ancestros similares con una ontogenia compartida, o pueden estar muy alejados si sus procesos ontogenéticos han cambiado varias veces a lo largo de la historia evolutiva.

Las ontogenias han arrojado información importante sobre la filogenética. Por ejemplo, mientras que los humanos, los peces y las aves parecen bastante diferentes entre sí, estos tres grupos experimentan eventos notablemente similares en su desarrollo. Mientras que las branquias son más evidentes en los peces, los embriones humanos mantienen hendiduras branquiales en el útero. Al reconocer los cambios en la ontogenia a lo largo del árbol evolutivo, los científicos han podido comprender mejor las relaciones entre los organismos.

La ontogenia sigue patrones similares en todos los organismos, aunque las etapas individuales pueden diferir entre especies. Estas etapas incluyen (pero no se limitan a):

Gametogénesis

Fecundación

Segmentación

Gastrulación

Organogénesis

Crecimiento y diferenciación

Los procesos de desarrollo ontogenético comienzan en la fertilización, en la que un gameto masculino y femenino se combinan para formar un conjunto completo de ADN. A partir de aquí, las células comienzan a dividirse rápidamente, entrando en las primeras etapas de crecimiento.

La fertilización puede verse drásticamente diferente entre especies. Por ejemplo, muchos animales utilizan la fertilización externa, en la que el óvulo y el espermatozoide se encuentran y se desarrollan fuera del cuerpo de los padres.

Otros organismos utilizan la fertilización interna, en la que el óvulo y el espermatozoide se encuentran dentro del cuerpo de uno de los padres. En este último caso, un embrión puede desarrollarse completamente dentro de un progenitor o ser expulsado del cuerpo después de un breve período para desarrollarse externamente. (ontogenia: características y desarrollo ontogenético).

CELULA

DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y ORGANELOS

Estudios detallados tanto de microscopía óptica como electrónica han permitido conocer en detalle la organización celular. Según la Teoría Celular, todos los seres vivos están formados por unas estructuras parecidas: las células. Se puede resumir en tres principios:

1.- Todos los organismos vivos están constituidos por una o varias células; la célula es, por tanto, la unidad vital de los seres vivos.

2.- Las células son capaces de una existencia independiente; las células son, por tanto, la unidad anatómica (unidad estructural) y fisiológica (unidad de funcionamiento) de los seres vivos.

3.- Toda célula proviene de otra célula ya existente; la célula es, por tanto, la unidad genética de los seres vivos. La célula es la unidad más pequeña de un ser vivo que muestra todas las propiedades características de la vida, ya que se distingue del medio que la rodea (gracias a su membrana), tiene un metabolismo propio y puede replicarse (toda célula procede de otra célula anterior). La división más importante entre los seres vivos no es la existente entre animales y vegetales, como podría pensarse, sino la de organismos eucariotas y organismos procariotas. Debido a su organización más compleja, las células eucariotas debieron aparecer evolutivamente con posterioridad a las procariotas. Según la Teoría Endosimbiótica, los eucariotas surgieron de la asociación de varias células procariotas. Una célula eucariota es aquella que tiene el núcleo rodeado por una membrana que la aísla del citoplasma, es decir, que posee un verdadero núcleo, además de otros orgánulos intracelulares, en los cuales tienen lugar muchas de las funciones celulares. Mientras que una célula procariota carece de núcleo y otros orgánulos rodeados por membranas, aunque los procesos fisiológicos que se llevan a cabo en estos orgánulos, como la respiración y la fotosíntesis, también pueden darse en estas células.

No existe una célula que se pueda considerar típica y representativa de todas las demás. Sin embargo, todas comparten rasgos comunes que permiten elaborar un modelo. La superficie externa está limitada por la membrana celular o plasmática, que aísla a la célula del entorno y a través de la cual entran y salen los nutrientes y materiales de desecho (controla el equilibrio químico). En su interior se encuentra el núcleo, centro de control de

sus actividades (por se la sede del material genético: ADN). El resto del volumen corresponde al citoplasma. A todos los componentes y sustancias que encierra la membrana se les suele dar el nombre genérico de protoplasma. Las células animales y vegetales tienen en común, básicamente, tres partes: la membrana plasmática, el citoplasma y el núcleo. Las células animales se diferencian de las vegetales en que las primeras obtienen la energía de los alimentos que ingieren los seres humanos y los animales. Los centriolos, que dirigen la mitosis, son exclusivos de las células animales.

LAS PARTES QUE COMPONEN LA CÉLULA SON:

1. Membrana plasmática. Pared celular.
2. Citoplasma: • Citoesqueleto. Hialoplasma. • Sistemas de membranas y orgánulos membranosos: - Retículo endoplasmático: liso y rugoso. - Aparato de Golgi. - Lisosomas. - Peroxisomas o microcuerpos. - Vacuolas. - Mitocondrias. - Cloroplastos. • Orgánulos sin porciones membranosas: - Ribosomas. - Centriolos • Inclusiones celulares.
3. Núcleo: • Membrana nuclear. • Cromatina. Cromosomas. • Nucleolo

Las células pueden tener diferentes tipos de envolturas pero siempre tienen membranas, estructuras laminares formadas básicamente por lípidos y membranas. La matriz extracelular en las células animales y la pared vegetal de las células vegetales son otras envolturas organizadas que proporcionan una protección general y cooperan en la relación entre la célula y su entorno. Hoy día, el modelo de membrana que se acepta integra los conocimientos que se poseen sobre la disposición de sus componentes. Dicho modelo fue propuesto por Singer y Nicholson en 1972 y se denomina "modelo del mosaico fluido". Este modelo se basa en 3 premisas:

- 1.- Los lípidos y las proteínas integrales que forman la membrana constituyen un mosaico molecular.
- 2.- Los lípidos y las proteínas pueden desplazarse en el plano de la bicapa lipídica. Por ello las membranas son fluidas.
- 3.- Las membranas son asimétricas en cuanto a la disposición de sus componentes moleculares.

Observada una célula con M.E. se aprecia una envoltura que, de modo continuo, delimita el territorio celular y actúa como frontera de la célula respecto al medio externo: es la membrana plasmática. Las células realizan el intercambio de sustancias con el medio externo a través de esta membrana en la que además tienen lugar muchas reacciones químicas esenciales para la supervivencia celular. Las células precisan para su subsistencia de un continuo intercambio de sustancias con el exterior que se realiza a través de su membrana plasmática. Debido a las características de su bicapa lipídica, permiten el paso por simple difusión de moléculas hidrofóbicas. Sin embargo, son impermeables a iones y moléculas orgánicas polares, que pasan al interior por mecanismos de transporte específico en los que intervienen las proteínas. Por ello, la membrana debe actuar como una barrera semipermeable muy selectiva, tanto frente a los iones como a las sustancias de alta y baja masa molecular. Las membranas de cada orgánulo tienen sus propias proteínas de transporte, que determinan qué tipo de sustancias pueden entrar o salir. El intercambio de sustancias a través de una membrana puede ser pasivo y activo:

- I. PASIVO: Siempre sucede a favor de gradiente de concentración (de la zona de mayor a la de menor concentración. Ocorre espontáneamente y sin gasto de energía. Puede ser, a su vez, de tres clases: a) Difusión simple: a través de la bicapa lipídica. Gases como el oxígeno y el nitrógeno entran a la célula de esta forma. También pueden atravesar la bicapa lipídica moléculas polares de pequeño tamaño que no posean cargas eléctricas, como el agua, urea, etanol, glicerina o el dióxido de carbono. b) Difusión facilitada: Por cambios de conformación de proteínas. Las proteínas transportadas se unen a una molécula o ion en una parte de la membrana y lo liberan en la otra. Son específicas, porque cada molécula de soluto se une exclusivamente con su correspondiente transportador, es decir, se tienen que ajustar físico-químicamente a un soluto específico, de modo semejante a como lo hace una enzima con su sustrato. De esta forma se transportan azúcares, aminoácidos y macromoléculas. Ej. Transporte pasivo de glucosa en las células hepáticas de los mamíferos. c) Difusión a través de canales acuosos formados por proteínas: La mayoría de estos canales son muy estrechos y sólo permiten el paso de iones de manera selectiva; es decir, cada canal sólo deja pasar un tipo de ion. Muchos de ellos no permanecen continuamente abiertos; su apertura y cierre están regulados por diferentes mecanismos.

2. **ACTIVO:** Se realiza en contra de gradiente de concentración (de la región de menor a la de mayor concentración). En él intervienen proteínas que aprovechan alguna fuente de energía. Va acompañado, por tanto, de un gasto energético. a) Transporte activo primario: Cuando el transporte activo tiene lugar acoplado directamente al gasto energético. Un ejemplo es la bomba de Na-K, que acopla el transporte de Na hacia el exterior con el transporte de K hacia el interior, ambos en contra de su gradiente. El proceso de transporte se realiza con consumo de ATP. Otras bombas similares son la bomba de Ca o la bomba de protones (H⁺). b) Transporte activo secundario: Algunas moléculas son transportadas en contra de gradiente, aprovechando una situación creada por un transporte activo primario. Ej: transporte activo de glucosa acoplado al paso de Na en el mismo sentido (cotransporte unidireccional). También se transportan de esta forma aminoácidos.

Las células libres necesitan reconocer y responder a señales de su entorno. Esto les permite, por ejemplo, reconocer cambios de luz, nutrientes y productos tóxicos. En un organismo pluricelular, el comportamiento de todas sus células tiene que estar coordinado mediante intercambios de señales, de las que dependen su crecimiento, desarrollo, división y fisiología en general. Si las moléculas de señal extracelulares son pequeñas e hidrofóbicas, pueden pasar a través de la mb. por difusión simple y actuar sobre receptores moleculares del interior de la célula diana. Si las moléculas responsables de las señales extracelulares son grandes o muy hidrofílicas, no pueden pasar la mb. plasmática y, por tanto, el receptor específico de la señal tiene que situarse en la mb. de la célula diana. Una sola célula puede tener varios receptores diferentes, haciendo sensible la célula a muchas señales extracelulares, que al actuar conjuntamente, pueden controlar funciones tan variadas como la división celular, los movimientos celulares y la activación o inhibición de determinados genes. En un organismo pluricelular, una célula está expuesta a una gran variedad de moléculas señalizadoras y responde selectivamente a estas señales reaccionando sólo ante algunas de ellas, según su función específica. La respuesta implica la recepción de la molécula señal mediante una proteína receptora específica y la transducción, que transforma la señal extracelular en señales intracelulares que modificarán la actividad celular.

HIALOPLASMA O CITOSOL: El citosol, también llamado hialoplasma, es la fracción soluble del citoplasma. Está formado por una masa gelatinosa que ocupa todo el espacio desde el citoplasma externo hasta los orgánulos celulares. Constituye el verdadero jugo celular, aunque no se trata de una simple disolución dispersa al azar pues posee una compleja organización interna formada por redes de microfilamentos y microtúbulos denominada citoesqueleto (no existen en células procariotas). El citosol contiene los sistemas enzimáticos responsables de gran parte de las reacciones del metabolismo, como la glucólisis, glucogénesis, glucogenogénesis, síntesis de ácidos grasos, nucleótidos y aminoácidos. También se sintetizan en el citosol algunas proteínas mediante los ribosomas que se encuentran libres en él. En el citosol se almacenan algunos productos de la biosíntesis, sobre todo sustancias de reserva, como el glucógeno y las grasas que, en forma de gotas dispersas, pueden llegar a ocupar todo el volumen celular, como es el caso de los adipocitos.

Citoesqueleto: Del citoesqueleto depende el mantenimiento de la estructura tridimensional de la célula, lo cual es especialmente importante para las células animales, ya que éstas no tienen pared celular como las vegetales. Es una estructura muy dinámica, que se reorganiza continuamente y que hace posibles los cambios de forma y movimientos de la célula, así como también los movimientos intracelulares de los que dependen: la localización y transporte de sustancias y de orgánulos, los movimientos de los cromosomas durante la división celular y la separación de las células hijas. El citoesqueleto está formado por tres tipos de estructuras proteicas alargadas: microfilamentos o filamentos de actina, filamentos intermedios y microtúbulos:

1.- **Microfilamentos o filamentos de actina:** Cada filamento es una especie de doble hélice alargada en forma de trenza. Están formados por moléculas globulares de la proteína actina. Cada filamento tiene polaridad con un extremo (+) y otro (-). Son estructuras muy delgadas, flexibles y cortas. Generalmente se encuentran agrupadas en haces, lo cual les da mayor fortaleza. Igual que los microtúbulos, tienen gran facilidad para ensamblarse y desensamblarse, por eso su participación en los movimientos celulares es decisiva.

2.- **Microtúbulos:** Se trata de estructuras cilíndricas alargadas formadas por subunidades de la proteína tubulina.

En la célula hay una mezcla de unidades de tubulina ensambladas formados microtúbulos, y de unidades de tubulina libres en el citosol disponibles para ensamblarse haciendo crecer a los microtúbulos, por ejemplo, durante la formación del huso mitótico en la división celular.

3.- Filamentos intermedios son estructuras filamentosas formadas por proteínas diferentes dependiendo del tipo del tejido. Su nombre se debe a que su diámetro es intermedio entre el de los filamentos de actina y los de miosina. Son muy rígidos y resistentes, proporcionando a algunos tipos de células animales una gran resistencia mecánica que permite a las células de ciertos tejidos soportar estiramientos, como a las células musculares. Los filamentos intermedios son como cuerdas con muchas hebras retorcidas que se asocian mediante enlaces no covalentes. La mayoría de estos filamentos son muy estables, sin embargo, los que forman la lámina nuclear (que estabiliza la envoltura nuclear desde el interior) se ensamblan y se vuelven a organizar en cada división celular.

CENTRIOLOS, CILIOS Y FLAGELOS: Son estructuras filamentosas formadas por proteínas diferentes dependiendo del tipo del tejido. Su nombre se debe a que su diámetro es intermedio entre el de los filamentos de actina y los de miosina. Son muy rígidos y resistentes, proporcionando a algunos tipos de células animales una gran resistencia mecánica que permite a las células de ciertos tejidos soportar estiramientos, como a las células musculares. Los filamentos intermedios son como cuerdas con muchas hebras retorcidas que se asocian mediante enlaces no covalentes. La mayoría de estos filamentos son muy estables, sin embargo, los que forman la lámina nuclear (que estabiliza la envoltura nuclear desde el interior) se ensamblan y se vuelven a organizar en cada división celular. Son estructuras formadas por microtúbulos estabilizados mediante la asociación de la tubulina con otras proteínas. Cilios y flagelos: Son prolongaciones móviles localizadas en la superficie de muchas células que permiten a éstas desplazar el medio que les rodea. A su vez, el desplazamiento del medio da origen al movimiento de las células si viven aisladas. La estructura interna de cilios y flagelos es muy similar. La diferencia más llamativa es que los cilios son muchos y cortos, mientras que los flagelos son pocos, más gruesos y más largos. Aunque flagelos y cilios eucariotas son idénticos en ultraestructura, el patrón de batido de los dos tipos de apéndices es diferente, es decir cilios y flagelos se mueven de forma distinta. Los flagelos, que impulsan a los espermatozoides y a muchos protistas, están diseñados para que uno sólo de ellos (o unos pocos) pueda impulsar a la célula completa a través de un fluido.

El batido del flagelo genera un movimiento helicoidal sin que el eje rote sobre sí mismo (como el giro de una honda). En contraste, los cilios están diseñados para actuar coordinadamente con otros muchos sobre la superficie celular en un batido consistente en movimientos cíclicos primero hacia atrás (propulsado rígido) y luego hacia adelante (recuperación flexible), como el batido de un remo.

Centrosoma y centriolos: El centriolo es un orgánulo presente en todas las células animales. Generalmente, al microscopio óptico se aprecian dos gránulos (centriolos) que constituyen el llamado diplosoma. En el diplosoma los centriolos se disponen perpendicularmente. Alrededor del diplosoma se distingue una zona esférica clara denominada centrosfera. De esta zona irradian un conjunto de filamentos que, por su posición recuerdan a los rayos de un astro y reciben el nombre de áster. Estos tres elementos (diplosoma, centrosfera y áster) muy frecuentemente se sitúan en el centro de la célula y constituyen el centrosoma.

Funciones 6. RIBOSOMAS. . Una de las funciones del centriolo es inducir la formación del huso acromático. Esta función es clara en las células animales. En las vegetales - muchas de las cuales carecen de centriolos visibles- también se forma el huso acromático. La segunda función está relacionada con los cilios y flagelos: inducen la formación de cilios y flagelos. Todas las células, ya sean procariotas o eucariotas poseen ribosomas. Son orgánulos visibles solamente con M.E. Son partículas globulares de 15-30 nm. de diámetro. Cada ribosoma está formado por dos subunidades, una mayor y otra menor, las cuales se asocian en presencia de ARNm. En todos los tipos de células su estructura es muy semejante. Son complejos macromoleculares formados por proteínas ribosómicas, asociadas con moléculas de ARN ribosómico. En células eucarióticas los ribosomas pueden estar libres en el citoplasma o asociados a las membranas del retículo endoplasmático rugoso. Los ribosomas procarióticos son más pequeños que los eucarióticos. Ribosoma eucariota: subunidad grande 50 S subunidad pequeña 40 S Ribosoma procariota: subunidad grande subunidad pequeña Los ribosomas cumplen diferentes funciones: -Los ribosomas libres intervienen en la síntesis de proteínas solubles en Agua. -Los ribosomas que están adheridos a las membranas en la parte citosólica del retículo endoplásmico participan en la síntesis de proteínas cuyo destino será el interior del retículo, el complejo de Golgi, los lisosomas o la superficie celular.

RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO: La cara externa de la membrana nuclear forma un continuo con el retículo endoplásmático (R.E.), que es un conjunto de sacos membranosos que ocupan gran parte de la célula. Una parte de este retículo tiene ribosomas unidos a la cara celular de la membrana: se llama entonces retículo endoplásmático rugoso, y tiene como función la síntesis de proteínas integrales de membrana o que van a ser exportadas. El retículo endoplásmático liso, sin ribosomas unidos a sus membranas, se encarga de la síntesis de lípidos de membrana y de las hormonas esteroideas. Estas cavidades constituyen el 10% del volumen celular, se comunican entre sí y forman una red continua, separada del citosol por la membrana del propio R.E. El espacio interior de estas cavidades se denomina lumen. Funciones del R.E.R.: .-Síntesis de proteína: los ribosomas unidos a las membranas del R.E.R. son los responsables de esta síntesis. Las proteínas obtenidas pueden tener dos destinos: si forman parte de los productos de secreción celular son transferidas al interior de cavidades por las que circulan por la célula. Si forman parte de las membranas celulares, quedar ancladas a la membrana del R.E. Funciones del R.E.L.: Las membranas del R.E.L. forman vesículas que se fusionan con los demás orgánulos membranosos, favoreciendo el continuo intercambio de material. .- Síntesis de lípidos: Los fosfolípidos y el colesterol se sintetizan en las membranas del R.E.L. Estas moléculas, debido a su estructura, con colas fuertemente hidrofóbicas, se disuelven mal en el citosol, por esto su síntesis se asocia con sistemas de membrana. .- Detoxificación: en la membrana del R.E.L. existen enzimas capaces de eliminar la toxicidad de aquellas sustancias que resultan perjudiciales para la célula, ya sean producidas por ella misma como consecuencia de su actividad vital o provengan del medio externo. La pérdida de toxicidad se consigue transformando estas sustancias en otras solubles que puedan abandonar la célula y ser secretadas por la orina. Esta función la realizan principalmente las células de los riñones, los pulmones, el intestino y la piel.

APARATO DE GOLGI: Estructura del R.E. El aparato de golgi es un complejo sistema de cisternas o sáculos situado próximo al núcleo y en las células animales suele rodear a los centriolos, el cual recibe las proteínas y los lípidos del retículo endoplásmático, los modifica y los envía a los distintos lugares donde se van a necesitar. Actúa como un centro de empaquetamiento, modificación y distribución. El aparato de Golgi recibe, acumula, y empaqueta los productos provenientes del REL (lípidos) y RER (proteínas). Luego de procesarlos, los elimina en forma de lisosomas, los cuales cumplen con la digestión celular. Es un organoide del sistema de membranas que sintetiza lípidos y glúcidos. Cada lisosoma

primario es una vesícula que brota del aparato de Golgi, con un contenido de enzimas hidrolíticas (hidrolasas). Las hidrolasas son sintetizadas en el REG y viajan hasta el aparato de Golgi por transporte vesicular. Está formado por una serie de cisternas, entre 4 y 6, aunque en los eucariotas inferiores su número puede llegar a 30, limitados por una membrana, que recibe el nombre de dictiosomas, su número y tamaño depende de la función que tenga la célula.

LISOSOMAS. Son vesículas rodeadas por una membrana en cuyo interior tiene lugar la digestión controlada de materiales extracelulares o de orgánulos celulares envejecidos. Se encuentran en todas las células eucarióticas. Estos lisosomas están llenos de enzimas hidrolíticos, son capaces de romper las macromoléculas. Estas enzimas se sintetizan en el RER y se transportan a través del aparato de golgi. El pH óptimo para el funcionamiento de la mayoría de las enzimas es pH ácido (menor de 5). La membrana del lisosoma impide que sea digerido a si mismo por estos enzimas y, además, es la que se encarga de mantener en el interior un pH ácido. Aunque todos los lisosomas contienen enzimas hidrolíticos, el resto de su contenido puede ser muy distinto. Debido a ello se distinguen dos tipos: 1.- Lisosomas primarios: sólo contienen enzimas hidrolíticos; se trata de vesículas de secreción, recién formadas por gemación a partir del A.G. 2.- Lisosomas secundarios: contienen, además de las hidrolasas, sustratos en vía de digestión. Se trata de lisosomas primarios que se han fusionado con otras sustancias; si éstas tienen origen externo se llaman vacuolas heterofágicas o digestivas, y tiene origen interno de la célula se denominan vacuolas autofágicas.

MITOCONDRIAS. Son orgánulos que están presentes en todas las células eucariotas. Tienen una forma variable, puesto que son estructuras muy plásticas que se deforman, se dividen y fusionan. Normalmente tienen forma cilíndrica y alargada. Su tamaño oscila entre 0,5 y 1 μm de diámetro y hasta 7 μ de longitud. Su número depende de las necesidades energéticas de la célula, ya que están especializadas en la obtención de energía en forma de ATP mediante el proceso llamado de respiración celular. La morfología y el número varían de una mitocondria a otra. Las células con un elevado nivel de metabolismo, son más grandes y poseen una estructura serpenteada. En las hormonas esteroideas (células suprarrenales), las mitocondrias tienen las crestas tubulares. Se desplazan por el citoplasma, asociadas a los microtúbulos del citoesqueleto. Ocupan posiciones cercanas a los lugares

donde se consume ATP para conseguir energía. Una de las características de la mitocondria es que posee su propio ADN (elementos para la síntesis proteica) y todo ello de una forma independiente de la forma celular. El ADN no se hereda por la misma vía que el celular o nuclear, de tal modo que en el varón, todo el material mitocondrial del embrión procede de las mitocondrias presentes en el óvulo materno, sin que exista ninguna relación con la figura paterna. Una mitocondria está limitada por una doble membrana, la membrana mitocondrial externa que la separa del hialoplasma, y la membrana mitocondrial interna, que forma unos repliegues hacia el interior, las crestas mitocondriales. Estas dos membranas (interna y externa), van a delimitar dos espacios mitocondriales internos: el espacio intermembranoso, limitado por ambas, y la matriz, espacio interno limitado por la membrana mitocondrial interna.

Cromosomas: En los periodos de división celular (Mitosis o Meiosis), la cromatina da lugar a unas estructuras denominadas cromosomas visibles con M.O. Tienen forma de bastoncillos más o menos alargados. Dentro de la misma especie la forma de cada cromosoma es constante, de tal manera que puede ser identificado cada uno de ellos. El tamaño de los cromosomas es variable. El número de cromosomas de cada especie es constante. El conjunto formado por los cromosomas de una especie constituye su cariotipo. Las especies llamadas haploides poseen un número n de cromosomas distintos. Sin embargo las llamadas diploides poseen $2n$ cromosomas, es decir, n parejas de cromosomas homólogos (idénticos). En cada pareja, uno de los cromosomas procede del padre y otro de la madre. En la especie humana, las células poseen 46 cromosomas en 23 parejas de homólogos. Es lo que se denomina dotación cromosómica de la especie humano. El ADN es el soporte físico de la herencia, con la excepción del ADN de los plásmidos, todo el ADN esta confinado al núcleo. El ARN, se forma en el núcleo a partir del código del ADN. El ARN formado se mueve hacia el citoplasma. (la célula).

CONCEPTOS BASICOS DE SEÑALIZACION MOLECULAR

La biología molecular ha abierto las puertas a nuevas vías para estudiar la embriología y para incrementar el conocimiento en torno al desarrollo normal y anormal. La secuenciación del genoma humano, junto con la creación de técnicas para investigar la regulación genética en muchos niveles de complejidad, ha llevado a la embriología al siguiente nivel. Así, desde el nivel anatómico hasta el bioquímico y luego el molecular, la historia de la embriología ha avanzado, y cada capítulo profundiza nuestro conocimiento. El desarrollo embrionario está dirigido por genomas que contienen toda la información que se requiere para formar a un individuo. La información está codificada en el ADN, en secuencias denominadas genes, que codifican proteínas. A su vez, algunas proteínas regulan la expresión de otros genes y actúan como moléculas de señalización que organizan el desarrollo. Existen alrededor de 23 000 genes en el genoma humano, que corresponden tan sólo a una quinta parte del número (100 000) esperado antes de completar el Proyecto Genoma Humano. Sin embargo, por efecto de los distintos niveles de regulación, el número de proteínas que derivan de estos genes se acerca más a la cifra calculada al inicio. Lo que se desechó es la hipótesis de un gen-una proteína. Así, por distintos mecanismos un solo gen puede dar origen a muchas proteínas. La expresión genética puede regularse en distintos niveles: (1) pueden transcribirse distintos genes, (2) el ADN que se transcribe de un gen puede procesarse de manera selectiva para regular cuáles ARN llegarán al citoplasma para convertirse en ARN mensajeros (ARNm), (3) los ARNm pueden experimentar traducción selectiva y (4) las proteínas que se sintetizan a partir de los ARNm pueden tener distintas modificaciones.

TRANSCRIPCIÓN GENÉTICA Los genes están contenidos en un complejo de ADN y proteínas (en su mayoría, histonas) denominado cromatina, y su unidad estructural básica es el nucleosoma. Cada nucleosoma está compuesto por un octámero de proteínas histonas y alrededor de 140 pares de bases de ADN. Los nucleosomas mismos forman cúmulos al enlazarse al ADN ubicado entre ellos (ADN de enlace), con otras proteínas histonas (histonas H1). Los nucleosomas mantienen el ADN enrollado con firmeza, de tal modo que la traducción puede atenuarse o limitarse. En este estado inactivo la cromatina adquiere un aspecto que recuerda a un collar de perlas, formadas por los nucleosomas sobre el hilo de ADN, y se le denomina heterocromatina.

Para que la transcripción pueda tener lugar, el ADN que forma cada perla debe desenrollarse. En este estado de relajación o desenrollamiento, la cromatina se conoce como eucromatina.

Los genes residen en la cadena de ADN y contienen dos regiones: exones, que pueden transcribirse en proteínas, e intrones, dispersos entre los exones y que se transcriben para formar proteínas pero se eliminan en el procesamiento post-transcripcional. Además de los exones y los intrones, un gen típico incluye lo siguiente: una región promotora que se une a la polimerasa del ARN para dar inicio a la transcripción; un sitio de inicio de la transcripción; un sitio de inicio de la traducción para identificar al primer aminoácido de la proteína; un codón de terminación de la traducción; y una región 3' que no se traduce e incluye una secuencia (el sitio de adición de cola poli A) que ayuda a estabilizar al ARNm, le permite salir del núcleo y luego ser traducido en una proteína. Por convención, las regiones 5' y 3' de un gen se especifican con relación al ARN que se transcribe a partir del gen. Así, el ADN se transcribe del extremo 5' al 3', y la región promotora se ubica en un sitio proximal a aquél en que inicia la transcripción. La región promotora, sitio en que se une la polimerasa del ARN, suele contener la secuencia TATA, y a este sitio se denomina caja TATA. Sin embargo, para poder unirse a ese sitio, la polimerasa requiere proteínas adicionales denominadas factores de transcripción. Los factores de transcripción tienen un dominio de unión al ADN específico, además de un dominio de transactivación que activa o inhibe la transcripción del gen a cuyo promotor o potenciador se une. En combinación con otras proteínas, los factores de transcripción activan o reprimen la expresión genética al hacer que el complejo del nucleosoma de ADN se desenrolle, al liberar a la polimerasa de modo que pueda transcribir la plantilla de ADN, y al evitar que se formen nucleosomas nuevos. Los potenciadores son elementos reguladores del ADN que activan la utilización de los promotores para controlar su eficiencia y la velocidad de la transcripción a partir del promotor. Los potenciadores pueden ubicarse en cualquier sitio de la cadena de ADN y no tienen que ubicarse cerca del promotor. Al igual que los promotores, los potenciadores se unen a factores de transcripción (por medio del dominio de transactivación del factor de transcripción) y se utilizan para regular el momento en que se expresa un gen y su localización específica en la célula. Por ejemplo, potenciadores independientes en un gen pueden utilizarse para indicarle que se exprese en distintos tejidos.

El factor de transcripción PAX6, que participa en el desarrollo del páncreas, el ojo y el tubo neural cuenta con tres potenciadores independientes, cada uno de los cuales regula la expresión genética en el tejido correspondiente. Los potenciadores actúan al modificar la cromatina para exponer al promotor, o al facilitar la unión de la polimerasa del ARN. En ocasiones, los potenciadores pueden inhibir la transcripción y se denominan silenciadores. Este fenómeno permite al factor de transcripción activar un gen al tiempo que silencia a otro, gracias a su unión a distintos potenciadores. Así, los factores de transcripción también poseen un dominio de unión al ADN específico para una región de la cadena, además de un dominio transactivador que se une a un promotor o potenciador, y activa o inhibe al gen regulado por estos elementos

INDUCCIÓN Y FORMACIÓN DE LOS ÓRGANOS Los órganos se forman por las interacciones entre las células y los tejidos. La mayor parte de las veces un grupo de células o tejidos hace que cambie el destino de otro grupo similar, proceso denominado inducción. En cada interacción un tipo de célula o tejido es el inductor que produce la señal, y otro es el que responde a esa señal. La capacidad de respuesta a una señal de este tipo se denomina competencia y requiere la activación del tejido de respuesta por un factor de competencia. Ocurren muchas interacciones inductivas entre las células epiteliales y mesenquimatosas, que se denominan interacciones epitelio-mesénquima. Las células epiteliales se unen entre sí formando tubos o láminas, en tanto las células mesenquimatosas tienen aspecto fibroblástico y se encuentran dispersas en las matrices extracelulares. Algunos ejemplos de interacciones epitelio-mesénquima son los siguientes: endodermo intestinal y mesénquima circundante para formar órganos derivados del intestino, entre ellos hígado y páncreas; mesénquima de las extremidades con ectodermo suprayacente (epitelio) para producir el crecimiento de las extremidades y su diferenciación; endodermo de la yema ureteral y el mesénquima del blastema metanéfrico para producir nefronas en el riñón. Las interacciones inductivas también pueden ocurrir entre dos tejidos epiteliales, como la inducción del cristalino por el epitelio de la copa óptica. Si bien una señal inicial del inductor al elemento de respuesta da inicio al evento inductivo, la intercomunicación entre ambos tejidos o tipos de células resulta esencial para que la diferenciación continúe.

SEÑALIZACIÓN CELULAR La señalización entre células resulta esencial para la inducción, a fin de conferir competencia para responder, y para que las células que inducen y las que responden mantengan la intercomunicación. Estas líneas de comunicación se establecen mediante interacciones paracrinas, en que proteínas sintetizadas por una célula se difunden a distancias cortas para interactuar con otras células, o bien por interacciones yuxtacrinas, que no implican a proteínas susceptibles de difusión. Las proteínas difusibles responsables de la señalización paracrina se denominan factores paracrinos o factores de crecimiento y diferenciación (GDF, del inglés Growth and Differentiation Factors).

Vías de transducción de señales Señalización paracrina Los factores paracrinos actúan por medio de vías de transducción de señales, ya sea al activar de manera directa una vía o bloquear la actividad de un inhibidor de una vía (inhibir al inhibidor, como en el caso de la vía de señalización hedgehog). Las vías de transducción de señales cuentan con una molécula de señalización (el ligando) y un receptor. El receptor se extiende a través de la membrana celular y tiene un dominio extracelular (la región de unión al ligando), un dominio transmembrana y un dominio citoplásmico. Cuando un ligando se une a su receptor induce en él un cambio de conformación que activa su dominio citoplásmico. Por lo general, el resultado de esta activación es el desarrollo de actividad enzimática en el receptor, que las más de las veces corresponde a la de una cinasa capaz de fosforilar otras proteínas utilizando ATP como sustrato. A su vez, la fosforilación activa a estas proteínas para que fosforilen proteínas adicionales y, así, se establece una cascada de interacciones proteicas que por último activa a un factor de transcripción. Este factor de transcripción activa entonces la expresión genética, o la inhibe. Las vías son numerosas y complejas, y en algunos casos están constituidas por una proteína que inhibe a otra, que a su vez activa a una tercera (en gran medida como lo que ocurre en la vía de señalización hedgehog).

Señalización yuxtacrina La señalización yuxtacrina está mediada de igual modo por vías de transducción de señales, pero no recurre a factores difusibles. En vez de esto, existen tres mecanismos por los que ocurre la señalización yuxtacrina: (1) una proteína ubicada sobre una superficie celular interactúa con un receptor en una célula adyacente, en un proceso análogo a la señalización paracrina.

La vía Notch constituye un ejemplo de este tipo de señalización. Los ligandos secretados por una célula hacia la matriz extracelular interactúan con receptores específicos en las células vecinas. La matriz extracelular es el medio en el que residen las células. Este medio está constituido por moléculas grandes secretadas por las células, como colágena, proteoglicanos (condroitinsulfatos, ácido hialurónico, entre otros) y glucoproteínas, como fibronectina y laminina. Estas moléculas conforman un sustrato sobre el cual las células pueden fijarse o migrar. Por ejemplo, la laminina y la colágena tipo IV son componentes de la lámina basal para el anclaje de las células epiteliales, en tanto las moléculas de fibronectina constituyen andamios para la migración celular. Los receptores que unen a las moléculas extracelulares como la fibronectina y la laminina con las células se denominan integrinas. Estos receptores “integran” a las moléculas de la matriz con la maquinaria del citoesqueleto de una célula (p. ej., microfilamentos de actina), con lo que le confieren capacidad para migrar siguiendo el andamiaje de la matriz mediante el uso de proteínas contráctiles, como la actina. De igual modo, las integrinas pueden inducir la expresión génica y regular la diferenciación, como en el caso de los condrocitos que deben enlazarse con la matriz para formar cartílago. (3) Existe una transmisión directa de señales de una célula a otra mediante las uniones gap (uniones en hendidura o uniones comunicantes). Estas uniones se comportan como conductos ubicados entre las células, a través de los cuales pueden pasar moléculas pequeñas y iones. Este tipo de comunicación es importante en células que se encuentran en unión estrecha, como las del epitelio del intestino y del tubo neural, puesto que permiten a las células interactuar en concierto. Las uniones mismas están formadas por proteínas conexas, que forman un canal, y estos conductos están “conectados” entre células adyacentes.

Es importante señalar que existe gran redundancia en el proceso de transducción de señales. Por ejemplo, las familias de las moléculas de señalización paracrina a menudo tienen muchos miembros, de modo que otros genes de la familia pueden compensar la pérdida de una de sus contrapartes. Así, la pérdida de la función de una proteína de señalización por la mutación de un gen no necesariamente da origen al desarrollo anormal o la muerte. Además, existe intercomunicación entre las vías, de manera que tienen interconexión íntima. Estas conexiones proveen puntos adicionales numerosos para regular la señalización.

Factores de la señalización paracrina Existe un gran número de factores de señalización paracrina que actúan como ligandos, y que también se denominan GDF. Casi todos ellos se agrupan en cuatro familias, cuyos sus miembros se utilizan en forma repetida para regular el desarrollo y la diferenciación de los sistemas orgánicos. Por otra parte, los mismos GDF regulan el desarrollo de los órganos en todo el reino animal, desde la *Drosophila* hasta el humano. Los cuatro grupos de GDF más importantes durante el desarrollo incluyen a las familias del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el WNT, el hedgehog y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Cada familia de GDF interactúa con su propia familia de receptores, y estos receptores son tan importantes como las moléculas de señalización mismas para determinar el efecto de una señal.

FACTORES DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS

De origen llamados así por estimular el crecimiento de los fibroblastos en el cultivo, en la actualidad se han identificado cerca de dos docenas de genes FGF capaces de producir cientos de isoformas proteicas mediante la modificación del empalme de su ARN o sus codones de inicio. Las proteínas FGF codificadas por estos genes activan una serie de receptores de cinasas de tirosina que se denominan receptores de factores de crecimiento de fibroblastos (FGFR). A su vez, estos receptores activan distintas vías de señalización. Los FGF son en particular relevantes en la angiogénesis, el crecimiento axónico y la diferenciación del mesodermo. Si bien existe redundancia en la familia, de modo que los FGF en ocasiones pueden sustituirse entre sí, FGF específicos pueden ser responsables de eventos precisos del desarrollo. Por ejemplo, el FGF8 es importante para el desarrollo de las extremidades y partes del cerebro. Proteínas hedgehog El gen hedgehog recibió su nombre debido a que codifica un fenotipo o patrón de cerdas que genera un aspecto similar al de un erizo terrestre (hedgehog en inglés) en la pata de la *Drosophila*. En los mamíferos existen tres genes hedgehog: desert, Indian y sonic. La proteína Sonic hedgehog (SHH) está implicada en un gran número de eventos del desarrollo (véase “Vías de señalización clave para el desarrollo”).

Proteínas WNT Existen por lo menos 15 genes WNT distintos, que se relacionan con el gen de polaridad segmentaria wingless de la *Drosophila*. Sus receptores son miembros de la familia frizzled de proteínas. Las proteínas WNT están implicadas en la regulación de patrones en las extremidades, el desarrollo del cerebro medio y ciertos aspectos de la diferenciación de somitas y estructuras urogenitales, entre otras acciones.

La superfamilia del TGF- β La superfamilia del TGF- β cuenta con más de 30 miembros e incluye a los TGF- β , las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), la familia de la activina, el factor de inhibición mülleriano (MIF, hormona antimülleriana), y otros.

El primer miembro reconocido de la familia, el TGF- β 1, se aisló a partir de células transformadas por virus. Los miembros de la familia del TGF- β son importantes para la formación de la matriz extracelular y la ramificación epitelial que se observa durante el desarrollo de pulmones, riñón y glándulas salivales. La familia BMP induce la formación del hueso y participa en la regulación de la división celular, la muerte celular (apoptosis) y la migración celular, entre otras funciones. (Embriología médica, langman 14^a edición). Pág. 24.

PROCESOS BÁSICOS DEL DESARROLLO

Son mecanismos que a partir de un cigoto forman un organismo multicelular con una anatomía particular.

CRECIMIENTO

Aumento en el tamaño, la configuración de la morfología y el cambio en las proporciones anatómicas. Patrones del crecimiento:

- Número de células: por proliferación celular controlada.
- Tamaño de las células: Se da en la fase G1.

Las células que acaban de dividirse **AUMENTAN DE TAMAÑO** por el incremento de sus componentes (moléculas y organelos).

Componentes Extracelulares: secretados por las células.

Crecimiento alométrico: crecimiento a distinta velocidad. Se da en el desarrollo embrionario, fetal y postnatal.

DIFERENCIACIÓN CELULAR

Formación de diferentes tipos celulares por la expresión de genes específicos → proteínas específicas → cambio en la forma y función de la célula.

ESPECIFICACIÓN DE LA DIFERENCIACIÓN

Compromete a la célula a su destino de diferenciación final determinada por la expresión de genes. La diferenciación está especificada por:

- Interacción celular
- Posiciones Relativas
- Cantidades de moléculas secretadas por morfógenos.

Esta especificación es:

- Condicional: depende de las condiciones en las que se encuentre.

- Regulativa: Puede cambiar para compensar pérdidas. Ej. Formación de gemelos.

CÉLULAS MADRE

Se dividen indefinidamente para generar: más células madre semejantes o células que se pueden especializar. Son primordiales para las poblaciones celulares que sobreviven períodos largos y que tienen que ser renovadas.

TIPOS:

1. Totipotenciales: todas las estructuras de un embrión + anexos. Ej. Cigoto y blastómeros.
2. Pluripotenciales: células del embrión (ectodermo, mesodermo, endodermo) y NO anexos. Ej. Embrioblasto del blastocisto.
3. Multipotenciales o comprometidas: determinada población celular. Ej. Célula mesenquimatosa → fibroblasto, adipocito, condrocito, osteocito, miocito.

La restricción del potencial de acción de las células madre es progresiva y determinada por el entorno.

- Una vez que las células están comprometidas no cambian su destino final de diferenciación.
- Las células progenitoras o precursoras no son células madre.

CAMBIOS EN LA FORMA CELULAR

Capacita a las células para su migración o para la formación de surcos, tubos, vesículas. Este proceso está implicado en la migración celular individual o grupal.

La forma celular es el resultado del equilibrio entre:

- Fuerzas intrínsecas del citoplasma sobre la membrana celular: Se generan por la presión osmótica y disposición del citoesqueleto.
- Fuerzas extrínsecas del medio extracelular: Se generan por las uniones entre células o de las células con la matriz extracelular.

MUERTE CELULAR PROGRAMADA

Eliminación de órganos y tejidos transitorios, remodelación de órganos o estructuras y control del número de células en tejidos específicos.

APOPTOSIS (Muerte celular programada de tipo I)

AUTOFAGIA (Muerte celular programada de tipo II)

1. Disminución del tamaño de la célula.
2. Condensación del citoplasma y cromatina.
3. Los organelos permanecen intactos ya que NO HAY AUTÓLISIS.
4. Fragmentación celular sin desintegración de la membrana.
5. Fragmentos celulares o cuerpos apoptóticos: eliminados por células fagocíticas.

Se activan las caspasas: proteasas que activan enzimas que degradan el ADN, elementos del citoesqueleto y otros sustratos que llevan a la célula a morir y fragmentarse. Mantiene a la célula saludable eliminando organelos dañados o envejecidos. Permite la supervivencia de la célula en condiciones adversas. Puede llevar a la célula de forma regulada a la muerte. ATG (genes relacionados con la autofagia): regulan la autofagia.

Muerte celular: lisosomas + caspasas

1. Se forman autofagosomas: estructuras membranosas que envuelven organelos (se observan como vesículas de diferentes tamaños)
2. Autofagosomas + lisosomas + enzimas lisosómicas → degradan organelos.

MOVIMIENTO CELULAR

Migración de células en grupo o individual para la morfogénesis (formación de tejidos, órganos o estructuras). Las células se desplazan desde origen → ubicación definitiva. Ej. Células Germinales que se diferencian en ovocito y espermatozoide.

Migran desde el saco vitelino, se introducen en el embrión hasta alcanzar las gónadas en desarrollo. En la migración celular se debe considerar: locomoción celular y la dirección de la migración celular.

LOCOMOCIÓN DIRECCIÓN

I. Polarización: según la dirección se determina cuál va a ser su borde anterior y posterior.

La célula reorganiza su citoplasma mediante el movimiento de organelos dirigidos por los microtúbulos y la reorganización de la actina y miosina

II→ motores fundamentales para el desplazamiento.

2. Protrusión: formación de lamelopodios o filopodios, prolongaciones celulares al frente de la célula. Estas se forman por la polimerización de los filamentos de actina.

3. Adhesión: la prolongación celular se adhiere al sustrato, matriz extracelular para poderse impulsar. La unión se realiza a través de las integrinas+actina+fibronectina+laminina.

Actina + Miosina = Haces paralelos contráctiles→ Crean y mantienen las fuerzas de tracción que permiten a la célula unirse e impulsarse sobre el sustrato.

4. Retracción del borde posterior: la célula se mueve hacia delante y el borde posterior debe perder el contacto con el sustrato y retraerse para que la célula pueda avanzar.

Actina + Miosina = Contracción

Cuando la célula se retrae, vuelve a emitir una nueva prolongación y repite los pasos del ciclo. Las células se desplazan hacia su destino siguiendo una trayectoria determinada y guiadas por:

1. Quimiotaxis: gradiente de concentración.

2. Galvanotaxis: campos electromagnéticos.

3. Guía- contacto: características físicas del sustrato (Ej. Disposición de los elementos fibrilares de la MEx)

4. Inhibición por contacto: imposibilidad de establecer uniones con determinadas células → se alejan y reorientan su dirección.

5. Afinidad diferencial por el sustrato: moléculas a las que se puede unir. Fibronectina o laminina. Sulfato de Condroitina.

MIGRACIÓN CELULAR EN GRUPO MIGRACIÓN CELULAR INDIVIDUAL

Desplazamiento de células unidas que forman un tejido que se mueve de manera coordinada. Ej. Gastrulación.

- Células del Epiblasto: se desplazan unidas hacia la línea primitiva (centro de embrión) y se introducen en este y el hipoblasto para formar el mesodermo y endodermo.

El desplazamiento está regulado por el factor crecimiento Nodal.

*Cuando se muta el gen Nodal se altera la línea primitiva → reducción en la formación del mesodermo.

Las células migran de forma independiente a través de la matriz extracelular. Ej. Migración de las células de la cresta neural: las células se desprenden del tubo neural y siguen varias vías de migración diferenciándose en distintas líneas celulares y estructuras.

CICLO CELULAR

Los rasgos de un individuo nuevo son determinados por genes específicos contenidos en los cromosomas heredados del padre y la madre. Los humanos tienen alrededor de 23 000 genes en 46 cromosomas. Los genes de un cromosoma tienden a heredarse juntos, de modo que se conocen como genes ligados. En las células somáticas los cromosomas se aprecian como 23 pares homólogos que dan origen al número diploide de 46. Existen 22 pares de cromosomas, los autosomas, y un par de cromosomas sexuales. Si el par sexual es XX el individuo tiene una genética femenina; si el par es XY el individuo tiene genética masculina. Un cromosoma de cada par deriva del gameto materno, el ovocito, y uno del gameto paterno, el espermatozoide. Así, cada gameto contiene un número haploide de 23 cromosomas, y la unión de los gametos en el momento de la fecundación restablece el número diploide de 46.

MITOSIS

La mitosis es el proceso por el cual una célula se divide y da origen a dos células hijas con una carga genética idéntica a la de la célula progenitora. Cada célula hija recibe un juego completo de 46 cromosomas. Antes de que una célula inicie la mitosis, el ADN de cada cromosoma se duplica. Durante esta fase de replicación los cromosomas son en extremo largos, se extienden en forma difusa por el núcleo y no pueden ser reconocidos con el microscopio de luz. Al iniciar la mitosis, los cromosomas comienzan a enrollarse, contraerse y condensarse; estos eventos marcan el inicio de la profase. Cada cromosoma queda constituido entonces por dos subunidades paralelas, las cromátidas hermanas, que se encuentran unidas por una región estrecha común a ambas, que se denomina centrómero.

Durante la profase los cromosomas se siguen condensando, acortando y engrosando, pero es sólo en la prometafase que las cromátidas pueden visualizarse. Durante la metafase los cromosomas se alinean en el plano ecuatorial y su estructura doble puede observarse con claridad. Cada cromosoma está unido a microtúbulos que se extienden desde el centrómero hasta el centriolo para formar el huso mitótico.

Pronto el centrómero de cada cromosoma se divide, lo que marca el inicio de la anafase, y le sigue la migración de las cromátidas hacia los polos opuestos del huso. Por último,

durante la telofase los cromosomas se desenrollan y elongan, se vuelve a formar la cubierta nuclear y el citoplasma se divide.

Cada célula hija recibe la mitad del material cromosómico duplicado, de modo que conserva el mismo número de cromosomas que la célula progenitora.

MEIOSIS

La meiosis es la división celular que ocurre en las células germinales para dar origen a los gametos masculinos y femeninos, espermatozoides y óvulos, respectivamente. Para la meiosis se requieren dos divisiones celulares, la primera y la segunda divisiones meióticas para reducir el número de cromosomas a 23, propio de la condición haploide. Al igual que en la mitosis, las células germinales masculinas y femeninas (espermatocitos y ovocitos primarios) copian su ADN al inicio de la primera división meiótica, de tal modo que cada uno de los 46 cromosomas se duplica para formar cromátidas hermanas.

En contraste con la mitosis, sin embargo, los cromosomas homólogos se alinean luego en pares, proceso denominado sinapsis. El apareado es preciso y punto a punto, excepto para el par XY. Los pares homólogos se separan entonces en dos células hijas, con lo que se reduce el número de cromosomas, del diploide al haploide. Poco después, en la segunda división meiótica se separan las cromátidas hermanas. Cada gameto obtiene así 23 cromosomas.

Los entrecruzamientos, eventos críticos en la primera división meiótica, consisten en el intercambio de segmentos de cromátides entre el par de cromosomas homólogos apareados. Segmentos de cromátidas se rompen e intercambian al tiempo que los cromosomas homólogos se separan. Mientras ocurre la separación, los puntos de intercambio se unen de manera temporal y constituyen una estructura similar a una letra X, el quiasma.

Los 30 a 40 entrecruzamientos aproximados (uno o dos por cromosoma) que ocurren en cada primera división meiótica son más frecuentes entre genes muy alejados uno de otro en el cromosoma.

Como consecuencia de las divisiones meióticas: La variabilidad genética se incrementa mediante Entrecruzamiento, que redistribuye el material genético Distribución aleatoria de los cromosomas homólogos en las células hijas Cada célula germinal contiene un número haploide de cromosomas, de tal modo que en el momento de la fecundación se restablece el número diploide de 46.

Cuerpos polares

De igual manera, durante la meiosis un ovocito primario da origen a cuatro células hijas, cada una con 22 autosomas más un cromosoma X. Sin embargo, sólo uno de ellos se desarrolla hasta convertirse en un gameto maduro, el ovocito; los otros tres, los cuerpos polares, reciben citoplasma escaso y se degeneran durante el desarrollo subsecuente.

De forma similar, un espermatocito primario da origen a cuatro células hijas, dos con 22 autosomas y un cromosoma X, y dos con 22 autosomas y un cromosoma Y. Sin embargo, en contraste con la formación de los ovocitos, las cuatro se desarrollan para dar origen a gametos maduros.

GAMETOGENESIS

Se refiere el término a la formación de células sexuales “gametos”, tanto masculino como femenino, dando como resultado la espermatogénesis y ovogénesis.

Este proceso es llevado al inicio de la pubertad, donde el humano es apto para su reproducción. Vamos a estudiar la formación de gametos y el ciclo sexual femenino, para una mayor distribución de información y mayor comprensión.

En un individuo adulto existen dos tipos de células:

Células somáticas: Son todas las células de un organismo, tienen naturaleza diploide y se multiplican por mitosis, haciendo copias de sí mismas.

Células germinales: Se trata de un tipo de célula especializada que inicialmente son diploides pero que, mediante un proceso de Meiosis, son capaces de dar lugar a células Gameto.

Las células gameto o gametos son células con dotación cromosómica haploide (23 cromosomas en lugar de 46), que tienen la capacidad de fusionarse (Una de sexo masculino con una de sexo femenino, fecundación) dando lugar a una célula ya diploide llamada cigoto que da lugar a un embrión y éste a un individuo completo.

Las células germinales primordiales (CGP) aparecen en la 3ª semana de desarrollo embrionario en la pared del saco vitelino, en la 5ª semana de gestación inician la migración a través del intestino medio hacia las crestas gonadales donde se multiplicarán por mitosis y formarán parte de las gónadas inicialmente indiferenciadas. Hacia la 7ª semana la expresión por las células de Sertoli del gen SRY (Sex determining Region Y), localizado en el cromosoma Y, hace que la gónada se diferencie hacia gónada masculina y la ausencia de expresión hace que derive hacia gónada femenina, lo cual hace que las CGP se transformen en Espermatogonias y Ovogonias respectivamente.

ESPERMATOGENESIS

Espermatogénesis La maduración de los espermatozoides inicia en la pubertad.

La espermatogénesis, que inicia en la pubertad, incluye todos los eventos por los cuales las espermatogonias se transforman en espermatozoides. Al nacer, las células germinales del embrión masculino pueden reconocerse en los cordones sexuales de los testículos, como células pálidas grandes circundadas por células de soporte.

Las células de soporte, que derivan del epitelio superficial de los testículos al igual que las células foliculares, se convierten en células sustentaculares o de Sertoli. Poco antes de la pubertad los cordones sexuales desarrollan un lumen y se convierten en túbulos seminíferos. Casi al mismo tiempo las CGP dan origen a las células troncales espermatogónicas. A intervalos regulares emergen células de esta población de células troncales, para dar origen a espermatogonias de tipo A, y su producción marca el inicio de la espermatogénesis.

Las células tipo A pasan por un número limitado de divisiones mitóticas para formar clones celulares. La última división celular da origen a las espermatogonias tipo B, que se dividen entonces para formar espermatocitos primarios. Los espermatocitos primarios ingresan entonces en una profase prolongada (22 días), seguida por una terminación rápida de la primera división meiótica y la formación de espermatocitos secundarios.

Durante la segunda división meiótica estas células de inmediato comienzan a formar espermátides haploides. A lo largo de esta serie de eventos, desde el momento en que las células tipo A abandonan la población de células troncales hasta la formación de las espermátides, ocurre una citocinesis incompleta, de tal modo que generaciones sucesivas de células se mantienen unidas por puentes citoplásmicos.

Así, la progeie de una sola espermatogonia tipo A forma un clon de células germinales que se mantienen en contacto durante su diferenciación.

Por otra parte, espermatogonias y espermatídes permanecen alojadas en intersticios profundos de células de Sertoli durante todo su desarrollo. De esta manera, las células de Sertoli sostienen y protegen a las células germinales, participan en su nutrición y ayudan para la liberación de los espermatozoides maduros.

La espermatogénesis está regulada por la producción de LH en la glándula pituitaria. La LH se une a receptores en las células de Leydig y estimula la síntesis de testosterona, que a su vez se une a las células de Sertoli para promover la espermatogénesis. Las células de Leydig, al igual que las de la teca, se originan de estroma gonadal y se ubican fuera de los cordones seminíferos. La hormona estimulante del folículo (FSH) también es esencial, puesto que su unión a las células de Sertoli estimula la producción de fluido testicular y la síntesis de proteínas intracelulares receptoras de andrógenos.

Espermiogénesis o espermioteliosis

La serie de cambios que da origen a la transformación de las espermatídes en espermatozoides se denomina espermiogénesis o espermioteliosis. Estos cambios incluyen (1) la formación del acrosoma a partir del aparato de Golgi, que cubre la mitad de la superficie nuclear y contiene enzimas (acrosina y hialuronidasa), que facilitan la penetración al óvulo y sus capas circundantes durante la fecundación; (2) condensación del núcleo por sustitución de histonas por protaminas; (3) formación del cuello, la pieza intercalar y la cola, y (4) eliminación de la mayor parte del citoplasma una vez que los cuerpos residuales son fagocitados por las células de Sertoli. En el humano el tiempo que se requiere para que una espermatogonia se convierta en espermatozoide maduro es alrededor de 74 días, y cada día se producen cerca de 300 millones de espermatozoides. Cuando los espermatozoides completan su formación ingresan al lumen de los túbulos seminíferos. A partir de ahí son impulsados hacia el epidídimo por elementos contráctiles ubicados en la pared de los túbulos seminíferos. Si bien al inicio su motilidad es escasa, los espermatozoides la desarrollan en su totalidad durante su estancia en el epidídimo.

OVOGENESIS

La ovogénesis es el proceso por el cual las ovogonias se diferencian en ovocitos maduros. La maduración de los ovocitos inicia antes del nacimiento. Una vez que las CGP llegan a la gónada de un embrión con genética femenina se diferencian en ovogonias. Estas células experimentan varias divisiones mitóticas y, al final del tercer mes de la gestación, se encuentran dispuestas en cúmulos circundados por una capa de células epiteliales planas. Si bien es posible que todas las ovogonias de un mismo cúmulo deriven de una sola célula, las células epiteliales planas, conocidas como células foliculares, se originan del epitelio celómico que cubre al ovario. La mayor parte de las ovogonias continúa dividiéndose por mitosis, pero algunas de ellas detienen su división celular en la profase de la primera división meiótica y forman ovocitos primarios. Durante los siguientes meses el número de ovogonias se incrementa con rapidez y para el quinto mes de desarrollo prenatal el número total de células germinales en el ovario alcanza su máximo, que se calcula en 7 millones. En ese momento comienzan a morir células, y muchas ovogonias y también ovocitos primarios se degeneran y desarrollan atresia. Para el séptimo mes la mayor parte de las ovogonias ha degenerado, excepto un número menor cerca de la superficie. Todos los ovocitos primarios sobrevivientes se encuentran en la profase de la primera división meiótica, y la mayor parte de ellos está rodeado de manera independiente por una capa de células de epitelio folicular plano. Un ovocito primario, junto con las células epiteliales planas que le circundan, se conoce como folículo primordial.

La maduración de los ovocitos continúa en la pubertad. Cerca del momento del nacimiento todos los ovocitos primarios han ingresado a la profase de la primera división meiótica, pero en vez de avanzar a la metafase ingresan a la etapa de diploteno, una fase de reposo propia de la profase, que se caracteriza por el aspecto de la cromatina similar al del encaje. Los ovocitos primarios permanecen detenidos en la profase y no terminan su primera división meiótica antes de alcanzar la pubertad. Este estado de detención es producido por el inhibidor de la maduración de los ovocitos, un péptido pequeño secretado por las células foliculares. El número total de ovocitos primarios al nacer se calcula entre 600 000 a 800 000.

Durante la niñez la mayor parte de los ovocitos sufre atresia; sólo alrededor de 40 000 persisten al llegar la pubertad, y menos de 500 serán liberados en la ovulación. Algunos ovocitos que alcanzan la madurez en una fase tardía de la vida se han mantenido detenidos en la fase de diploteno de la primera división meiótica durante 40 años o más antes de la ovulación. Se desconoce si el diploteno es la fase más apropiada para proteger al ovocito contra los influjos ambientales. El hecho de que el riesgo de tener hijos con anomalías cromosómicas aumente a la par de la edad materna indica que los ovocitos primarios son vulnerables al daño mientras envejecen. Al llegar la pubertad se establece una reserva de folículos en desarrollo, que se mantiene de manera continua gracias a la provisión de folículos primordiales. Cada mes se seleccionan entre 15 y 20 folículos a partir de esta reserva para comenzar a madurar. Algunos de estos mueren, en tanto otros comienzan a acumular líquido en una cavidad denominada antro, de modo que ingresan a la etapa antral o vesicular. El fluido sigue acumulándose, de tal modo que antes de la ovulación los folículos se encuentran bastante ingurgitados y se denominan folículos vesiculares maduros o de Graaf. La etapa antral es la más prolongada, en tanto la etapa vesicular madura corresponde al periodo aproximado de 37 h previo a la ovulación. Al tiempo que los folículos primordiales comienzan a crecer, las células foliculares circundantes cambian su configuración de planas a cúbicas, y proliferan para generar un epitelio estratificado de células de la granulosa; esta unidad se denomina folículo primario. Las células de la granulosa que descansan sobre una membrana basal que las separa del tejido conectivo circundante (estroma ovárico), el cual forma la teca folicular. De igual modo, las células de la granulosa y los ovocitos secretan una capa de glucoproteínas que rodea al ovocito y que constituye la zona pelúcida. Mientras los folículos siguen creciendo, células de la teca se organizan en una capa interna de células secretoras, la teca interna, y una cápsula fibrosa superficial, la teca externa. De igual modo, procesos digitiformes pequeños de las células foliculares se extienden para atravesar la zona pelúcida y entrelazarse con las microvellosidades de la membrana plasmática del ovocito. Estos procesos son importantes para el transporte de materiales desde las células foliculares hasta el ovocito.

Al tiempo que el desarrollo continúa, aparecen espacios ocupados por líquido entre las células de la granulosa. La coalescencia de estos espacios da lugar al antro, y el folículo se denomina entonces folículo vesicular o antral. Al inicio el antro tiene forma de media luna, pero al pasar el tiempo crece. Las células de la granulosa que circundan al ovocito permanecen sin cambios y constituyen el cúmulo oóforo. Al alcanzar la madurez el folículo vesicular maduro (de Graaf) puede tener un diámetro de 25 mm o más. Está circundado por la teca interna, compuesta por células con característica de aquéllas que secretan esteroides y rica en vasos sanguíneos, y la teca externa, que de manera gradual se fusiona con el tejido conectivo ovárico.

En cada ciclo ovárico comienza a desarrollarse cierto número de folículos, pero por lo general sólo uno alcanza la madurez completa. Los otros se degeneran y se vuelven atrésicos. Cuando el folículo secundario está maduro, un pico de hormona luteinizante (LH) induce la fase de crecimiento preovulatoria.

La primera división meiótica se completa, lo que trae consigo la formación de dos células hijas de tamaño diferente, cada una con 23 cromosomas de estructura doble. Una célula, el ovocito secundario, recibe la mayor parte del citoplasma; la otra, el primer cuerpo polar, lo recibe al mínimo.

El primer cuerpo polar queda alojado entre la zona pelúcida y la membrana celular del ovocito secundario, en el espacio perivitelino. La célula ingresa entonces a la segunda división meiótica, pero se detiene en la metafase alrededor de 3 h antes de la ovulación. La segunda división meiótica sólo se completa si el ovocito es fertilizado; de lo contrario la célula degenera alrededor de 24 h después de la ovulación. El primer cuerpo polar puede experimentar una segunda división.

CICLO SEXUAL FEMENINO

CICLO OVÁRICO

Al llegar a la pubertad la mujer comienza a tener ciclos regulares cada mes. Estos ciclos sexuales están controlados por el hipotálamo. La hormona liberadora de gonadotropinas (gonadotropin-releasing hormone, GnRH), sintetizada por el hipotálamo, actúa sobre las células del lóbulo anterior de la glándula hipófisis (adenohipófisis), que a su vez secretan gonadotropinas. Estas hormonas, la hormona estimulante del folículo (follicle-stimulating hormone, FSH) y la hormona luteinizante (luteinizing hormone, LH), estimulan y controlan los cambios cíclicos en el ovario.

Al inicio de cada ciclo ovárico entre 15 y 20 folículos primarios (preantral) reciben estimulación para crecer bajo la influencia de la FSH (la hormona no es necesaria para promover el desarrollo de los folículos primordiales hasta la fase de folículo primario, pero sin ella estos folículos primarios mueren y se atresian).

De este modo, la FSH rescata entre 15 y 20 de estas células a partir de una reserva de folículos primarios que están en formación continua. En condiciones normales sólo uno de estos folículos alcanza la madurez completa y sólo un ovocito se libera; los otros degeneran y desarrollan atresia.

En el ciclo siguiente otro grupo de folículos primarios es reclutado y, de nuevo, sólo uno de ellos alcanza la madurez. En consecuencia, la mayor parte de los folículos degenera sin alcanzar nunca la madurez completa. Cuando un folículo sufre atresia, el ovocito y las células foliculares circundantes degeneran y son sustituidos por tejido conectivo para formar un cuerpo o folículo atrésico.

La FSH también estimula la maduración de las células foliculares (de la granulosa) que circundan al ovocito.

A su vez, la proliferación de estas células es mediada por el factor de diferenciación del crecimiento 9 (growth differentiation factor 9, GDF9), un miembro de la familia del factor de crecimiento transformante beta (transforming growth factor- β , TGF- β).

En cooperación, las células de la teca interna y la granulosa producen estrógenos: las células de la teca interna sintetizan androstenediona y testosterona, y las células de la granulosa convierten a estas hormonas en estrona y 17 β -estradiol. Como consecuencia de esta síntesis de estrógenos:

El endometrio uterino entra a la fase folicular o proliferativa. Ocurre un adelgazamiento del moco cervical para permitir el paso de los espermatozoides. El lóbulo anterior de la glándula hipófisis recibe estimulación para secretar LH. A la mitad del ciclo existe un brote de LH que: Eleva las concentraciones del factor promotor de la maduración, lo que hace que los ovocitos terminen la primera división meiótica e inicien la segunda división meiótica. Estimula la producción de progesterona en las células del estroma folicular (luteinización). Induce la rotura del folículo y la ovulación.

OVULACIÓN

En los días inmediatos previos a la ovulación, bajo la influencia de FSH y LH, el folículo vesicular crece con rapidez hasta alcanzar un diámetro de 25 mm y se convierte en un folículo vesicular maduro (de Graaf). A la par del desarrollo final del folículo vesicular ocurre un incremento abrupto de LH, que hace que el ovocito primario complete la primera división meiótica y el folículo ingrese a la etapa vesicular madura preovulatoria. También da inicio la segunda división meiótica, si bien el ovocito queda detenido en su metafase alrededor de 3 h antes de la ovulación.

Entre tanto, la superficie del ovario comienza a mostrar un abultamiento localizado y, en su ápice, aparece un centro avascular, el estigma. La concentración alta de LH incrementa la actividad de la colagenasa, lo que da origen a la digestión de las fibras de colágena que circundan al folículo.

Las concentraciones de prostaglandinas también aumentan en respuesta al pico de LH e inducen contracciones musculares locales en la pared del ovario.

Esas contracciones expulsan al ovocito, el cual es liberado junto con las células de la granulosa derivadas del cúmulo oóforo que lo rodean (ovulación) y flota para salir del ovario. Algunas de las células del cúmulo oóforo se reacomodan en torno a la zona pelúcida para constituir la corona radiada.

Cuerpo amarillo (lúteo) Tras la ovulación las células de la granulosa que permanecen en la pared del folículo roto, junto con las derivadas de la teca interna, son vascularizadas por los vasos sanguíneos circundantes. Bajo la influencia de la LH estas células desarrollan un pigmento amarillento y se transforman en células luteínicas, que constituyen el cuerpo lúteo y secretan estrógenos y progesterona.

La progesterona, junto con algo de estrógeno, hace que la mucosa uterina ingrese a la fase prostacional o secretoria, para prepararse para la implantación del embrión.

TRANSPORTE DEL OVOCITO

Poco antes de la ovulación, las fimbrias de la tuba uterina barren la superficie del ovario, y la tuba misma comienza a contraerse de manera rítmica. Se piensa que el ovocito, circundado por algunas células de la granulosa, es llevado hacia el interior de la tuba por estos movimientos de barrido de las fimbrias, así como por los de los cilios del recubrimiento epitelial.

Una vez dentro de la tuba, las células del cúmulo retraen sus procesos citoplásmicos de la zona pelúcida y pierden el contacto con el ovocito. Ya que el ovocito se encuentra dentro de la tuba uterina es impulsado por contracciones musculares peristálticas de la tuba y por los cilios de la mucosa tubaria, siendo la velocidad de su transporte regulada por el ambiente endocrino durante y después de la ovulación.

En el humano el ovocito fecundado llega a la cavidad uterina en aproximadamente 3 a 4 días. **Cuerpo blanco (albicans)** Si la fecundación no ocurre, el cuerpo lúteo alcanza su desarrollo máximo alrededor de 9 días después de la ovulación. Puede reconocerse con facilidad como una proyección amarillenta en la superficie del ovario.

Posteriormente, el cuerpo lúteo se contrae por la degeneración de las células luteínicas (luteólisis) y constituye una masa de tejido cicatrizal fibrótico, el cuerpo blanco (corpus albicans). De manera simultánea, la síntesis de progesterona disminuye, lo que precipita la hemorragia menstrual.

Si el ovocito es fecundado, la gonadotropina coriónica humana evita la degeneración del cuerpo lúteo, una hormona que secreta el sincitiotrofoblasto del embrión en desarrollo. El cuerpo lúteo sigue creciendo y forma el cuerpo lúteo del embarazo (corpus luteum graviditatis).

Al final del tercer mes esta estructura puede corresponder a entre un tercio y la mitad del tamaño total del ovario. Las células lúteas de tonalidad amarilla siguen secretando progesterona hasta el final del cuarto mes; a partir de entonces involucionan con lentitud al tiempo que la secreción de progesterona del componente trofoblástico de la placenta se vuelve suficiente para mantener el embarazo.

La extirpación del cuerpo lúteo del embarazo antes del cuarto mes suele desencadenar un aborto.

FERTILIZACIÓN/ FECUNDACIÓN

La fecundación, el proceso por el cual los gametos masculino y femenino se fusionan, ocurre en la región ampular de la tuba uterina. Se trata del segmento más amplio de la tuba y se ubica en cercanía al ovario.

Los espermatozoides pueden conservar durante varios días su viabilidad dentro del aparato reproductor femenino. Solo 1% de los espermatozoides depositados en la vagina ingresa al cuello uterino, donde pueden sobrevivir muchas horas. El movimiento del espermatozoide desde el cuello uterino hasta la tuba uterina ocurre por contracciones musculares del útero y de la tuba uterina, y de manera escasa por su propia propulsión.

El viaje desde el cuello uterino hasta el oviducto puede realizarse en tan solo 30 min, o requerir hasta 6 días. Tras llegar al istmo, los espermatozoides pierden motilidad y detienen su migración. En el momento de la ovulación los espermatozoides recuperan motilidad, quizá por la presencia de quimioatrayentes sintetizados por las células del cúmulo que circundan al óvulo, y nadan hasta el ámpula, donde suele ocurrir la fecundación.

Los espermatozoides no pueden fecundar al ovocito justo después de llegar al aparato reproductor femenino, sino deben experimentar (1) capacitación y (2) reacción acrosómica para adquirir esta capacidad.

La capacitación es un periodo de acondicionamiento en el aparato reproductor femenino, que en el humano dura alrededor de 7 h. Así, dirigirse con rapidez al ámpula no es una ventaja, puesto que la capacitación no ha ocurrido y los espermatozoides en esa condición no pueden fecundar al óvulo.

Gran parte del acondicionamiento que ocurre durante la capacitación tiene lugar en la tuba uterina y supone interacciones epiteliales que implican al espermatozoide y a la superficie mucosa de la tuba. Durante este periodo se retiran una capa de glucoproteínas y proteínas del plasma seminal de la membrana plasmática que cubre la región acrosómica del espermatozoide.

Sólo un espermatozoide capacitado puede pasar entre las células de la corona y desarrollar una reacción acrosómica. La reacción acrosómica, que ocurre tras la unión con la zona pelúcida, es inducida por las proteínas de esa zona.

Esta reacción culmina con la liberación de las enzimas necesarias para la penetración de la zona pelúcida, entre ellas sustancias similares a la acrosina y la tripsina. Las fases de la fecundación incluyen las siguientes:

Fase 1, penetración de la corona radiata.

Fase 2, penetración de la zona pelúcida.

Fase 3, fusión de las membranas celulares del ovocito y el espermatozoide.

Fase 1: penetración de la corona radiada

De los 200 a 300 millones de espermatozoides que de ordinario son depositados en el aparato genital femenino, sólo entre 300 y 500 llegan al sitio de la fecundación. Solo uno de estos fecunda al óvulo. Se piensa que el resto auxilia al espermatozoide fecundador para penetrar las barreras que protegen al gameto femenino. El espermatozoide capacitado pasa con libertad entre las células de la corona radiata.

Fase 2: penetración de la zona pelúcida

La zona pelúcida es una cubierta de glucoproteínas que circunda al óvulo y facilita y mantiene la unión con el espermatozoide, al tiempo que induce la reacción acrosómica. Tanto la unión como la reacción acrosómica son mediadas por el ligando ZP3, una proteína de la zona. La liberación de enzimas acrosómicas (acrosina) permite a los espermatozoides penetrar la zona pelúcida, con lo que entran en contacto con la membrana plasmática del ovocito.

La permeabilidad de la zona pelúcida se modifica cuando la cabeza del espermatozoide entra en contacto con la superficie del ovocito.

Este contacto da origen a la liberación de enzimas lisosómicas a partir de gránulos corticales que cubren la membrana plasmática del ovocito. A su vez, estas enzimas alteran las propiedades de la zona pelúcida (reacción de zona) para evitar la penetración de otros espermatozoides, e inactivan sitios receptores para los espermatozoides específicos de la especie en la superficie de la zona pelúcida. Se han encontrado otros espermatozoides incrustados en la zona pelúcida, pero sólo uno parece ser capaz de penetrar al ovocito.

Fase 3: fusión de las membranas celulares del ovocito y el espermatozoide

La adhesión inicial del espermatozoide al ovocito es mediada en parte por la interacción de integrinas ubicadas sobre el ovocito y sus ligandos, desintegrinas, en el espermatozoide. Tras la adhesión, las membranas plasmáticas del espermatozoide y el óvulo se fusionan. Puesto que la membrana plasmática que cubre el capuchón acrosómico de la cabeza desaparece durante la reacción acrosómica, la fusión real ocurre entre la membrana del ovocito y aquella que cubre la región posterior de la cabeza del espermatozoide.

En el humano, tanto la cabeza como la cola del espermatozoide ingresan al citoplasma del ovocito, pero la membrana plasmática queda atrás, sobre la superficie del ovocito.

Tan pronto como el espermatozoide entra al ovocito, el óvulo responde de tres formas: 1. Reacciones cortical y de zona. Como consecuencia de la liberación de los gránulos corticales del ovocito, que contienen enzimas lisosómicas, (1) la membrana del ovocito se vuelve impenetrable para otros espermatozoides, y (2) la zona pelúcida altera su estructura y composición para evitar que los espermatozoides se enlacen y penetren. Estas reacciones impiden la polispermia (penetración de más de un espermatozoide al ovocito).

2. Reinicio de la segunda división meiótica. El ovocito termina su segunda división meiótica de inmediato tras el ingreso del espermatozoide. Una de las células hijas, que recibe apenas citoplasma, se conoce como segundo cuerpo polar; la otra célula hija es el ovocito definitivo. Sus cromosomas (22 autosomas y cromosoma X) se disponen en un núcleo vesicular conocido como pronúcleo femenino.

3. Activación metabólica del óvulo. El factor activador es quizá portado por el espermatozoide. La activación abarca los eventos celulares y moleculares relacionados con la embriogénesis temprana. Entre tanto, el espermatozoide se desplaza hacia delante hasta que se ubica en cercanía al pronúcleo femenino. Su núcleo se dilata y se forma el pronúcleo masculino; la cola se desprende y degenera.

Desde la perspectiva morfológica, los pronúcleos masculino y femenino son indistinguibles y, de manera eventual, entran en contacto estrecho y pierden sus cubiertas nucleares. Durante el crecimiento de los pronúcleos masculino y femenino (ambos haploides) cada uno debe duplicar su ADN. Si no lo hace, cada célula del cigoto unicelular contaría tan solo con la mitad de la cantidad normal de ADN. De inmediato tras la síntesis del ADN los cromosomas se organizan en el huso mitótico para prepararse para una división mitótica normal. Los 23 cromosomas maternos y los 23 paternos (dobles) se separan longitudinalmente a la altura del centrómero, y las cromátidas hermanas se desplazan hacia polos opuestos, lo que aporta a cada célula del cigoto un número diploide normal de cromosomas y ADN. Al tiempo que las cromátidas hermanas se desplazan hacia los polos opuestos aparece un surco profundo sobre la superficie de la célula, que de manera gradual divide al citoplasma en dos partes.

Los resultados principales de la fecundación son los siguientes: Recuperación del número diploide de cromosomas, la mitad del padre y la mitad de la madre. De este modo el cigoto contiene una combinación nueva de cromosomas, que difiere de la de ambos progenitores. Determinación del sexo del nuevo individuo.

Un espermatozoide que porta un cromosoma X da origen a un embrión femenino (XX), en tanto el que porta un cromosoma Y genera un embrión masculino (XY). Así, el sexo cromosómico del embrión se determina en el momento de la fecundación. Inicio de la segmentación. Sin la fecundación el ovocito suele degenerar 24 h después de la ovulación.

PRIMERA SEMANA, DESARROLLO EMBRIONARIO PRESOMÍTICO

SEGMENTACIÓN

Una vez que el cigoto alcanza la etapa bicelular sufre una serie de divisiones mitóticas que incrementa su número de células. Estas células, que se hacen más pequeñas con cada división de segmentación, se conocen como blastómeras. Hasta la etapa de ocho células conforman un cúmulo con disposición laxa. Después de la tercera segmentación, sin embargo, las blastómeras alcanzan el máximo contacto entre sí y forman una esfera celular compacta que se mantiene unida por medio de uniones estrechas.

Este proceso, la compactación, segrega a las células internas, que tienen una comunicación extensa mediada por uniones nexos, de las externas. Alrededor de 3 días después de la fecundación las células del embrión compactado se dividen de nuevo para formar la mórula de 16 células. Las células al interior de la mórula constituyen la masa celular interna, y las células circundantes forman la masa celular externa.

La masa celular interna origina en sí los tejidos del embrión, en tanto la masa celular externa constituye el trofoblasto, que contribuye después a la formación de la placenta.

FORMACIÓN DEL BLASTOCISTO

Más o menos al tiempo que la mórula ingresa a la cavidad uterina, a través de la zona pelúcida comienza a penetrar líquido hacia los espacios intercelulares de la masa celular interna. De manera gradual, estos espacios confluyen y por último forman una sola cavidad, el blastocele. En ese momento el embrión se denomina blastocisto.

Las células de la masa celular interna, denominadas ahora embrioblasto, se ubican en un polo, en tanto la masa de células externas, o trofoblasto, se aplanan y constituyen la pared epitelial del blastocisto. La zona pelúcida desaparece, lo que permite el inicio de la implantación.

En el humano las células trofoblásticas ubicadas sobre el polo embrioblástico comienzan a penetrar entre las células epiteliales de la mucosa uterina alrededor del sexto día. Estudios nuevos sugieren que la L-selectina en las células trofoblásticas y sus receptores de carbohidratos en el epitelio uterino median el anclaje inicial del blastocisto al útero. Las selectinas son proteínas de unión a carbohidratos que participan en las interacciones entre los leucocitos y las células endoteliales que permiten la “captura” de leucocitos a partir de la sangre que fluye.

Un mecanismo similar se propone ahora para la “captura” del blastocisto en el epitelio uterino, a partir de la cavidad uterina. Tras la captura mediada por selectinas, la fijación adicional y la invasión del trofoblasto implica a las integrinas que expresa el trofoblasto, y a las moléculas de la matriz extracelular laminina y fibronectina. Los receptores de integrinas para la laminina promueven la fijación, en tanto los de la fibronectina estimulan la migración.

Estas moléculas también interactúan con vías de traducción de señales para regular la diferenciación del trofoblasto, de tal modo que la implantación es consecuencia de una acción conjunta del trofoblasto y el endometrio. Así, al final de la primera semana del desarrollo el cigoto humano ha pasado por las fases de mórula y blastocisto, y ha comenzado su implantación en la mucosa uterina.

EPIBLASTO, HIPOBLASTO Y FORMACIÓN DEL EJE

Por la influencia de los factores de crecimiento fibroblásticos y en una etapa temprana del blastocisto, las células del embrioblasto se diferencian en células del epiblasto y del hipoblasto. Al inicio estas células se encuentran diseminadas en el embrioblasto, pero al acercarse el momento de la implantación se segregan según su determinación para convertirse en una capa dorsal de células epiblasticas y una capa ventral de células hipoblasticas adyacente a la cavidad del blastocisto (blastocelo).

Así, se establece en el embrión la polaridad dorsoventral. Además, algunas células del hipoblasto están determinadas para constituir el endodermo visceral anterior (EVA), y estas células migran hacia lo que se convertirá en el extremo craneal del embrión.

Las células EVA se clasifican como endodermo (al igual que el hipoblasto en su totalidad) y son responsables de secretar antagonistas de la proteína/molécula nodal, como cerberus y lefty1, que actúan sobre las células adyacentes del epiblasto para determinar el extremo craneal del embrión.

En ausencia de estos inhibidores, nodal establece la estría primitiva en el extremo caudal del embrión. De este modo, el eje cráneo-caudal embrionario se establece cerca del momento de la implantación (días 5.5 a 6).

EL ÚTERO EN EL MOMENTO DE LA IMPLANTACIÓN

La pared del útero está constituida por tres capas:

1. Endometrio o recubrimiento mucoso de su pared interna
2. Miometrio, una capa gruesa de músculo liso
3. Perimetrio, una capa peritoneal que cubre su pared externa.

Desde la pubertad (11 a 13 años) hasta la menopausia (45 a 50 años) el endometrio experimenta cambios en un ciclo de alrededor de 28 días, bajo el control hormonal de los ovarios. Durante este ciclo menstrual el endometrio uterino pasa por tres fases:

1. Fase folicular o proliferativa
2. Fase secretoria o progestacional
3. Fase menstrual.

La fase proliferativa inicia al final de la fase menstrual, se encuentra bajo la influencia del estrógeno y ocurre en paralelo al crecimiento de los folículos ováricos. La fase secretoria comienza cerca de 2 a 3 días después de la ovulación, en respuesta a la progesterona producida por el cuerpo lúteo. Si no tiene lugar la fecundación, el desprendimiento del endometrio (capas compacta y esponjosa) marca el inicio de la fase menstrual.

Si hay fecundación, el endometrio facilita la implantación y contribuye a la formación de la placenta. Más adelante, durante la gestación, la placenta asume la tarea de la síntesis hormonal y el cuerpo lúteo se degenera.

En el momento de la implantación la mucosa del útero se encuentra en la fase secretora, durante la cual las glándulas y las arterias uterinas se vuelven tortuosas, y el tejido se ingurgita. Como consecuencia pueden reconocerse tres capas distintas en el endometrio: una capa compacta superficial, una capa esponjosa intermedia y una capa basal delgada.

De ordinario, el blastocisto humano se implanta en el endometrio a lo largo de la cara anterior o posterior del cuerpo del útero, donde queda incluido entre los orificios glandulares. Si el ovocito no es fecundado, las vénulas y los espacios sinusoidales se saturan de manera gradual de células hemáticas y se aprecia una diapédesis intensa de estos elementos hacia el tejido.

Cuando inicia la fase menstrual, la sangre escapa de las arterias superficiales y trozos pequeños de estroma y glándulas se desprenden. Durante los siguientes 3 o 4 días las capas compacta y esponjosa son expulsadas del útero y la capa basal es la única parte del endometrio que se retiene. Esta estructura, que es irrigada por sus propias arterias, las arterias basales, funge como capa regenerativa para la reconstrucción de glándulas y arterias en la fase proliferativa.

Con cada ciclo ovárico varios folículos primarios comienzan a crecer, pero por lo general sólo uno alcanza la madurez completa y es expulsado al momento de la ovulación. Al ocurrir la ovulación, el ovocito se encuentra en la metafase de la segunda división meiótica y está circundado por la zona pelúcida y algunas células de la granulosa.

La acción de barrido de las fimbrias ováricas conduce al ovocito hacia el interior de las tubas uterinas. Antes de que el espermatozoide pueda fecundar al ovocito debe experimentar:

I. Capacitación, durante la cual se retira una capa de glucoproteínas y proteínas del plasma seminal a partir de su cabeza.

2. Reacción acrosómica, en la que se liberan sustancias similares a la acrosina y la tripsina, para permitir la penetración de la zona pelúcida.

Durante la fecundación el espermatozoide debe penetrar: 1. La corona radiada 2. La zona pelúcida 3. La membrana celular del ovocito. Tan pronto como el espermatozocito ingresa al ovocito: 1. Este termina su segunda división meiótica y forma el pronúcleo femenino. 2. La zona pelúcida se vuelve impenetrable para otros espermatozoides. 3. La cabeza del espermatozoide se separa de su cola, se dilata y forma el pronúcleo masculino.

Una vez que el ADN de los dos pronúcleos se duplica, los cromosomas paternos y maternos se entremezclan, se separan en sentido longitudinal y pasan por una división mitótica, lo que da origen a la etapa bicelular.

Los resultados de la fecundación son los siguientes:

1. Recuperación del número diploide de cromosomas

2. Determinación del sexo cromosómico

3. Inicio de la segmentación La infertilidad es un problema que afecta a entre 15 y 30% de las parejas, y puede resolverse mediante tecnología de reproducción asistida (TRA). La fecundación in vitro (FIV) implica la fecundación de óvulos en un medio de cultivo y su introducción al útero en la etapa de ocho células.

En algunos casos los óvulos se fecundan mediante inyección intracitoplásmica de espermatozoides (IICE), en que un solo espermatozoide es introducido al citoplasma del óvulo. Estas técnicas in vitro se relacionan con un aumento del riesgo de defectos congénitos, prematurez, peso bajo al nacer y gestaciones múltiples. Alrededor de 1 a 2% de todos los nacidos vivos de Estados Unidos se concibe mediante TRA. La segmentación consiste en una serie de divisiones mitóticas que dan origen a un incremento del número de células, las blastómeras, que se vuelven cada vez más pequeñas con cada división.

Después de tres divisiones las blastómeras experimentan compactación, para quedar estrechamente agrupadas en una esfera celular con capas interna y externa.

Las blastómeras compactadas se dividen para constituir la mórula de 16 células. Al tiempo que la mórula ingresa al útero entre el tercer y el cuarto día tras la fecundación, comienza a aparecer en ella una cavidad y se forma el blastocisto.

La masa celular interna, que se forma en el momento de la compactación y se convierte en el embrión mismo, se ubica en un polo del blastocisto. La masa celular externa, que rodea a las células internas y al blastocelo, formará el trofoblasto. En el momento de la implantación, el útero se encuentra en la fase secretora y el blastocisto se implanta en el endometrio de su pared anterior o posterior.

Si no ocurre la fecundación, entonces inicia la fase menstrual y se eliminan las capas esponjosa y compacta del endometrio. La capa basal se conserva para regenerar las otras capas durante el ciclo siguiente.

SEGUNDA SEMANA, DESARROLLO EMBRIONARIO PRESOMÍTICO

Para el octavo día del desarrollo el blastocisto está parcialmente incluido en el estroma endometrial. En su región ubicada por encima del embrioblasto, el trofoblasto se ha diferenciado en dos capas:

- (1) una capa interna de células mononucleares, el citotrofoblasto, y
- (2) una estructura externa multinucleada sin límites celulares visibles, el sincitiotrofoblasto.

Pueden identificarse figuras mitóticas en el citotrofoblasto, pero no en el sincitiotrofoblasto. De este modo, las células del citotrofoblasto se dividen y migran hacia el sincitiotrofoblasto, donde se fusionan y pierden sus membranas celulares independientes.

Las células de la masa celular interna o embrioblasto también se diferencian en dos capas: (1) una lámina de células cuboides pequeñas adyacentes a la cavidad del blastocisto, conocida como capa hipoblástica, y (2) una lámina de células cilíndricas altas adyacentes a la cavidad amniótica, la capa epiblastica. Juntas, estas capas constituyen un disco plano.

Al mismo tiempo, en el epiblasto aparece una cavidad pequeña. Ésta crece y se convierte en la cavidad amniótica. Las células del epiblasto adyacentes al citotrofoblasto se denominan amnioblastos; junto con el resto del epiblasto revisten la cavidad amniótica. El estroma endometrial adyacente al sitio de la implantación se aprecia edematoso y muy vascularizado. Las glándulas grandes y tortuosas secretan glucógeno y moco en abundancia.

DÍA 9

El blastocisto se encuentra implantado a mayor profundidad en el endometrio, y el defecto que su penetración genera en la superficie del epitelio está ocluido por un coágulo de fibrina. El trofoblasto muestra un avance considerable en su desarrollo, en particular en el polo embrionario, en cuyo sincitio aparecen vacuolas. Cuando estas vacuolas se fusionan constituyen lagunas grandes, a esta fase del desarrollo del trofoblasto se le conoce como etapa lacunar.

En el polo abembrionario, entre tanto, células aplanadas que quizá surjan del hipoblasto, crean una membrana delgada, la membrana exocelómica (de Heuser), que recubre la superficie interna del citotrofoblasto. Esta membrana, junto con el hipoblasto, genera el recubrimiento de la cavidad exocelómica o saco vitelino primitivo.

DÍAS 11 Y 12

Para los días 11 y 12 del desarrollo el blastocisto está del todo incluido en el estroma endometrial, y el epitelio de superficie casi cierra por completo el defecto original en la pared uterina. El blastocisto produce entonces una prominencia discreta que protruye hacia la luz del útero. El trofoblasto se caracteriza por espacios lacunares en el sincitio, que forman una red de intercomunicación. Esta red es en particular visible en el polo embrionario; en el polo anembrionario el trofoblasto sigue constituido ante todo por células citotrofoblásticas.

Al mismo tiempo las células del sincitiotrofoblasto penetran a mayor profundidad en el estroma y erosionan la cubierta endotelial de los capilares maternos. Estos capilares, que se encuentran congestionados y dilatados, se conocen como sinusoides. Las lagunas sincitiales se continúan con los sinusoides, y la sangre materna ingresa al sistema lacunar. Al tiempo que el trofoblasto sigue erosionando cada vez más los sinusoides, la sangre materna empieza a fluir por el sistema trofoblástico para establecer la circulación uteroplacentaria.

Entre tanto una nueva población de células aparece entre la superficie interna del citotrofoblasto y la superficie externa de la cavidad exocelómica. Estas células, que derivan de las del saco vitelino, forman un tejido conectivo laxo y fino, el mesodermo extraembrionario, que de manera eventual ocupa todo el espacio ubicado entre el trofoblasto, por fuera, y el amnios y la membrana exocelómica, por dentro. Pronto se desarrollan grandes cavidades en el mesodermo extraembrionario, y cuando confluyen crean un espacio nuevo conocido como cavidad extraembrionaria o cavidad coriónica.

Este espacio circunda al saco vitelino primitivo y la cavidad amniótica, excepto en el punto en el que el disco germinal se conecta con el trofoblasto por medio del pedículo de fijación. El mesodermo extraembrionario que cubre al citotrofoblasto y al amnios se denomina mesodermo somático extraembrionario; el recubrimiento del saco vitelino se denomina mesodermo esplácnico extraembrionario.

El crecimiento del disco bilaminar es más bien lento en comparación con el del trofoblasto; en consecuencia, el disco aún es muy pequeño (0.1 a 0.2 mm). Las células del endometrio, entre tanto, adquieren configuración poliédrica y quedan cargadas de glucógeno y lípidos; los espacios intercelulares quedan ocupados por fluido extravasado y el tejido muestra edema. Estos cambios, conocidos como reacción decidual, se limitan al inicio a la zona inmediata que circunda el sitio de la implantación, pero poco después se extienden a todo el endometrio.

DÍA 13

Para el día 13 del desarrollo el defecto superficial en el endometrio suele haber cicatrizado. A pesar de esto, en ocasiones se presenta hemorragia en el sitio de la implantación como consecuencia del incremento del flujo sanguíneo hacia los espacios lacunares. Debido a que esta hemorragia tiene lugar cerca del día 28 del ciclo menstrual, puede confundirse con una hemorragia menstrual normal y, de ese modo, impedir que el cálculo de la fecha probable del parto sea preciso. El trofoblasto se caracteriza por estructuras vellosas.

Las células del citotrofoblasto muestran proliferación local y penetran al sincitiotrofoblasto para organizar columnas celulares circundadas por sincitio. Las columnas celulares con su cubierta sincitial se conocen como vellosidades primarias.

Al mismo tiempo el hipoblasto produce células adicionales que migran siguiendo el interior de la membrana exocelómica. Estas células proliferan y, de manera gradual, dan origen a una cavidad nueva dentro de la cavidad exocelómica. Este nuevo espacio se conoce como saco vitelino secundario o saco vitelino definitivo.

Este saco vitelino es mucho más pequeño que la cavidad exocelómica original o saco vitelino primitivo. Durante su conformación grandes porciones de la cavidad exocelómica se desprenden. Estas regiones están representadas por los quistes exocelómicos, que se identifican a menudo en el celoma extraembrionario o cavidad coriónica.

En el mismo periodo el celoma extraembrionario se expande y forma una cavidad amplia, la cavidad coriónica. Al mesodermo extraembrionario que recubre el interior del citotrofoblasto se le llama entonces placa coriónica. El único sitio en que el mesodermo extraembrionario atraviesa la cavidad coriónica corresponde al pedículo de fijación. Con el desarrollo de los vasos sanguíneos este pedículo se convierte en el cordón umbilical.

Al inicio de la segunda semana el blastocisto está parcialmente incluido en el estroma endometrial. El trofoblasto se diferencia en (1) una capa interna en proliferación activa, el citotrofoblasto, y (2) una capa externa, el sincitiotrofoblasto, que erosiona los tejidos maternos.

Para el día 9 se desarrollan lagunas en el sincitiotrofoblasto. De manera subsecuente, los sinusoides maternos son erosionados por el sincitiotrofoblasto, la sangre materna ingresa a la red lacunar, y para el final de la segunda semana se establece una circulación uteroplacentaria primitiva. El citotrofoblasto, entretanto, forma columnas celulares que penetran al sincitio y se mantienen rodeadas por éste. Estas columnas son las vellosidades primarias.

Al final de la segunda semana el blastocisto está completamente implantado y el defecto en la superficie mucosa ha cicatrizado.

Al mismo tiempo la masa celular interna o embrioblasto se diferencia en el epiblasto y (2) el hipoblasto, que en conjunto integran el disco bilaminar. Las células del epiblasto dan origen a los amnioblastos que recubren la cavidad amniótica por encima de la capa epiblastica. Las células del hipoblasto se encuentran en continuidad con la membrana exocelómica, y juntas circundan al saco vitelino primitivo. Para el final de la segunda semana el mesodermo extraembrionario ocupa el espacio ubicado entre el trofoblasto y el amnios, así como la membrana exocelómica en la región interna.

Cuando se desarrollan vacuolas en este tejido se genera el celoma extraembrionario o cavidad coriónica. El mesodermo extraembrionario que cubre al citotrofoblasto y al amnios corresponde al mesodermo somático extraembrionario; la cubierta que rodea al saco vitelino es el mesodermo esplácnico extraembrionario.

La segunda semana del desarrollo se conoce como la semana “de los dos”:

1. El trofoblasto se diferencia en dos capas: citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto.
2. El embrioblasto forma dos capas: epiblasto e hipoblasto.
3. El mesodermo extraembrionario se divide en dos hojas: somática y esplácnica.
4. Se forman dos cavidades: el saco amniótico y el vitelino.

La implantación tiene lugar al final de la primera semana. Las células del trofoblasto invaden el epitelio y el estroma endometrial subyacente con ayuda de enzimas proteolíticas.

La implantación también es posible fuera del útero, como en la bolsa rectouterina, sobre el mesenterio, en una tuba uterina o en el ovario (embarazos ectópicos).

TERCERA SEMANA, DESARROLLO EMBRIONARIO PRESOMÍTICO

GASTRULACIÓN: FORMACIÓN DEL ECTODERMO, EL MESODERMO Y EL ENDODERMO EMBRIONARIOS

El evento más relevante en la tercera semana de la gestación es la gastrulación, el proceso en el que se establecen las tres capas germinales (ectodermo, mesodermo y endodermo) en el embrión. La gastrulación comienza con la formación de la línea primitiva en la superficie del epiblasto. Al inicio, la línea está poco definida, pero en el embrión de 15 a 16 días puede observarse con claridad un surco angosto con regiones un tanto abultadas a cada lado. En el extremo cefálico de la línea, el nodo primitivo, consiste en una zona con elevación discreta a la que circunda la pequeña fosita primitiva. Las células del epiblasto migran hacia la línea primitiva.

Al llegar a la región de la línea, adquieren configuración en forma de matraz, se desprenden del epiblasto y se deslizan bajo él. Este movimiento de hundimiento se conoce como invaginación. La migración y la determinación de las células están controladas por el factor de crecimiento de fibroblastos 8 (fibroblast growth factor 8, FGF8), que sintetizan las propias células de la línea. Este factor de crecimiento controla el desplazamiento celular mediante la pérdida de la E-cadherina, una proteína de unión celular que, normalmente, mantiene unidas a las células del epiblasto.

La proteína FGF8 controla la especificación/determinación celular del mesodermo mediante la producción del factor de transcripción BRACHYURY. Tras invaginarse, algunas de estas células desplazan al hipoblasto, lo que da origen al endodermo embrionario, en tanto que otras se sitúan entre el epiblasto y el endodermo recién creado para constituir el mesodermo. Las células que permanecen en el epiblasto constituyen el ectodermo. Así, el epiblasto, mediante el proceso de gastrulación, es la fuente de todas las capas germinales, y las células en estas capas darán origen al resto de tejidos y órganos del embrión. Al tiempo que las células se desplazan entre las capas epiblastica e hipoblastica, se extienden en sentido lateral y craneal.

De manera gradual, migran más allá del borde del disco y establecen contacto con el mesodermo extraembrionario que cubre el saco vitelino y el amnios. En dirección cefálica, avanzan a cada lado de la placa precordial. Esta placa se forma entre el extremo de la notocorda y la membrana orofaríngea, proviene de las primeras células que migran por el nodo primitivo y se desplazan en dirección cefálica.

Más tarde, la placa precordial será relevante para la inducción del prosencéfalo. La membrana orofaríngea, en el extremo craneal del disco, es a una región pequeña formada por células ectodérmicas y endodérmicas en unión estrecha, que corresponde al sitio en donde se formará la cavidad oral.

FORMACIÓN DE LA NOTOCORDA

Al invaginarse las células que formarán la notocorda, las células prenotocordales a través del nodo primitivo se desplazan en dirección craneal por la línea media hasta alcanzar la placa precordial. Estas células prenotocordales se intercalan en el hipoblasto, de tal modo que por un periodo breve la línea media del embrión está constituida por dos capas celulares que forman la placa notocordal. Al tiempo que el hipoblasto es sustituido por células del endodermo que se invaginan a través de la línea primitiva, las células de la placa notocordal proliferan y se desprenden del endodermo.

Establecen entonces un cordón sólido de células, la notocorda definitiva, que subyace al tubo neural y es el centro de señalización para la inducción del esqueleto axial. Debido a que la elongación de la notocorda es un proceso dinámico, primero se forma el extremo craneal y se agregan regiones caudales al tiempo que la posición de la línea primitiva se desplaza en esa misma dirección. Las células de la notocorda y prenotocordales se extienden en sentido craneal hacia la placa precordial (una zona ubicada justo en un sitio caudal a la membrana orofaríngea) y en dirección caudal hacia la foseta primitiva. En el punto en que la foseta produce una muesca en el epiblasto, el conducto neuroentérico conecta temporalmente las cavidades amniótica y del saco vitelino.

La membrana cloacal se forma en el extremo caudal del disco embrionario. Esta membrana, cuya estructura es similar a la de la membrana orofaríngea, está conformada por células ectodérmicas y endodérmicas en unión estrecha, sin que exista mesodermo.

Cuando se establece la membrana cloacal, la pared posterior del saco vitelino forma un divertículo pequeño que se extiende hacia el interior del pedículo de fijación.

Este divertículo, el divertículo alantoentérico o alantoides, aparece alrededor del día 16 del desarrollo. Si bien en algunos vertebrados inferiores el alantoides funge como reservorio para los productos de excreción del sistema renal, en el humano persiste en estado rudimentario, no obstante puede estar implicado en anomalías del desarrollo vesical.

ESTABLECIMIENTO DE LOS EJES CORPORALES

El establecimiento de los ejes corporales anteroposterior (A-P; cráneo caudal), dorsoventral (D-V) e izquierda-derecha (I-D) ocurre en una fase temprana de la embriogénesis y quizá inicie en fases tardías de la mórula o el blastocisto, de los ejes A-P y D-V antes que la del eje I-D.

En la etapa del blastocisto el eje A-P ya queda establecido y las células destinadas a formar el endodermo visceral anterior (EVA) en el extremo craneal de la capa endodérmica del disco bilaminar migran hacia lo que se convertirá en la región cefálica. En esta etapa de disco bilaminar las células del EVA expresan genes esenciales para la formación de la cabeza, entre ellos los factores de transcripción OTX2, LIM1 y HESX1, y los factores secretados cerberus y lefty (miembros de la familia del factor de crecimiento transformante beta [TGF- β]) que inhiben la actividad del factor nodal (miembro de la misma familia), con lo que definen el extremo craneal del embrión.

La ausencia de cerberus y lefty tipo I (lefty1) en el extremo caudal del embrión permite que persista la expresión del gen nodal, y esta señal establece y mantiene la línea primitiva. Una vez que se forma la línea, NODAL genera una regulación positiva de varios genes responsables de la formación del mesodermo dorsal y ventral, así como de estructuras de eje cráneo-caudal.

Otro miembro de la familia del TGF- β , la proteína morfogenética ósea 4 (bone morphogenetic protein 4, BMP4) se secreta en todo el disco embrionario.

En presencia de esta proteína y de FGF, el mesodermo se ventraliza para contribuir a la formación de los riñones (mesodermo intermedio), la sangre y el mesodermo de la pared corporal (mesodermo de la placa lateral). De hecho, todo el mesodermo se ventralizaría de no ser por la inhibición de la actividad de la BMP4 inducida por otros genes que se expresan en el nodo primitivo. Por esta razón, el nodo se considera el organizador.

Esta designación la recibió de Hans Spemann, que describió por primera vez esta actividad en el labio dorsal del blastoporo, una estructura análoga al nodo en embriones *Xenopus*. Así, los factores chordina (CHRD) (activado por el factor de transcripción gooseoid, [GSC]), noggina (NOG) y folistatina antagonizan la actividad de la BMP4. Como consecuencia, el mesodermo craneal se dorsaliza para formar la notocorda, las somitas y las somitómeras. Más adelante, los genes de estos últimos tres factores se expresan en la notocorda y son importantes para la inducción neural en la región craneal.

Como se mencionó, Nodal participa en la formación y el mantenimiento de la línea primitiva. De manera similar, el factor nuclear de hepatocitos 3 β (hepatocyte nuclear factor-3 β , HNF-3 β) mantiene el nodo e induce más tarde las regiones del prosencéfalo y el mesencéfalo. Sin HNF-3 β los embriones no desarrollan una gastrulación apropiada y carecen de estructuras prosencefálicas y mesencefálicas. Como ya se mencionó, el GSC permite la activación de inhibidores de la BMP4 y contribuye a la regulación del desarrollo de la cabeza. La expresión excesiva y subóptima de este gen en animales de laboratorio determina malformaciones graves en la región de la cabeza, entre ellas duplicaciones, con malformaciones similares a las propias de ciertos tipos de gemelos unidos.

La regulación de la formación del mesodermo dorsal en las regiones central y caudal está controlada por el gen TBXT que se expresa en el nódulo, las células precursoras de la notocorda y la notocorda. Este gen es esencial para la migración celular a través de la línea primitiva. TBXT codifica una proteína de unión a un ADN de secuencia específica que actúa como factor de transcripción. El dominio de unión al ADN se denomina T-box (caja T) y en su familia existen más de 20 genes.

De este modo, la formación del mesodermo en esas regiones depende del producto de este gen y su ausencia da origen al acortamiento del eje embrionario (disgenesia caudal).

El grado de acortamiento depende del momento en el que se presenta la deficiencia de la proteína. La lateralidad (determinación I-D) también se establece en una fase temprana del desarrollo. Comúnmente, muchos órganos muestran asimetría, entre ellos corazón, pulmones, intestino, bazo, estómago, hígado y otros.

La posición de estos órganos y la definición de su asimetría son orquestadas por una cascada de moléculas y genes de señalización. Cuando aparece la línea primitiva, las células del nodo y de la línea primitiva secretan FGF8, y este factor de crecimiento induce la expresión de NODAL. La expresión de NODAL queda restringida entonces al lado izquierdo del embrión por la acumulación de serotonina (5-HT) en esa región.

Las concentraciones altas de 5-HT en el lado izquierdo activan la expresión del factor de transcripción MAD3, que restringe la expresión de NODAL al lado izquierdo del nodo primitivo. Genes de la línea media como Sonic hedgehog (SHH), LEFTY1 y ZIC3 no sólo están implicados en la determinación de la línea media, sino también en la prevención de la extensión de la expresión de NODAL al lado derecho. Por último, la proteína Nodal en el mesodermo de la placa lateral izquierda desencadena una cascada de señalización que incluye al factor LEFTY2 para generar una regulación positiva de PITX2. El gen PITX2 codifica para un factor de transcripción que contiene una caja homeótica (homeobox).

Es el “gen maestro” responsable de determinar el lado izquierdo, y su expresión se repite en el lado izquierdo del corazón, el estómago y el primordio intestinal al tiempo que estos órganos asumen su posición asimétrica normal en el cuerpo. Si el gen muestra expresión ectópica (esto es, en el lado derecho), esa expresión anómala da origen a defectos de la lateralidad, entre ellos situs inversus y dextrocardia (orientación del ápice del corazón hacia el lado derecho; véase “Correlaciones clínicas”).

Obsérvese que el neurotransmisor 5-HT también desempeña un papel crítico en esta cascada de señalización que establece la lateralidad. La 5-HT se concentra en el lado izquierdo, lo que activa a MAD3 y restringe la señalización de Nodal al lado izquierdo.

Estudios en animales demuestran que la alteración de la señalización de 5-HT puede dar origen a situs inversus, dextrocardia, malformaciones cardíacas y heterotaxia, que implica diversos defectos congénitos relacionados con la lateralidad, en tanto estudios epidemiológicos revelan que en humanos ocurren malformaciones similares cuando la señalización de 5-HT se altera por el uso de agentes farmacológicos (véase “Correlaciones clínicas”, p. 66). Los genes que regulan el desarrollo del lado derecho no están bien identificados, si bien la expresión del factor de transcripción SNAIL está restringida al mesodermo de la placa lateral derecha y quizá regule a genes efectores responsables de determinar el lado derecho.

La razón por la cual la cascada inicia en el lado izquierdo aún es un misterio, pero el mecanismo pudiera implicar la presencia de cilios en las células del nodo, que se agitan para crear un gradiente del factor nodal hacia el lado izquierdo, o por un gradiente de señalización establecido mediante uniones gap (uniones en hendidura o uniones comunicantes) y transporte de iones pequeños.

CRECIMIENTO DEL DISCO EMBRIONARIO

El disco embrionario, en un principio plano y casi redondo, se elonga en forma gradual y adquiere un extremo craneal ancho y uno caudal angosto. La expansión del disco embrionario ocurre ante todo en la región craneal; la región de la línea primitiva conserva en mayor o menor medida el mismo tamaño. El crecimiento y la elongación de la porción craneal del disco derivan de una migración continua de células a partir de la región de la línea primitiva en dirección cefálica. La invaginación de las células superficiales por la línea primitiva y su migración subsecuente en dirección anterior y lateral continúa hasta el final de la cuarta semana. En esta fase, la línea primitiva muestra cambios propios de la regresión, pierde tamaño con rapidez y pronto desaparece.

El hecho de que la línea primitiva en el extremo caudal del disco siga aportando células nuevas hasta el final de la cuarta semana tiene un impacto importante sobre el desarrollo del embrión. En la región cefálica las capas germinales comienzan a presentar una diferenciación específica a la mitad de la tercera semana, en tanto que en la porción caudal la diferenciación comienza al final de la cuarta semana.

Así, la gastrulación, o formación de las capas germinales, continúa en los segmentos caudales al tiempo que las estructuras craneales se están diferenciando, lo que hace que el embrión se desarrolle en sentido cefalocaudal.

DESARROLLO POSTERIOR DEL TROFOBLASTO

Al inicio de la tercera semana, el trofoblasto se caracteriza por la presencia de vellosidades primarias constituidas por un núcleo citotrofoblástico cubierto por una capa sincitial. En su desarrollo posterior, células mesodérmicas invaden el núcleo de las vellosidades primarias y crecen hacia la decidua. La estructura recién formada se conoce como vellosidad secundaria. Al final de la tercera semana, las células mesodérmicas en el centro de la vellosidad comienzan a diferenciarse en células sanguíneas y vasos sanguíneos pequeños, y dan origen al sistema capilar velloso. La vellosidad se denomina entonces vellosidad terciaria o vellosidad placentaria definitiva. Los capilares dentro de la vellosidad terciaria establecen contacto con los capilares en desarrollo en el mesodermo de la placa coriónica y el pedículo de fijación. Estos vasos sanguíneos, a su vez, hacen contacto con el sistema circulatorio intraembrionario, de modo que conectan a la placenta y al embrión. Así, cuando el corazón comienza a latir en la cuarta semana de desarrollo, el sistema de vellosidades está listo para dar al embrión una provisión apropiada de nutrientes esenciales y oxígeno. A la par de estos cambios, las células del citotrofoblasto presentes en las vellosidades penetran progresivamente al sincicio suprayacente hasta alcanzar el endometrio materno. Ahí establecen contacto con extensiones similares de los troncos nerviosos vecinos para formar una cápsula citotrofoblástica externa delgada. Esta capa circunda de manera gradual al trofoblasto en su totalidad y fija con firmeza el saco coriónico al tejido endometrial materno. Las vellosidades que se extienden desde la placa coriónica hasta la decidua basal (placa decidual: región del endometrio en que se formará la placenta; se denominan vellosidades troncales o de anclaje. Las que se ramifican de las paredes laterales de las vellosidades troncales se denominan vellosidades libres (terminales), y a través de ellas se intercambiarán los nutrientes y otros elementos. Por su parte, la cavidad coriónica crece, y para el día 19 o 20 el embrión está unido a su cápsula trofoblástica por un pedículo de fijación delgado. El pedículo de fijación se convierte más adelante en el cordón umbilical, que forma la conexión entre la placenta y el embrión.

TERCERA A OCTAVA SEMANA, DESARROLLO EMBRIONARIO SOMÁTICO

ORGANOGENESIS

El periodo embrionario o periodo de organogénesis tiene lugar entre la tercera y la octava semanas del desarrollo, y es el periodo en el cual las tres capas germinales, ectodermo, mesodermo y endodermo, dan origen a distintos tejidos y órganos específicos. Al final del periodo embrionario los principales sistemas se han establecido, lo que determina que las características externas principales del organismo puedan reconocerse al final del segundo mes. El periodo de la tercera a la octava semanas también se cita como aquel en que se induce la mayor parte de los defectos congénitos; antes de este periodo cualquier daño al embrión da origen a su muerte y a un aborto espontáneo.

Si bien este principio es válido para muchas de las agresiones al desarrollo normal, es importante destacar que la formación de los ejes corporales comienza a finales de la primera semana, durante la etapa de blastocisto y que una gran variedad de defectos al nacimiento pueden atribuirse a anomalías de la señalización celular durante la determinación de los ejes craneocaudal e izquierda-derecha. Además, no todos los embriones se pierden si sufren un daño ambiental o genético durante este periodo crítico.

DERIVADOS DE LA CAPA GERMINAL ECTODÉRMICA

Al inicio de la tercera semana del desarrollo la capa germinal ectodérmica tiene la configuración de un disco que es más ancho en su extremo cefálico que el caudal. El desarrollo de la notocorda y el mesodermo precordial hace que el ectodermo suprayacente se engrose y constituya la placa neural. Las células de la placa forman el neuroectodermo y su inducción representa el evento inicial en el proceso de la neurulación.

Regulación molecular de la inducción neural La inducción de la señalización mediada por el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), junto con la inhibición de la actividad de la proteína morfogenética ósea 4 (BMP4), un miembro de la familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) responsable de la ventralización del ectodermo y el mesodermo, induce la placa neural.

La señalización de FGF probablemente promueve una vía neural mediante un mecanismo desconocido, mientras evita la transcripción del gen BMP y regula la expresión de cordina y noggina, que inhiben la acción de BMP. En presencia de BMP4, que invade el mesodermo y ectodermo del embrión en gastrulación, se induce al ectodermo a formar epidermis; y el mesodermo forma mesodermo de placa intermedia y lateral. Si se protege al ectodermo de la exposición a BMP, su “estado por omisión” es convertirse en tejido neural. La secreción de otras tres moléculas: noggina, cordina y folistatina, inactiva a BMP.

Estas tres proteínas están presentes en el organizador (nodo primitivo), en la notocorda y en el mesodermo precordial y neuralizan al ectodermo inhibiendo a BMP y ocasionando que el mesodermo se convierta en notocorda y mesodermo paraaxial (dorsaliza al mesodermo); sin embargo, estos inductores neurológicos inducen sólo los tipos de tejido del cerebro anterior y medio. La inducción de las estructuras de placa neural caudales (cerebro posterior y médula espinal) depende de dos proteínas secretadas, WNT3a y FGF. Además, el ácido retinóico (AR) podría participar en la organización del eje cráneo-caudal debido a que puede causar redefinición de los segmentos craneales en otros más caudales al regular la expresión de los genes de homeosecuencia.

NEURULACIÓN

La neurulación es el proceso por el cual la placa neural forma el tubo neural. Uno de los eventos clave de este proceso consiste en alargar la placa neural y el eje corporal por el fenómeno de extensión convergente (o conversión y extensión) en el que existe un desplazamiento lateral a medial de las células en el plano del ectodermo y el mesodermo. El proceso está regulado por señales que se desplazan a través de la vía de la polaridad celular planar y es fundamental para el desarrollo del tubo neural. Conforme la placa neural se alarga, sus bordes laterales se elevan para formar los pliegues neurales y la región medial hundida constituye el surco neural. De manera gradual, los pliegues neurales se acercan uno a otro sobre la línea media, sitio en que se fusionan. La fusión inicia en la región cervical (quinta somita) y procede en dirección cráneo-caudal. Como consecuencia se forma el tubo neural.

En tanto se completa la fusión, los extremos cefálico y caudal del tubo neural se comunican con la cavidad amniótica a través de los neuroporos anterior (craneal) y posterior (caudal), respectivamente. El cierre del neuroporo anterior ocurre cerca del día 25 (etapa de 18 a 20 somitas), en tanto que el neuroporo posterior se cierra el día 28 (etapa de 25 somitas). Con esto se completa la neurulación y el sistema nervioso central queda representado por una estructura tubular cerrada con una porción caudal estrecha, la médula espinal, y una porción cefálica mucho más ancha en la que se aprecia la vesícula cerebral.

CÉLULAS DE LAS CRESTAS NEURALES

Al tiempo que los pliegues neurales se elevan y fusionan, las células en el borde lateral o cresta del neuroectodermo comienzan a separarse de las células vecinas. Esta población celular, las células de la cresta neural, experimenta una transición epitelio-mesénquima mientras abandona, por migración activa y desplazamiento, el neuroectodermo para ingresar al mesodermo subyacente. El término mesodermo hace referencia a las células que derivan del epiblasto y de los tejidos extraembrionarios, mientras que mesénquima se refiere al tejido conectivo embrionario de organización laxa, independientemente de su origen.

Una vez que ocurre el cierre del tubo neural, las células de las crestas neurales que provienen de la región del tronco migran a través de dos rutas: (1) una dorsal, a través de la dermis, mediante la cual ingresan al ectodermo a través de los orificios en la lámina basal para formar melanocitos en la piel y los folículos pilosos, y (2) una vía ventral por la mitad anterior de cada somita, para convertirse en ganglios sensitivos, neuronas simpáticas y entéricas, células de Schwann y células de la médula suprarrenal. Las CCN también crean los pliegues neurales craneales y migran de ellos, alejándose del tubo neural antes del cierre de esta región. Estas células contribuyen a la formación del esqueleto craneofacial y también de neuronas de los ganglios craneales, células de la glía, melanocitos y células de otros tipos. Las CCN tienen una importancia a tal grado fundamental y contribuyen a tantos órganos y tejidos que en ocasiones se les denomina la cuarta capa germinal. También están implicadas en por lo menos una tercera parte de todos los defectos congénitos y en muchos tipos de cáncer, como melanomas, neuroblastomas y otros.

Desde la perspectiva evolutiva, estas células aparecieron al inicio del desarrollo de los vertebrados y formaron la base de las características de estos, entre ellas los ganglios sensitivos y las estructuras craneofaciales que incrementaron el éxito de los vertebrados al permitirles perfeccionar su estilo de vida predador. Regulación molecular de la inducción de la cresta neural La inducción de las CCN requiere una interacción en el borde en que se unen la placa neural y el ectodermo superficial (o de superficie). En esta región limítrofe existen concentraciones intermedias de BMP, si se les compara con aquéllas a las que se encuentran expuestas las células de la placa neural, muy bajas, y las células del ectodermo superficial, muy altas. Las proteínas NOG y CHRD regulan estas concentraciones al actuar como inhibidoras de la BMP.

Las concentraciones intermedias de BMP, junto con el FGF y las proteínas WNT, inducen al gen PAX3 y a otros factores de transcripción que “determinan” el borde de la placa neural. A su vez, estos factores de transcripción inducen una segunda ola de factores de transcripción, entre ellos SNAIL y FOXD3, que especifican a las células de la cresta neural, así como SLUG, que promueve la migración de las células de la cresta desde el neuroectodermo. Así, el destino de toda la capa germinal ectodérmica depende de las concentraciones de las BMP. Las concentraciones altas inducen la formación de la epidermis; los niveles intermedios, en el borde de la placa neural y el ectodermo superficial, inducen a la cresta neural; las concentraciones muy bajas determinan la constitución del ectodermo neural. Las BMP, otros miembros de la familia del TGF- β , y los FGF regulan la migración de las CCN, su proliferación y diferenciación, y las concentraciones anómalas de estas proteínas se han vinculado con defectos de la cresta neural en la región craneofacial de animales de laboratorio.

En el periodo en que el tubo neural se cierra dos engrosamientos ectodérmicos bilaterales, las placodas óticas y las placodas del cristalino, se hacen visibles en la región cefálica del embrión. Al continuar el desarrollo, las placodas óticas se invaginan y forman las vesículas óticas, que se convertirán en las estructuras necesarias para la audición y el mantenimiento del equilibrio. Casi al mismo tiempo aparecen las placodas del cristalino.

Estas placodas también se invaginan y durante la quinta semana constituyen el cristalino. En términos generales, la capa germinal ectodérmica da origen a los órganos y las estructuras que mantienen el contacto con el mundo exterior:

El sistema nervioso central

El sistema nervioso periférico

El epitelio sensitivo del oído, la nariz y el ojo

La epidermis, incluidos el pelo y las uñas

Además, da origen a las estructuras siguientes:

Las glándulas subcutáneas

Las glándulas mamarias

La glándula hipófisis

El esmalte de los dientes

DERIVADOS DE LA CAPA GERMINAL MESODÉRMICA

Al inicio las células de la capa germinal mesodérmica constituyen una lámina delgada de tejido laxo a cada lado de la línea media. Sin embargo, cerca del día 17 las células en proximidad a la línea media proliferan y constituyen una placa engrosada de tejido conocida como mesodermo paraxial. En un sitio lateral a éste, la capa mesodérmica se conserva delgada y se conoce como placa lateral. Con la aparición y la coalescencia de cavidades intercelulares en la placa lateral, este tejido se divide en dos hojas: Una capa que tiene continuidad con el mesodermo que cubre el amnios, conocida como capa mesodérmica somática o parietal. Una capa que muestra continuidad con el mesodermo que cubre el saco vitelino, que se conoce como capa mesodérmica esplácnica o visceral. Juntas, estas capas revisten una cavidad recién formada, la cavidad intraembrionaria, que tiene comunicación con la cavidad extraembrionaria a cada lado del embrión. El mesodermo intermedio conecta al mesodermo paraxial con el de la placa lateral.

Mesodermo paraxial Al inicio de la tercera semana el mesodermo paraxial comienza a organizarse en segmentos. Estos elementos, conocidos como somitómeros, aparecen en primer lugar en la región cefálica del embrión, y su formación procede en dirección cefalocaudal. Cada somitómero está constituido por células mesodérmicas dispuestas en espirales concéntricas en torno al centro de la estructura. En la región de la cabeza, los somitómeros se forman en relación con la segmentación de la placa neural para constituir neurómeras, y contribuyen al mesénquima de la cabeza. Desde la región occipital hasta la caudal, los somitómeros se organizan en somitas. El primer par de somitas aparece en la región occipital del embrión, cerca del día 20 del desarrollo. A partir de ahí surgen somitas nuevos en secuencia cráneo-caudal (Fig. 6-10) a una velocidad aproximada de tres pares por día hasta el final de la quinta semana, en que existen de 42 a 44 pares. Existen cuatro pares occipitales, ocho cervicales, 12 torácicos, cinco lumbares, cinco sacros, y entre 8 y 10 coccígeos. El primer par occipital y los últimos cinco a siete coccígeos desaparecen más adelante, en tanto el resto de los somitas constituye el esqueleto axial (v. el Cap. 10). Debido a que los somitas aparecen con una periodicidad específica, la edad de un embrión puede calcularse en forma precisa.

Regulación molecular de la formación de somitas

La formación de los somitas segmentados a partir del mesodermo (paraxial) presomítico no segmentado depende del reloj de segmentación que establece mediante la expresión cíclica de ciertos genes. Entre los genes cíclicos se encuentran miembros de las vías de señalización de las proteínas NOTCH y WNT, que se expresan con un patrón oscilante en el mesodermo presomítico. De este modo, la proteína NOTCH se acumula en el mesodermo presomítico destinado a formar el siguiente somita, y luego disminuye al tiempo que ésta se establece. El incremento de NOTCH activa a otros genes de formación de patrones segmentarios, que establecen el somita. Los límites de cada somita están regulados por el ácido retinoico (AR) y una combinación de FGF8 y WNT3a. El AR se expresa en concentraciones altas en la región cranial y pierde concentración en dirección caudal, en tanto la combinación de las proteínas FGF8 y WNT3a tiene mayor concentración caudal y menor en la región craneal.

Esta expresión superpuesta de gradientes controla el reloj de la segmentación y la actividad de la vía de NOTCH.

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

DIFERENCIACIÓN DE LOS SOMITAS

Cuando los somitas se forman por vez primera, a partir del mesodermo presomítico, integran una esfera de células mesodérmicas (similares a fibroblastos). Estas células experimentan entonces un proceso de epitelización y adoptan una configuración en “dona” en torno a un lumen pequeño. Al inicio de la cuarta semana las células en las paredes ventral y medial del somita pierden sus características epiteliales, vuelven a adquirir cualidades mesenquimatosas (similares a fibroblastos) y cambian de posición para circundar el tubo neural y la notocorda. De manera colectiva estas células constituyen el esclerotoma, que se diferenciará en vértebras y costillas. Las células en los bordes dorsomedial y ventrolateral de la región superior del somita forman a las precursoras de las células musculares, en tanto las células ubicadas entre los dos grupos dan origen al dermatoma.

Las células de los dos grupos de precursores musculares adquieren una vez más características mesenquimatosas y migran por debajo del dermatoma para crear el dermomiótoma. Además, células del borde ventrolateral migran hacia la capa parietal del mesodermo de la placa lateral para formar la mayor parte de la musculatura de la pared del cuerpo (músculos oblicuos externo e interno, y transversos del abdomen) y casi todos los músculos de las extremidades. Las células del dermomiótoma, por último, forman la dermis para la piel de la espalda y los músculos de la misma región, la pared del cuerpo (músculos intercostales) y algunos de las extremidades.

Cada miótoma y dermatoma conserva la inervación derivada de su segmento de origen, de manera independiente al sitio al que migren sus células. Así, cada somita forma su propio esclerotoma (el componente tendinoso, cartilaginoso y óseo), su propio miótoma (que provee el componente muscular segmentario) y su propio dermatoma, que integra la dermis de la espalda. Cada miótoma y dermatoma cuenta también con su propio componente nervioso segmentario.

REGULACIÓN MOLECULAR DE LA DIFERENCIACIÓN DE SOMITAS

Las señales para la diferenciación de los somitas provienen de las estructuras circundantes, entre ellas la notocorda, el tubo neural, la epidermis y el mesodermo de la placa lateral. Los productos proteicos secretados de los genes *Noggin* y *Sonic hedgehog* (SHH), sintetizados por la notocorda y el piso de la placa del tubo neural, inducen a la porción ventromedial del somita a convertirse en el esclerotoma. Una vez inducidas, las células del esclerotoma expresan el factor de transcripción PAX1, que desencadena la cascada de genes formadores de cartílago y hueso para la integración vertebral. La expresión de PAX3, regulada por las proteínas WNT del tubo neural dorsal, marca la región del dermomiótoma del somita. Las proteínas WNT del tubo neural dorsal también tienen como blanco la porción dorsomedial del somita, a la que inducen para iniciar la expresión del gen específico del músculo MYF5 y para generar los precursores del músculo primaxial.

La interacción de la proteína inhibidora BMP4 (y quizá FGF) del mesodermo de la placa lateral y los productos activadores WNT de la epidermis controlan a la porción dorsolateral del somita para expresar otro gen específico del músculo, MYOD, y formar a los precursores de los músculos primaxiales y abaxiales. La porción media del epitelio dorsal del somita es inducida por la neurotrofina 3 (NT-3), secretada por la región dorsal del tubo neural, para formar la dermis.

MESODERMO INTERMEDIO

El mesodermo intermedio, que conecta temporalmente al mesodermo paraxial con la placa lateral, se diferencia en las estructuras urogenitales. En las regiones cervical y torácica superior da origen a cúmulos de células segmentarias (los futuros nefrotomas), mientras que en sentido caudal forma una masa no segmentada de tejido, el cordón nefrógeno. Las unidades excretoras del sistema urinario y las gónadas se originan de este mesodermo intermedio, que muestra segmentación sólo en algunas regiones.

MESODERMO DE LA PLACA LATERAL

El mesodermo de la placa lateral se divide en capas parietal (somática) y visceral (esplácnica) que revisten la cavidad intraembrionaria y rodean los órganos, respectivamente. El mesodermo de la capa parietal, en unión con el ectodermo suprayacente, crea los pliegues de la pared lateral del cuerpo. Estos pliegues junto con los de la cabeza (cefálicos) y los de la cola (caudales) cierran la pared ventral del cuerpo. La capa parietal del mesodermo de la placa lateral forma entonces la dermis de la piel de la pared del cuerpo y las extremidades, los huesos y el tejido conectivo de las extremidades, así como el esternón. Además, las células precursoras del esclerotoma y del músculo migran hacia el 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 del cuerpo. La capa visceral del mesodermo de la placa lateral junto con el endodermo embrionario integra la pared del tubo intestinal. Las células mesodérmicas de la capa parietal que rodea la cavidad extraembrionaria forman membranas delgadas, las membranas mesoteliales o membranas serosas, que cubrirán las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica, y secretarán líquido seroso.

Las células mesodérmicas de la capa visceral dan origen a una membrana serosa delgada en torno a cada órgano.

SANGRE Y VASOS SANGUÍNEOS

Las células hemáticas y los vasos sanguíneos también se originan a partir del mesodermo. Los vasos sanguíneos se forman mediante dos mecanismos: vasculogénesis, en que los vasos surgen a partir de islotes sanguíneos y angiogénesis, que implica la gemación a partir de vasos ya existentes. Los primeros islotes sanguíneos aparecen en el mesodermo rodeando la pared del saco vitelino a las 3 semanas de desarrollo, y poco después en el mesodermo de la placa lateral y otras regiones. Estos islotes derivan de células mesodérmicas que son inducidas para producir hemangioblastos, un precursor común en la formación de vasos sanguíneos y células hemáticas.

Si bien las primeras células hemáticas se originan en islotes sanguíneos en la pared del saco vitelino, esta población es transitoria. Las células troncales hematopoyéticas definitivas derivan del mesodermo que circunda la aorta en un sitio cercano al riñón mesonéfrico en desarrollo y que se denomina región aortogonadomesonéfrica. Estas células colonizan el hígado, que se convierte en el órgano hematopoyético principal del embrión y el feto desde cerca del segundo hasta el séptimo mes del desarrollo. Las células troncales provenientes del hígado colonizan la médula ósea, el tejido hematopoyético definitivo, durante el séptimo mes de la gestación; a partir de entonces, el hígado pierde su función hematopoyética.

REGULACIÓN MOLECULAR DE LA FORMACIÓN DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

El FGF2 induce el desarrollo de los islotes sanguíneos a partir de células competentes del mesodermo que dan origen a los hemangioblastos. Estos últimos son estimulados por el factor de crecimiento endotelial vascular (vascular endothelial growth factor, VEGF), secretado por células mesodérmicas circundantes, para dar origen a hematocitos y vasos sanguíneos. La señal para la expresión del VEGF pudiera implicar a HOXB5, que genera regulación positiva del receptor FLK1 del VEGF. Los hemangioblastos ubicados en el centro de los islotes sanguíneos producen células troncales hematopoyéticas, las precursoras de todas las células de la sangre, en tanto los hemangioblastos periféricos se diferencian en angioblastos, precursores de los vasos sanguíneos.

Estos angioblastos proliferan y de manera eventual son inducidos por el VEGF, que secretan las células del mesodermo circundante, para dar origen a células endoteliales. Ese mismo factor regula luego la coalescencia de las células endoteliales para constituir los primeros vasos sanguíneos primitivos. Una vez que el proceso de vasculogénesis establece un lecho vascular primario, que incluye a la aorta dorsal y las venas cardinales, se generan vasos adicionales mediante angiogénesis, es decir, por gemación de vasos nuevos. Este proceso también es mediado por el VEGF, que estimula la proliferación de células endoteliales en los puntos en que deben brotar vasos nuevos. La maduración y el modelado de la vasculatura están regulados por otros factores de crecimiento, entre ellos el factor de crecimiento derivado de plaquetas (platelet-derived growth factor, PDGF) y el TGF- β , hasta que se establece el patrón del adulto.

La determinación de arterias, venas y sistema linfático ocurre poco después de la inducción de los angioblastos. SSH secretada por la notocorda induce al mesénquima circundante a expresar VEGF. A su vez, la expresión de éste induce la vía de NOTCH (una vía de receptores transmembrana) que determina el desarrollo de las arterias por medio de la expresión del gen de la efrina B2 (EFNB2; las efrinas son ligandos que se unen a los receptores de efrinas [Eph] en una vía que incluye la señalización mediada por cinasas de tirosina). Además de determinar las arterias, la expresión del EFNB2 su-prime el destino de las células venosas. La señalización por la vía de NOTCH también ejerce regulación positiva sobre la expresión de EPHB4, un gen específico de las venas, pero se desconoce el modo en que este gen con otros determinan el desarrollo venoso. Por otra parte, PROX1, un factor de transcripción que contiene un homeodominio, parece ser el gen maestro en la diferenciación de los vasos linfáticos. El crecimiento de los vasos sigue patrones, no es aleatorio, y parece implicar la participación de factores guía similares a los utilizados por el sistema nervioso.

DERIVADOS DE LA CAPA GERMINAL ENDODÉRMICA

El tubo digestivo es el sistema orgánico principal derivado de la capa germinal endodérmica. Esta capa germinal cubre la superficie ventral del embrión y constituye el techo del saco vitelino.

Sin embargo, con el desarrollo y crecimiento de las vesículas cerebrales el disco embrionario empieza a sobresalir hacia la cavidad amniótica. En ese momento la elongación del tubo neural lleva al embrión a flexionarse para adoptar la posición fetal, al tiempo que las regiones (pliegues) cefálica y caudal se desplazan en dirección ventral. De manera simultánea se forman los dos pliegues de la pared lateral del cuerpo, que de igual modo se movilizan en esa dirección para cerrar la pared ventral del cuerpo. Al tiempo que los pliegues de la cabeza, la cola y los dos laterales avanzan en dirección ventral llevan consigo al amnios, de modo tal que el embrión queda ubicado dentro de la cavidad amniótica. La pared ventral del cuerpo se cierra por completo, excepto en la región umbilical, sitio en que permanecen unidos el pedículo de fijación y el saco vitelino.

La consecuencia de la falta de cierre de los pliegues laterales del cuerpo son los defectos de la pared ventral del cuerpo. Producto del crecimiento cefalocaudal y del cierre de los pliegues de la pared lateral del cuerpo, una porción cada vez mayor de la capa germinal endodérmica se incorpora al cuerpo del embrión para conformar el tubo intestinal. Éste se divide en tres regiones: intestino anterior, intestino medio e intestino posterior. El intestino medio se comunica con el saco vitelino mediante un pedículo grueso llamado conducto (del saco) vitelino.

Al inicio su conducto es amplio, pero al continuar el crecimiento del embrión se vuelve estrecho y mucho más largo. En su extremo cefálico, el intestino anterior está limitado temporalmente por una membrana ectoendodérmica denominada membrana orofaríngea. Esta membrana separa al estomodeo, la cavidad bucal primitiva derivada del ectodermo, de la faringe, una parte del intestino anterior que se forma a partir del endodermo. Durante la cuarta semana la membrana orofaríngea se rompe, con lo que queda establecida la comunicación entre la cavidad bucal y el intestino primitivo.

El intestino posterior también termina de manera temporal en una membrana ectoendodérmica, la membrana cloacal. Esta membrana separa la parte superior del conducto anal, que deriva del endodermo, y su porción inferior, llamada proctodeo, que se forma a partir de una invaginación cubierta por endodermo. La membrana se rompe durante 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, en el que forma la cloaca. La región distal del alantoides permanece en el pedículo de fijación. Para la quinta semana, el conducto del saco vitelino, el alantoides y los vasos umbilicales quedan limitados a la región umbilical. La función del saco vitelino es incierta.

Pudiera actuar como órgano de la nutrición durante las fases más tempranas del desarrollo, antes de la formación de los vasos sanguíneos. También aporta algunas de las primeras células de la sangre, no obstante esta función es fugaz.

Una de sus funciones principales es albergar a las células germinales que residen en su pared posterior y más tarde migran hacia las gónadas para formar a los precursores de óvulos y espermatozoides. De este modo, la capa germinal endodérmica genera al inicio el revestimiento epitelial del intestino primitivo y las porciones intraembrionarias del alantoides y del conducto vitelino.

Al proseguir el desarrollo el endodermo da origen a las estructuras siguientes:

Cubierta epitelial del aparato respiratorio, Parénquima de las glándulas tiroides y paratiroides, hígado y páncreas, Estroma reticular de las amígdalas y el timo Revestimiento epitelial de la vejiga urinaria y la uretra. Revestimiento epitelial de la cavidad timpánica y el conducto auditivo.

NOVENA SEMANA AL NACIMIENTO, DESARROLLO FETAL

DESARROLLO DEL FETO

El periodo desde el inicio de la novena semana hasta el nacimiento se conoce como periodo fetal. Se caracteriza por la maduración de los tejidos y los órganos, y el crecimiento rápido del cuerpo. La longitud del feto suele indicarse como longitud cefalocaudal (LCC; “altura sentado”) o como longitud vértice talón (LVT), la medida desde el vértice del cráneo hasta el talón (“altura de pie”). Estas medidas, que se expresan en centímetros, se correlacionan con la edad del feto en semanas o meses. El crecimiento en longitud es en particular intenso durante el tercero, cuarto y quinto meses, en tanto el incremento de peso es más notorio durante los últimos dos meses de la gestación. En general, se considera que la gestación dura 280 días, esto es, 40 semanas a partir del día de inicio del último periodo menstrual normal (fecha de última regla, FUR) o, con más precisión, 266 días o 38 semanas después de la fecundación. Para el propósito de la discusión siguiente, la edad se calcula a partir del momento de la fecundación y se expresa en semanas o meses de calendario.

CAMBIOS MENSUALES

Uno de los cambios más llamativos que ocurre durante la vida fetal es la disminución relativa de la velocidad del crecimiento de la cabeza en comparación con el resto del cuerpo. Al inicio del tercer mes, alrededor de la mitad de la LCC corresponde a la cabeza. Al inicio del quinto mes el tamaño de la cabeza corresponde a cerca de una tercera parte de la LVT, y al momento del nacimiento se aproxima a una cuarta parte de la LVT. Así, con el paso del tiempo el crecimiento del cuerpo se acelera pero el de la cabeza se enlentece. Durante el tercer mes (semanas 9 a 12) la cara adquiere un aspecto más humano. Los ojos, que al inicio se orientan en dirección lateral, se desplazan hacia la región ventral de la cara, y los pabellones auriculares comienzan a acercarse a su posición definitiva a ambos lados de la cabeza. Las extremidades alcanzan su longitud proporcional respecto del resto del cuerpo, si bien las extremidades inferiores aún son un poco más cortas y tienen un desarrollo un tanto menor que las extremidades superiores.

Se identifican centros de osificación primarios en los huesos largos y el cráneo a la semana 12. De igual modo, en esta misma semana se desarrollan los genitales externos, a tal grado que puede determinarse el sexo del feto mediante exploración externa (ultrasonido). Durante la sexta semana las asas intestinales se hernian hacia el cordón umbilical y lo distienden, pero a la semana 12 ya han retornado a la cavidad abdominal. Al final del tercer mes puede provocarse una actividad refleja en fetos abortados, lo que revela actividad muscular. Durante los meses cuarto y quinto (semanas 16 a 20) el feto se elonga con rapidez, y al final de la primera mitad de la vida intrauterina la LCC es de alrededor de 15 cm, casi la mitad de la longitud total del neonato.

El peso del feto se incrementa poco durante este periodo, y al final del quinto mes es aún inferior a 500 g. El feto está cubierto por un vello fino, denominado lanugo; las cejas y el pelo de la cabeza también son visibles. Durante el quinto mes la madre puede percibir los movimientos del feto.

Durante la segunda mitad de la vida intrauterina el peso aumenta en grado considerable, en particular durante los últimos 2.5 meses, cuando se gana alrededor de 50% del peso del recién nacido a término (alrededor de 3 200 g). Durante el sexto mes la piel del feto tiene una tonalidad rojiza y un aspecto arrugado debido a la carencia de tejido conectivo subyacente.

Un feto que nace en forma temprana durante el sexto mes tiene gran dificultad para sobrevivir. Si bien varios sistemas orgánicos pueden funcionar, el sistema respiratorio y el sistema nervioso central no se han diferenciado lo suficiente, y la coordinación entre los dos sistemas no está aún bien establecida. Entre los 6.5 y los 7 meses el feto tiene una LCC aproximada de 25 cm y pesa cerca de 1 100 g. Si nace en ese momento, el recién nacido tiene una probabilidad de 90% de sobrevivir. Algunos de los eventos del desarrollo que ocurren durante los primeros 7 meses se indican en el.

HORIZONTES DE DESARROLLO DURANTE LA VIDA FETAL

Evento	Edad (semanas)
Aparición de las papilas gustativas	7
Deglución	10
Movimientos respiratorios	14-16
Movimientos de succión	24
Percepción de algunos sonidos	24-26
Ojos sensibles a la luz	82

Durante los últimos 2 meses el feto desarrolla sus contornos redondeados como consecuencia del depósito de grasa subcutánea. Al final de la vida intrauterina la piel está cubierta por una sustancia lipídica blanquecina (vérnix caseosa) compuesta por productos de secreción de las glándulas sebáceas.

Al final del noveno mes el cráneo alcanza la circunferencia mayor entre todas las partes del cuerpo, un hecho importante en relación con su paso por el canal del parto. Al momento del nacimiento el peso de un neonato normal es de 3 000 a 3 400 g, su LCC es de alrededor de 36 cm y su LVT se aproxima a 50 cm. Sus características sexuales están bien definidas y los testículos deben estar dentro de las bolsas escrotales.

FECHA PROBABLE DEL PARTO

La fecha probable del parto corresponde con mayor precisión a 266 días, o 38 semanas, tras la fecundación. El ovocito suele ser fecundado en el transcurso de 12 h de la ovulación; sin embargo, los espermatozoides depositados en el aparato reproductor hasta 6 días antes de la ovulación pueden sobrevivir para fecundar a los ovocitos. De este modo, la mayor parte de las concepciones ocurre cuando el coito tiene lugar en un periodo de 6 días antes de la ovulación. Una mujer embarazada suele consultar a su obstetra cuando no presenta dos sangrados menstruales sucesivos.

En ese momento el recuerdo del coito suele ser vago, y puede comprenderse con facilidad que resulte difícil determinar el día de la fecundación. El obstetra calcula la fecha probable de parto agregando 280 días o 40 semanas al primer día de la FUR. En mujeres con ciclos menstruales regulares de 28 días este método es bastante preciso, pero cuando los ciclos son irregulares puede incurrirse en cálculos erróneos sustanciales. Una dificultad adicional se presenta cuando la mujer presenta sangrado alrededor de 14 días tras la fecundación, como consecuencia de la actividad erosiva del blastocisto durante la implantación. Por ende, no siempre es fácil determinar el día del parto.

La mayor parte de los fetos nace en el transcurso de 10 a 14 días de la fecha probable de parto. Si nacen antes de la semana 38 se les considera prematuros; si nacen después de la semana 42 se les considera posmaduros. En ocasiones es necesario calcular la edad de un embrión o un feto pequeño. Mediante la combinación de los datos de la FUR con la longitud, el peso y otras características morfológicas del feto típicas de un mes específico del desarrollo, puede hacerse un cálculo razonable de la edad del feto.

Un instrumento valioso para hacer este cálculo es el ultrasonido, que puede aportar una medición precisa (con diferencia de 1 a 2 días) de la LCC durante las semanas 7 a 14. Las mediciones de uso común durante las semanas 16 a 30 son el diámetro biparietal, la circunferencia cefálica y la abdominal, y la longitud del fémur.

El cálculo preciso del tamaño y la edad del feto es importante para el control del embarazo, en particular si la madre tiene una pelvis pequeña o el producto tiene un defecto congénito.

MEMBRANAS FETALES Y PLACENTA

La placenta es el órgano que facilita el intercambio de nutrientes y gases entre los compartimientos materno y fetal. Al tiempo que inicia la novena semana del desarrollo se incrementan las demandas fetales de nutrientes y otros factores, lo que induce cambios importantes en la placenta. El más importante entre estos es el incremento del área de superficie entre los componentes maternos y fetales para facilitar el intercambio. La disposición de las membranas fetales también se modifica al tiempo que aumenta la producción de líquido amniótico.

Cambios en el trofoblasto El componente fetal de la placenta deriva del trofoblasto y del mesodermo extraembrionario (corion); el componente materno deriva del endometrio

uterino. Al inicio del segundo mes el trofoblasto se caracteriza por un gran número de vellosidades secundarias y terciarias, que determinan su aspecto radial. Las vellosidades de anclaje se extienden desde el mesodermo de la placa coriónica hasta la cápsula citotrofoblástica. La superficie de las vellosidades está formada por el sincitio, que se localiza sobre una capa de células citotrofoblásticas, que a su vez cubren un núcleo de mesodermo vascularizado. El sistema capilar que se desarrolla en el núcleo de los troncos de la vellosidad entran pronto en contacto con los capilares de la placa coriónica y el pedículo de fijación, lo que da origen al sistema vascular extreembrionario.

La sangre materna llega a la placenta por las arterias espirales del útero. La erosión de estos vasos sanguíneos maternos para liberar la sangre hacia los espacios intervellosos se logra mediante la invasión endovascular de las células citotrofoblásticas. Estas células, liberadas de los extremos de las vellosidades de anclaje, invaden los extremos terminales de las arterias espirales, donde sustituyen a las células del endotelio materno en las paredes de los vasos sanguíneos, creando vasos híbridos que contienen células tanto fetales como maternas. Para llevar a cabo este proceso, las células del citotrofoblasto sufren una transición epitelioendotelial. La invasión de las arterias espirales, por las células del citotrofoblasto, transforma a estos vasos de pequeño calibre y con resistencia elevada en estructuras de mayor diámetro y resistencia baja, que pueden aportar mayores cantidades de sangre materna a los espacios intervellosos. En los meses siguientes se desarrollan a partir de las vellosidades troncales extensiones pequeñas numerosas y se extienden a manera de vellosidades libres hacia los espacios lacunares o intervellosos circundantes. Al inicio estas vellosidades libres recién formadas son primitivas, pero para el inicio del cuarto mes desaparecen las células del citotrofoblasto y algunas del tejido conectivo. El sincitio y la pared endotelial de los vasos sanguíneos son entonces las únicas capas que separan a las circulaciones materna y fetal. A menudo el sincitio se adelgaza en gran medida, y trozos grandes que contienen varios núcleos pueden desprenderse dentro de las lagunas de sangre intervellosas. Estos trozos, conocidos como nudos sincitiales, ingresan a la circulación materna y suelen degradarse sin generar síntomas. La desaparición de células citotrofoblásticas avanza de las vellosidades más pequeñas a las de mayor tamaño, y si bien siempre persisten algunas en las vellosidades grandes que no participan en el intercambio entre las dos circulaciones.

ANEXOS EMBRIONARIOS

MEMBRANAS FETALES Y PLACENTA

La placenta es el órgano que facilita el intercambio de nutrientes y gases entre los compartimientos materno y fetal. Al tiempo que inicia la novena semana del desarrollo se incrementan las demandas fetales de nutrientes y otros factores, lo que induce cambios importantes en la placenta. El más importante entre estos es el incremento del área de superficie entre los componentes maternos y fetales para facilitar el intercambio. La disposición de las membranas fetales también se modifica al tiempo que aumenta la producción de líquido amniótico.

CAMBIOS EN EL TROFOBLASTO

El componente fetal de la placenta deriva del trofoblasto y del mesodermo extraembrionario (corion); el componente materno deriva del endometrio uterino. Al inicio del segundo mes el trofoblasto se caracteriza por un gran número de vellosidades secundarias y terciarias, que determinan su aspecto radial. Las vellosidades de anclaje se extienden desde el mesodermo de la placa coriónica hasta la cápsula citotrofoblástica. La superficie de las vellosidades está formada por el sincitio, que se localiza sobre una capa de células citotrofoblásticas, que a su vez cubren un núcleo de mesodermo vascularizado. El sistema capilar que se desarrolla en el núcleo de los troncos de la vellosidad entran pronto en contacto con los capilares de la placa coriónica y el pedículo de fijación, lo que da origen al sistema vascular extraembrionario.

La sangre materna llega a la placenta por las arterias espirales del útero. La erosión de estos vasos sanguíneos maternos para liberar la sangre hacia los espacios intervellosos se logra mediante la invasión endovascular de las células citotrofoblásticas. Estas células, liberadas de los extremos de las vellosidades de anclaje, invaden los extremos terminales de las arterias espirales, donde sustituyen a las células del endotelio materno en las paredes de los vasos sanguíneos, creando vasos híbridos que contienen células tanto fetales como maternas.

Para llevar a cabo este proceso, las células del citotrofoblasto sufren una transición epitelioendotelial. La invasión de las arterias espirales, por las células del citotrofoblasto, transforma a estos vasos de pequeño calibre y con resistencia elevada en estructuras de mayor diámetro y resistencia baja, que pueden aportar mayores cantidades de sangre materna a los espacios intervillosos. En los meses siguientes se desarrollan a partir de las vellosidades troncales extensiones pequeñas numerosas y se extienden a manera de vellosidades libres hacia los espacios lacunares o intervillosos circundantes. Al inicio estas vellosidades libres recién formadas son primitivas, pero para el inicio del cuarto mes desaparecen las células del citotrofoblasto y algunas del tejido conectivo.

El sincitio y la pared endotelial de los vasos sanguíneos son entonces las únicas capas que separan a las circulaciones materna y fetal. A menudo el sincitio se adelgaza en gran medida, y trozos grandes que contienen varios núcleos pueden desprenderse dentro de las lagunas de sangre intervillosas. Estos trozos, conocidos como nudos sincitiales, ingresan a la circulación materna y suelen degradarse sin generar síntomas. La desaparición de células citotrofoblásticas avanza de las vellosidades más pequeñas a las de mayor tamaño, y si bien siempre persisten algunas en las vellosidades grandes que no participan en el intercambio entre las dos circulaciones.

CORION FRONDOSO Y DECIDUA BASAL

En las primeras semanas del desarrollo las vellosidades cubren toda la superficie del corion. Al tiempo que la gestación avanza las vellosidades en el polo embrionario siguen creciendo y se extienden, dando origen al corion frondoso (corion arbóreo). Las vellosidades en el polo abembrionario se degeneran y para el tercer mes este lado del corion, conocido ahora como corion liso, es liso. La diferencia entre los polos embrionario y el abembrionario del corion también se ve reflejada en la estructura de la decidua, la capa funcional del endometrio, que se expulsa durante el parto. La decidua ubicada sobre el corion frondoso, llamada decidua basal, está integrada por una capa compacta de células grandes, las células deciduales, que contienen grandes cantidades de lípidos y glucógeno. Esta capa, la placa decidual, mantiene una unión estrecha con el corion.

La capa de decidual ubicada sobre el polo abembrionario es la decidua capsular. Con el crecimiento de la vesícula coriónica esta capa se distiende y degenera. De manera subsecuente el corion leve entra en contacto con la pared uterina (decidua parietal) en el lado opuesto del útero y ambos se fusionan, con lo que se oblitera la cavidad uterina. De ahí que la única porción del corion que participa en el proceso de intercambio sea el corion frondoso que, junto con la decidua basal, constituye la placenta. De manera similar, la fusión del amnios y el corion para formar la membrana amniocoriónica oblitera la cavidad coriónica. Es esta membrana la que se rompe durante el trabajo de parto (rotura de la fuente).

ESTRUCTURA DE LA PLACENTA

Al inicio del cuarto mes (final de la semana 12) la placenta tiene dos componentes: (1) una porción fetal, formada por el corion frondoso, y (2) una porción materna, formada por la decidua basal. En el lado fetal la placenta está limitada por la placa coriónica; en el lado materno está limitada por la decidua basal, de la que la placa decidual tiene una incorporación más íntima a la placenta. En la zona de unión, células del trofoblasto y deciduales se entremezclan. Esta zona, que se caracteriza por células deciduales y sincitiales gigantes, es rica en material extracelular amorfo. Para este momento la mayor parte de las células del citotrofoblasto se ha degenerado. Entre la placa coriónica y la decidual se ubican los espacios intervillosos, que están ocupados por sangre materna. Derivan de las lagunas del sincitiotrofoblasto y están cubiertos por sincitio de origen fetal. Las vellosidades arbóreas crecen hacia el interior de las lagunas hemáticas intervillosas. Durante el cuarto y quinto meses la decidua forma varios tabiques deciduales, que se proyectan hacia el interior de los espacios intervillosos, pero no alcanzan la placa coriónica. Estos tabiques tienen un núcleo de tejido materno, pero su superficie está cubierta por una capa de células sincitiales, de tal modo que siempre existe una capa de estas células que separa la sangre materna en las lagunas intervillosas del tejido fetal de las vellosidades. Como consecuencia de la formación de estos tabiques, la placenta queda dividida en varios compartimientos o cotiledones. Debido a que los tabiques de la decidua no alcanzan la placa coriónica se mantiene el contacto entre los espacios intervillosos en los distintos cotiledones.

Como consecuencia del crecimiento continuo del feto y la expansión del útero, la placenta también crece. El aumento de su área de superficie casi es paralelo al del útero en expansión, y durante el embarazo cubre alrededor de 15 a 30% de la superficie interna del útero. El incremento del grosor de la placenta es producto de la arborización de las vellosidades existentes y no se debe a una penetración adicional de la estructura en los tejidos maternos.

PLACENTA A TÉRMINO

Al término, la placenta tiene configuración discoide y un diámetro de 15 a 25 cm, con cerca de 3 cm de grosor, y pesa entre 500 y 600 g. Tras el parto se desprende de la pared uterina y, alrededor de 30 min después del nacimiento del feto es expulsada de la cavidad uterina junto con las membranas fetales (alumbramiento). Cuando se observa la cara materna de la placenta pueden reconocerse con claridad entre 15 y 20 regiones ligeramente abultadas, los cotiledones, cubiertos por una capa delgada de decidua basal. Entre los cotiledones existen surcos formados por los tabiques deciduales. La cara fetal de la placenta está cubierta en su totalidad por la placa coriónica. Varias arterias y venas de gran calibre, los vasos coriónicos, convergen hacia el cordón umbilical. El corion, a su vez, está cubierto por el amnios. El sitio de fijación del cordón umbilical suele ser excéntrico y en ocasiones incluso marginal. Sin embargo, con poca frecuencia se inserta en las membranas coriónicas fuera de la placenta (inserción velamentosa).

CIRCULACIÓN PLACENTARIA

La sangre materna llega a los cotiledones por 80 a 100 arterias espirales que perforan la placa decidual e ingresan a los espacios intervellosos a intervalos más o menos regulares. La presión en estas arterias impulsa la sangre hasta sitios profundos de los espacios intervellosos y baña a las numerosas vellosidades pequeñas del árbol veloso con sangre oxigenada. Al tiempo que la presión disminuye, la sangre vuelve a fluir de la placa coriónica hacia la decidua, sitio en que ingresa a las venas endometriales. Así, la sangre de las lagunas intervellosas regresa a la circulación materna por las venas endometriales.

En conjunto, los espacios intervillosos de una placenta madura alojan alrededor de 150 mL de sangre, que se recambia alrededor de tres o cuatro veces por minuto. Esta sangre se desplaza siguiendo las vellosidades coriónicas, que tienen un área de superficie de 4 a 14 m². A pesar de esto, el intercambio placentario no tiene lugar en todas las vellosidades, sino sólo en aquellas cuyos vasos sanguíneos fetales están en contacto íntimo con la membrana sincitial que los cubre. En estas vellosidades el sincitio a menudo tiene un borde en cepillo constituido por microvellosidades numerosas, que incrementan en gran medida el área de superficie y, en consecuencia, la velocidad de intercambio entre la circulación materna y la fetal. La membrana placentaria, que separa la sangre materna de la fetal, al inicio está compuesta por cuatro capas:

- (1) la cubierta endotelial de los vasos sanguíneos fetales
- (2) el tejido conectivo en el núcleo de la vellosidad
- (3) la capa citotrofoblástica
- (4) el sincitio

A partir del cuarto mes la membrana placentaria se adelgaza debido a que la cubierta endotelial de los vasos entra en contacto íntimo con la membrana sincitial, lo que eleva en gran medida la velocidad de intercambio. En ocasiones denominada barrera placentaria, la membrana placentaria no es una barrera verdadera, ya que muchas sustancias la atraviesan con libertad. Puesto que la sangre materna en los espacios intervillosos está separada de la sangre fetal por un derivado coriónico, la placenta humana se considera de tipo hemocorial. Normalmente, no existe mezcla de la sangre materna con la fetal. Sin embargo, cifras bajas de células hemáticas fetales en ocasiones escapan por defectos microscópicos de la membrana placentaria.

Función placentaria

Las funciones principales de la placenta son

- (1) intercambio de productos metabólicos y gases entre el torrente sanguíneo de la madre y el feto
- (2) producción de hormonas.

Intercambio de gases

El intercambio de gases—como oxígeno, dióxido de carbono y monóxido de carbono—se logra mediante difusión simple. Al término, el feto extrae entre 20 y 30 mL de oxígeno por minuto a partir de la circulación materna, e incluso una interrupción breve de la provisión de oxígeno resulta letal para el feto. El flujo de sangre placentaria es fundamental para la provisión de oxígeno, toda vez que la cantidad de oxígeno que llega al feto depende de su aporte, no de su difusión.

Intercambio de nutrientes y electrolitos.

El intercambio de nutrientes y electrolitos, como aminoácidos, ácidos grasos libres, carbohidratos y vitaminas, es rápido y se incrementa al tiempo que avanza el embarazo.

Transferencia de anticuerpos maternos

La competencia inmunológica comienza a desarrollarse en una fase tardía del primer trimestre, momento en que el feto sintetiza todos los componentes del complemento. Las inmunoglobulinas corresponden casi en su totalidad a inmunoglobulina G (IgG) materna, que comienza a transferirse de la madre al feto alrededor de las 14 semanas. De este modo, el feto adquiere inmunidad pasiva contra distintas enfermedades infecciosas. Los neonatos comienzan a sintetizar su propia IgG, pero no alcanzan las concentraciones del adulto sino hasta los 3 años de edad.

Producción de hormonas

Al final del cuarto mes la placenta sintetiza progesterona en cantidades suficientes para mantener el embarazo si el cuerpo lúteo es eliminado o no funciona en forma apropiada. Con toda probabilidad, las hormonas se sintetizan en el sincitiotrofoblasto. Además de progesterona, la placenta produce cantidades crecientes de hormonas estrogénicas, entre las que predomina el estriol, hasta justo antes del final del embarazo, en que se alcanza el nivel máximo. Estos niveles altos de estrógenos estimulan el crecimiento uterino y el desarrollo de las glándulas mamarias.

Durante los primeros 2 meses del embarazo el sincitiotrofoblasto también produce gonadotropina coriónica humana (hCG), que mantiene al cuerpo lúteo. Esta hormona es excretada por la madre en la orina, y en las fases tempranas de la gestación su presencia se aprovecha como indicador del embarazo. Otra hormona que sintetiza la placenta es la somatomamotropina (antes denominada lactógeno placentario).

Es una sustancia similar a la hormona del crecimiento que da al feto prioridad para utilizar la glucosa de la sangre materna, y determina en la madre un estado de algún modo diabético. También promueve el desarrollo mamario para la producción láctea.

AMNIOS Y CORDÓN UMBILICAL

La línea oval que define el amnios al reflejarse sobre el ectodermo embrionario (unión amnioectodérmica) constituye el anillo umbilical primitivo. Al final de la quinta semana de desarrollo las estructuras siguientes pasan por el anillo: (1) el pedículo de fijación, que contiene el alantoides y los vasos sanguíneos umbilicales, que corresponden a dos arterias y una vena; (2) el pedículo vitelino (conducto vitelino), acompañado de los vasos sanguíneos vitelinos; y (3) el conducto que conecta la cavidad intraembrionaria con la extraembrionaria. El saco vitelino en sí ocupa un espacio en la cavidad coriónica, esto es, el ubicado entre el amnios y la placa coriónica. Durante el desarrollo posterior, la cavidad amniótica crece con rapidez a expensas de la cavidad coriónica, y el amnios comienza a envolver los pedículos conectores y del saco vitelino, adosándolos y dando origen al cordón umbilical primitivo. En su porción distal, el cordón contiene el pedículo del saco vitelino y los vasos sanguíneos umbilicales. En un sitio proximal aloja algunas asas intestinales y el remanente del alantoides. El saco vitelino, ubicado dentro de la cavidad coriónica, está conectado con el cordón umbilical mediante su pedículo. Al final del tercer mes el amnios se ha expandido de tal modo que entra en contacto con el corion y oblitera la cavidad coriónica. El saco vitelino suele contraerse entonces y se oblitera en forma gradual. Durante un periodo la cavidad abdominal es demasiado pequeña para las asas intestinales que se desarrollan con rapidez, y algunas de ellas son desplazadas hacia el espacio extraembrionario en el cordón umbilical. Estas asas intestinales expulsadas constituyen una hernia umbilical fisiológica.

Casi al final del tercer mes las asas son atraídas hacia el interior del embrión y la cavidad del cordón se oblitera. Cuando el alantoides y el conducto vitelino con sus vasos sanguíneos también se obliteran, lo único que se conserva en el cordón son los vasos sanguíneos umbilicales circundados por la gelatina de Wharton. Este tejido, rico en proteoglicanos, actúa como capa protectora para los vasos sanguíneos. Las paredes de las arterias son musculares y contienen muchas fibras elásticas, que contribuyen a la constricción y contracción rápida de los vasos sanguíneos umbilicales una vez que se pinza el cordón.

CAMBIOS PLACENTARIOS AL FINAL DEL EMBARAZO

Al final de la gestación varios cambios en la placenta pueden revelar una disminución del intercambio entre las dos circulaciones. Entre estos cambios están (1) un incremento del tejido fibroso en el núcleo de la vellosidad, (2) el engrosamiento de las membranas basales de los capilares fetales, (3) cambios obliterantes en los capilares de las vellosidades y (4) depósito de material fibrinoide sobre la superficie de las vellosidades en la zona de unión y en la placa coriónica. La formación excesiva de material fibrinoide a menudo induce el infarto de alguna laguna intervellosa o incluso de todo un cotiledón. El cotiledón adquiere entonces un aspecto blanquecino.

LÍQUIDO AMNIÓTICO

La cavidad amniótica está ocupada por líquido claro acuoso que es producido en parte por las células amnióticas, pero deriva ante todo de la sangre materna. La cantidad de líquido se incrementa desde cerca de 30 mL a las 10 semanas de gestación hasta 450 mL a las 20 semanas, y 800 a 1000 mL a las 37 semanas. Durante los primeros meses del embarazo el embrión está suspendido por el cordón umbilical dentro de este líquido, que actúa como una almohadilla protectora. El líquido (1) amortigua los movimientos bruscos, (2) impide la adhesión del embrión al amnios y (3) permite los movimientos fetales. El líquido amniótico es sustituido cada 3 h. Desde el inicio del quinto mes el feto deglute su propio líquido amniótico, y se calcula que bebe alrededor de 400 mL al día, cerca de la mitad del volumen total. A partir del quinto mes la orina del feto se mezcla a diario con el líquido amniótico, si bien es en mayor medida agua debido a que la placenta actúa como órgano de intercambio para los desechos metabólicos. Durante el parto la membrana amniocoriónica forma una cuña hidrostática, que ayuda a dilatar el conducto cervical.

DESARROLLO DE CABEZA Y CUELLO

El mesénquima para la formación de la región de la cabeza deriva del mesodermo paraxial y de la placa lateral, la cresta neural y regiones engrosadas de ectodermo conocidas como placodas ectodérmicas. El mesodermo paraxial (somitas y somitómeros) forma gran parte de los componentes membranosos y cartilagosos del neurocráneo (cráneo), todos los músculos voluntarios de la región craneofacial, la dermis y los tejidos conectivos de la región dorsal de la cabeza, así como las meninges caudales al prosencéfalo. El mesodermo de la placa lateral constituye algunos cartílagos laríngeos (aritenoides y cricoides) y el tejido conectivo en esta región. Las células de la cresta neural se originan del neuroectodermo de la región del prosencéfalo, del mesencéfalo y del rombencéfalo, y migran en dirección ventral hacia el interior de los arcos faríngeos, y rostral en torno al prosencéfalo y la copa óptica para ingresar a la región facial. En estos sitios constituyen todo el viscerocráneo (cara) y partes de las regiones membranosas y cartilagosas del neurocráneo (cráneo). También constituyen el resto de los tejidos de estas regiones, entre ellos cartílago, hueso, dentina, tendones, dermis, piamadre y aracnoides, neuronas sensitivas y tejido conectivo glandular. Las células de las placodas ectodérmicas (placodas epifaríngeas), junto con la cresta neural, forman las neuronas de los ganglios craneales sensitivos V, VII, IX y X.

La característica más peculiar del desarrollo de la cabeza y el cuello es la presencia de los arcos faríngeos (el concepto anterior que se utilizaba para denominar estas estructuras era arcos branquiales, ya que de algún modo se asemejan a las branquias de un pez). Estos arcos aparecen durante la cuarta y la quinta semanas del desarrollo y contribuyen al aspecto externo característico del embrión. Al inicio están constituidos por acúmulos o segmentos de tejido mesenquimatoso separados por fisuras profundas conocidas como hendiduras faríngeas. De manera simultánea, con el desarrollo de los arcos y las hendiduras, aparecen las bolsas faríngeas a lo largo de las paredes laterales de la faringe, la porción más craneal del intestino anterior. Las bolsas penetran al mesénquima circundante pero no se abren hacia las hendiduras externas.

De este modo, si bien el desarrollo de los arcos, las hendiduras y las bolsas faríngeas guarda similitud con la formación de las branquias de los peces y los anfibios, en el embrión humano nunca se forman branquias verdaderas. Así, para el embrión humano se ha adoptado el calificativo faríngeos (arcos, hendiduras y bolsas).

Los arcos faríngeos no solo contribuyen a la formación del cuello, sino desempeñan también un papel importante en la formación de la cara. Al final de la cuarta semana, el centro de la cara está formado por el estomodeo y rodeado por el primer par de arcos faríngeos. Cuando el embrión tiene 42 días de vida pueden reconocerse cinco procesos o prominencias mesenquimatosas: dos prominencias mandibulares (a partir del primer arco faríngeo) en posición caudal al estomodeo; dos prominencias maxilares (porción dorsal del primer arco faríngeo) en posición lateral al estomodeo y una prominencia frontonasal que corresponde a una elevación redondeada en posición craneal al estomodeo. El desarrollo de la cara se ve complementado más tarde por la formación de las prominencias nasales. En todos los casos la diferenciación de las estructuras que derivan de los arcos, las bolsas, las hendiduras y las prominencias depende de la inducción instructiva de las interacciones epitelio mesénquima.

ARCOS FARÍNGEOS

Cada arco faríngeo está constituido por un núcleo de tejido mesenquimatoso, cuyo exterior está cubierto por ectodermo superficial, y el interior por epitelio de origen endodérmico. Además del mesénquima que deriva del mesodermo paraxial y de la placa lateral, el núcleo de cada arco recibe un número sustancial de células de la cresta neural, que migran hacia el interior de los arcos para contribuir a los componentes esqueléticos de la cara. El mesodermo original de los arcos da origen a la musculatura de la cara y el cuello. Así, cada arco faríngeo se caracteriza por sus propios componentes musculares. Los componentes musculares de cada arco cuentan con su propio nervio craneal y a cualquier sitio que migren las células musculares llevan consigo su componente nervioso. Además, cada arco cuenta con su propio componente arterial.

PRIMER ARCO FARÍNGEO

El primer arco faríngeo está constituido por una porción dorsal, la prominencia maxilar, que se extiende hacia adelante por debajo de la región del ojo, y una porción ventral, la prominencia mandibular, que contiene al cartílago de Meckel. En el proceso del desarrollo el cartílago de Meckel desaparece, excepto por dos regiones pequeñas en su extremo dorsal, que persisten y constituyen el yunque y el martillo. El mesénquima de la prominencia maxilar da origen a la premaxila, al maxilar, al hueso cigomático y parte del hueso temporal por medio de osificación intramembranosa. La mandíbula también se forma mediante la osificación intramembranosa del tejido mesenquimatoso que circunda al cartílago de Meckel. Además, el primer arco contribuye a la formación de los huesos del oído medio, parte del oído externo y el meato auditivo externo.

La musculatura del primer arco faríngeo incluye a los músculos de la masticación (temporal, masetero y pterigoideos), el vientre anterior del digástrico, milohioideo, tensor del tímpano y tensor del paladar. La inervación de los músculos del primer arco deriva de la rama mandibular del nervio trigémino.

Puesto que el mesénquima del primer arco también contribuye a la dermis de la cara, la inervación sensitiva de la piel de la cara depende de las ramas oftálmica, maxilar y mandibular del nervio trigémino.

Los músculos de los arcos no siempre se insertan en los componentes óseos o cartilagosos de su propio arco, sino en ocasiones migran hacia regiones vecinas. Sin embargo, el origen de estos músculos siempre puede determinarse debido a que su inervación deriva del arco del que se originan.

SEGUNDO ARCO FARÍNGEO

El cartílago del segundo arco o arco hioideo (cartílago de Reichert) da origen al estribo, la apófisis estiloides del hueso temporal, el ligamento estilohioideo y, en la región ventral, al asta menor y la porción superior del cuerpo del hueso hioides.

El mesénquima del arco también forma la mayor parte del oído externo. Los músculos del arco hioideo son el músculo del estribo, del estilohioideo, del vientre posterior del digástrico, del auricular y los músculos de la expresión facial. El nervio facial, estructura nerviosa del segundo arco, inerva todos estos músculos.

TERCER ARCO FARÍNGEO

El cartílago del tercer arco faríngeo da origen a la porción inferior del cuerpo y al asta mayor del hueso hioides. La musculatura está limitada a los músculos estilofaríngeos. Estos músculos están inervados por el nervio glossofaríngeo, el nervio del tercer arco.

CUARTO Y SEXTO ARCOS FARÍNGEOS

Los componentes cartilagosos del cuarto y el sexto arcos faríngeos se fusionan para formar los cartílagos tiroides, cricoides, aritenoides, corniculado y cuneiforme de la laringe. Los músculos del cuarto arco (cricotiroideo, elevador del velo del paladar y constrictores de la faringe) están inervados por la rama laríngea superior del vago, el nervio del cuarto arco.

Los músculos intrínsecos de la laringe reciben inervación de la rama laríngea recurrente del vago, el nervio del sexto arco.

DESARROLLO DEL SISTEMA ESQUELÉTICO

El esqueleto axial incluye el cráneo, la columna vertebral, las costillas y el esternón. En general, el sistema esquelético se desarrolla a partir del mesodermo paraxial y el de la placa lateral (capa parietal), así como de la cresta neural. El mesodermo paraxial constituye una serie segmentada de bloques tisulares a cada lado del tubo neural, conocidos como somitómeros en la región de la cabeza y somitas entre la región occipital y la caudal. Los somitas se diferencian en una porción ventromedial, el esclerotoma, y una región dorsolateral, el dermomiótoma. Al final de la cuarta semana las células del esclerotoma se vuelven polimórficas y constituyen un tejido de organización laxa denominado mesénquima, o tejido conectivo embrionario. Es característico que las células del mesénquima migren y se diferencien en formas variadas. Pueden convertirse en fibroblastos, condroblastos u osteoblastos (células formadoras de hueso).

La capacidad para formar hueso del mesénquima no se limita a las células del esclerotoma, sino también se identifica en la capa parietal del mesodermo de la placa lateral de la pared corporal. Esta capa de mesodermo integra los huesos de la pelvis y la cintura escapular, las extremidades y el esternón. Las células de la cresta neural en la región de la cabeza también se diferencian en mesénquima y participan en la formación de los huesos de la cara y del cráneo. El resto del cráneo deriva de los somitas occipitales y los somitómeros.

En algunos huesos, como ocurre con los huesos planos del cráneo, el mesénquima de la dermis se diferencia directamente en hueso, proceso conocido como osificación intramembranosa. Sin embargo, en la mayor parte de los huesos, entre ellos los de la base del cráneo y las extremidades, las células mesenquimatosas dan primero origen a moldes de cartílago hialino, que luego se convierten en hueso mediante osificación endocondral. En los párrafos siguientes se analiza el desarrollo de las estructuras óseas más importantes y algunas de sus anomalías.

CRÁNEO

El cráneo puede dividirse en dos partes: el neurocráneo, que forma una cubierta protectora en torno al encéfalo, y el viscerocráneo, que constituye el esqueleto de la cara.

NEUROCRÁNEO

El neurocráneo se divide por conveniencia en dos porciones: (1) su porción membranosa, constituida por huesos planos que rodean al encéfalo a manera de bóveda, y (2) la porción cartilaginosa o condrocráneo, que forma los huesos de la base del cráneo. Neurocráneo membranoso La porción membranosa del cráneo deriva de las células de la cresta neural y del mesodermo paraxial. El mesénquima de estas dos fuentes recubre el encéfalo y sufre osificación intramembranosa.

La consecuencia es la formación de diversos huesos planos y membranosos que se caracterizan por la presencia de espículas óseas similares a agujas. Estas espículas de manera progresiva irradian desde los centros de osificación primaria hacia la periferia. Con el crecimiento durante la vida fetal y posnatal, los huesos membranosos ganan tamaño mediante la aposición de capas nuevas en su superficie externa, así como por la resorción osteoclástica simultánea en su cara interna.

CRÁNEO DEL NEONATO

Al nacer, los huesos planos del cráneo están separados uno de otro por bandas angostas de tejido conectivo, las suturas. En los sitios en que se reúnen más de dos huesos, las suturas son amplias y se denominan fontanelas. La más prominente entre ellas es la fontanela anterior, que se ubica en el sitio en que se encuentran los dos huesos parietales y los dos frontales. Las suturas y las fontanelas permiten a los huesos del cráneo superponerse (moldeamiento) durante el parto. Poco después del nacimiento los huesos membranosos recuperan su posición original y el cráneo se aprecia grande y redondo. De hecho, el tamaño de la bóveda es grande en comparación con la región facial pequeña. Varias suturas y fontanelas siguen siendo membranosas durante un periodo considerable tras el nacimiento, lo que permite a los huesos de la bóveda seguir creciendo para dar cabida al crecimiento posnatal del encéfalo. Si bien un niño de 5 a 7 años de edad casi ha alcanzado su capacidad craneal total, algunas suturas permanecen abiertas hasta la edad adulta.

En los primeros años tras el nacimiento la palpación de la fontanela anterior puede dar información valiosa en torno a si la osificación del cráneo procede con normalidad o si la presión intracraneal es normal. En la mayor parte de los casos la fontanela anterior se cierra a los 18 meses de edad, en tanto la fontanela posterior lo hace entre los 1 y 2 meses de edad.

NEUROCRÁNEO CARTILAGINOSO O CONDROCRÁNEO

El neurocráneo cartilaginoso o condrocráneo está constituido al inicio por una serie de cartílagos independientes. Los que se ubican frente al límite rostral de la notocorda, que termina a la altura de la glándula hipófisis en el centro de la silla turca, derivan de las células de la cresta neural. Estos integran el condrocráneo precordial. Los que se localizan en la región posterior a este límite se originan a partir de los esclerotomas occipitales formados por el mesodermo paraxial, y crean el condrocráneo cordal. La base del cráneo se forma cuando estos cartílagos se fusionan y experimentan osificación endocondral.

VISCEROCRÁNEO

El viscerocráneo, que corresponde a los huesos de la cara, deriva ante todo de los primeros dos arcos faríngeos. El primer arco da origen a la porción dorsal, el proceso maxilar, que se extiende hacia adelante por debajo de la región del ojo y da origen al maxilar, al hueso cigomático y parte del hueso temporal. La porción ventral, el proceso mandibular, contiene al cartílago de Meckel. El mesénquima en torno al cartílago de Meckel se condensa y presenta osificación intramembranosa para dar origen a la mandíbula. El cartílago de Meckel desaparece, excepto en el ligamento esfenocondibular. El extremo dorsal del proceso mandibular, junto con el del segundo arco faríngeo, da origen más tarde al yunque, el martillo y el estribo. La osificación de los tres huesecillos inicia en el cuarto mes, y los convierte en los primeros huesos en alcanzar la osificación completa. El mesénquima para la formación de los huesos de la cara, incluidos los huesos nasales y lagrimales, deriva de las células de la cresta neural. Al inicio la cara es pequeña en comparación con el neurocráneo. Este aspecto deriva de (1) la ausencia virtual de aire en los senos paranasales y (2) el tamaño pequeño de los huesos, en particular de la mandíbula y el maxilar. Al aparecer las piezas dentales, y con la neumatización de los senos paranasales, la cara pierde sus características infantiles.

DESARROLLO DEL SISTEMA MUSCULAR

Excepto por algunos tejidos de músculo liso, el sistema muscular se desarrolla a partir de la capa germinal mesodérmica y está integrado por músculo esquelético, liso y cardiaco. El músculo esquelético deriva del mesodermo paraxial, que forma somitas desde la región occipital hasta la sacra, así como los somitómeros en la cabeza. El músculo liso se diferencia a partir del mesodermo visceral (esplácnico) que rodea al intestino y sus derivados, y del ectodermo (músculos pupilares; de las glándulas mamarias y de las glándulas sudoríparas). El músculo cardiaco se forma a partir del mesodermo visceral (esplácnico) que circunda al tubo cardiaco.

MUSCULATURA ESQUELÉTICA ESTRIADA

La musculatura de la cabeza se desarrolla a partir de siete somitómeros que son verticilos —parcialmente segmentados— de células mesenquimales derivadas del mesodermo paraxial. La musculatura del esqueleto axial, la pared corporal y las extremidades derivan de los somitas, que aparecen primero como somitómeros y se extienden desde la región occipital hasta la cola. Inmediatamente luego de la segmentación estos somitómeros pasan por un proceso de epitelización y dan origen a una “esfera” de células epiteliales, en cuyo centro se identifica una cavidad pequeña. La región ventral de cada somita adquiere de nuevo características mesenquimatosas y genera el esclerotoma, constituido por las células formadoras de hueso que dan origen a las vértebras y las costillas. Las células en la región superior del somita crean el dermatoma y dos regiones formadoras de de músculos, localizadas en los labios (o márgenes) ventro laterales (LVL) y dorsomediales (LDM), respectivamente. Células procedentes de estas dos áreas migran y proliferan para producir células musculares en un sitio ventral al dermatoma, y establecen el dermomiótoma. Algunas células de la región LVL también migran hacia la capa parietal adyacente del mesodermo de la placa lateral. En ese sitio forman los músculo los infrahioideos, de la pared abdominal (recto del abdomen, oblicuos interno y externo, transversos del abdomen) y de las extremidades.

Las células que permanecen en el miotoma forman los músculos de la espalda, la cintura escapular y los intercostales. En un principio existe un límite bien definido entre cada somita y la capa parietal del mesodermo de la placa lateral, que se denomina frontera somítica lateral. Esta frontera separa dos dominios mesodérmicos en el embrión: 1. El dominio primaxial, que comprende la región que circunda al tubo neural y sólo contiene células derivadas de los somitas (mesodermo paraxial) 2. El dominio abaxial, conformado por la capa parietal del mesodermo de la placa lateral unido a las células somíticas que migraron y cruzaron la frontera somítica lateral. Los miocitos que cruzan esta frontera (los provenientes del extremo LVL del miotoma) e ingresan al mesodermo de la placa lateral constituyen a los precursores de las células musculares abaxiales y muchas de las señales de diferenciación que reciben proceden del mesodermo de la placa lateral; los que permanecen en el mesodermo paraxial sin cruzar la frontera (las células LVL remanentes y todas las LDM) integran a los precursores de las células musculares primaxiales y gran parte de las señales de desarrollo que reciben derivan del tubo neural y la notocorda. De manera independiente a su dominio, cada miotoma está inervado por los nervios raquídeos derivados del mismo segmento que las células musculares. La frontera somítica lateral determina el límite entre la dermis que deriva de los dermatomas en la espalda, y la dermis que se integra a partir del mesodermo de la placa lateral en la pared corporal. También define un límite para el desarrollo de las costillas, de modo tal que los componentes óseos de cada costilla derivan de las células del esclerotoma primaxial, y los componentes cartilagosos correspondientes que se articulan con el esternón lo hacen de las células del esclerotoma que migran más allá de la frontera somítica lateral (células abaxiales).

MÚSCULO ESQUELÉTICO Y TENDONES

Durante la diferenciación las células precursoras, los mioblastos, se fusionan para formar largas fibras musculares multinucleadas. Pronto aparecen miofibrillas en su citoplasma y para el final del tercer mes se distinguen las estriaciones típicas del músculo esquelético. Un proceso similar ocurre en los siete somitómeros de la región craneal en posición rostral a los somitas occipitales. Sin embargo, los somitómeros nunca se segregan para formar regiones segmentarias reconocibles de esclerotoma y dermomiótoma antes de su diferenciación.

Los tendones para el anclaje muscular al hueso derivan de las células del esclerotoma ubicadas en adyacencia a los miotomas en los bordes anterior y posterior de los somitas. El factor de transcripción SCLERAXIS regula el desarrollo de los tendones.

REGULACIÓN MOLECULAR DEL DESARROLLO MUSCULAR

Los genes que regulan el desarrollo muscular se identificaron en fecha reciente. La proteína morfogenética ósea 4 (BMP4) y quizá factores de crecimiento de fibroblastos provenientes del mesodermo de la placa lateral, junto con proteínas WNT del ectodermo adyacente, emiten señales para que las células LVL del dermomiótoma expresen el gen MyoD, específico del músculo. La BMP4, que secretan las células del ectodermo, induce la síntesis de proteínas WNT en la región dorsal del tubo neural, en el mismo periodo en que llegan a las células LDM de dermomiótoma concentraciones bajas de la proteína Sonic hedgehog, secretada por la notocorda y la placa basal del tubo neural. Juntas, estas proteínas inducen la expresión de los genes MYF5 y MyoD en estas células (obsérvese que la SHH no participa en la determinación de las células LVL). Tanto MyoD como MYF5 codifican a miembros de una familia de factores de transcripción denominados factores reguladores miogénicos, y este grupo de genes participa en la activación de vías para el desarrollo muscular.

DESARROLLO DE PATRONES MUSCULARES

Los patrones para la formación de los músculos son controlados por el tejido conectivo al cual migran los mioblastos. En la región de la cabeza estos tejidos conectivos derivan de células de la cresta neural; en las regiones cervical y occipital se diferencian a partir del mesodermo somítico, y en la pared corporal y las extremidades se originan de la capa parietal del mesodermo de la placa lateral.

MUSCULATURA DE LA CABEZA

Todos los músculos voluntarios de la región de la cabeza derivan del mesodermo paraxial (somitómeros y somitas), incluida la musculatura de la lengua, los ojos (excepto la del iris, que se deriva del ectodermo de la copa óptica) y la relacionada con los arcos faríngeos. Los patrones de formación de los músculos de la cabeza están controlados por elementos del tejido conectivo derivados de las células de la cresta neural.

MUSCULATURA DE LAS EXTREMIDADES

Los primeros indicios de aparición de musculatura en las extremidades se observan en la séptima semana de desarrollo por la condensación de mesénquima cerca de la base de las yemas de las extremidades. El mesénquima deriva de las precursoras de las células musculares provenientes de los somitas, que migran hacia la yema de la extremidad para constituir los músculos.

Al igual que en otras regiones, el tejido conectivo determina el patrón de formación de los músculos, y este tejido proviene de la capa parietal del mesodermo de la placa lateral, que también da origen a los huesos de la extremidad.

MÚSCULO CARDIACO

El músculo cardíaco se desarrolla a partir del mesodermo visceral que rodea al tubo endotelial del corazón. Los mioblastos se adhieren entre sí mediante uniones especiales que más tarde se convierten en discos intercalares. Las miofibrillas se desarrollan igual que en el músculo esquelético, pero los mioblastos no se fusionan. Al avanzar el desarrollo pueden observarse algunos haces especiales de células musculares, con miofibrillas de distribución irregular. Estos haces, las fibras de Purkinje, conforman el sistema conductor del corazón.

MÚSCULO LISO

El músculo liso de la aorta dorsal y las grandes arterias deriva del mesodermo de la placa lateral y las células de la cresta neural. En las arterias coronarias el músculo liso se forma a partir de las células proepicárdicas y las células de la cresta neural (segmentos proximales). El músculo liso de la pared intestinal y sus derivados es un producto de la capa visceral del mesodermo de la placa lateral que circunda estas estructuras. Sólo los músculos del esfínter y dilatadores de la pupila, a la vez que el tejido muscular de las glándulas mamarias y las sudoríparas derivan del ectodermo. El factor de respuesta sérico (serum response factor, SRF) es un factor de transcripción responsable de la diferenciación de las células de músculo liso. Este factor sufre regulación positiva por efecto de factores de crecimiento que utilizan vías de fosforilación mediada por cinasas. La miocardina y los factores de transcripción relacionados con la miocardina (MRTF) actúan entonces como coactivadores para potenciar la actividad del SRF, con lo que desencadenan la cascada genética responsable del desarrollo del músculo liso.

DESARROLLO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

ESTABLECIMIENTO Y DEFINICIÓN DE PATRONES DEL CAMPO CARDIACO PRIMARIO

El sistema cardiovascular aparece a la mitad de la tercera semana, cuando el embrión ya no puede satisfacer sus requerimientos nutricionales solo mediante difusión. Las células cardíacas progenitoras se ubican en el epiblasto, justo adyacentes al extremo craneal de la línea primitiva. Desde ahí migran por la línea y hacia el interior de la capa visceral del mesodermo de la placa lateral, donde forman un grupo celular con forma de herradura que se denomina campo cardiogénico primario (CCP) en un punto craneal a los pliegues neurales. Estas células forman ciertas regiones de las aurículas y todo el ventrículo izquierdo. El ventrículo derecho y el tracto de salida (cono arterial y tronco arterial) derivan del campo cardiogénico secundario (CCS) que también aporta células para la integración de las aurículas y el extremo caudal del corazón. Este campo secundario de células reside en el mesodermo visceral (esplácnico) en un sitio ventral a la faringe. Al tiempo que las células cardíacas progenitoras migran por la línea primitiva cerca del día 16 de la gestación, se determinan a ambos lados en sentido lateral a medial, para convertirse en las distintas estructuras del corazón.

La definición de patrones de estas células ocurre casi al mismo tiempo que el establecimiento de la lateralidad (lado izquierdo-derecho) en todo el embrión, y este proceso y la vía de señalización de la que depende resultan esenciales para el desarrollo cardíaco normal.

Las células en el CCS también muestran lateralidad, de tal modo que las ubicadas en el lado derecho contribuyen a la porción izquierda de la región del tracto de salida, y aquellas en el izquierdo contribuyen al lado derecho. Esta lateralidad queda determinada por la misma vía de señalización que establece la lateralidad de todo el embrión; de esta forma se explica la naturaleza espiralada de la arteria pulmonar y la aorta, y asegura que esta última nazca del ventrículo izquierdo y que la primera lo haga del ventrículo derecho.

Una vez que las células establecen el CCP son inducidas por el endodermo faríngeo subyacente para formar mioblastos cardíacos e islotes sanguíneos, que darán origen a las células hemáticas y los vasos por medio del proceso de vasculogénesis. Con el paso del tiempo los islotes se unen y constituyen un tubo en forma de herradura revestido por endotelio y rodeado por mioblastos. Esta región se conoce como región cardiogénica: el celoma intraembrionario (cavidad corporal primitiva) que se ubica sobre la misma se convierte luego en la cavidad pericárdica. Además de la región cardiogénica, aparecen a ambos lados otros islotes sanguíneos, paralelos y cercanos a la línea media del embrión. Estos islotes generan un par de vasos longitudinales, las aortas dorsales.

FORMACIÓN Y POSICIÓN DEL TUBO CARDIACO

Al inicio la porción central de la región cardiogénica se ubica en una región anterior a la membrana orofaríngea y a la placa neural. Sin embargo, con el cierre del tubo neural y la formación de las vesículas cerebrales el sistema nervioso central crece en dirección craneal con tanta rapidez que se extiende sobre la región cardiogénica central y la futura cavidad pericárdica. Como consecuencia del crecimiento del cerebro y el plegamiento cefálico del embrión, la membrana orofaríngea sufre tracción en dirección ventral, mientras que el corazón y la cavidad pericárdica se localizan primero a nivel cervical y por último a nivel torácico. Al tiempo que el embrión crece y se pliega en dirección cefalocaudal, también lo hace en sentido lateral. Como consecuencia, las regiones media y caudal de los dos primordios cardíacos se fusionan, excepto en su extremo más caudal. De manera simultánea la región central, curva y cefálica del tubo con forma de herradura se dilata para constituir el tracto de salida futuro y las regiones ventriculares. Así, el corazón se convierte en un tubo dilatado continuo, constituido por un revestimiento endotelial interno y una capa miocárdica externa. Recibe el drenaje venoso en su polo caudal y comienza a bombear sangre desde el primer arco aórtico hacia la aorta dorsal en su polo craneal. El tubo cardíaco en desarrollo se abulta cada vez más en dirección de la cavidad pericárdica. No obstante, al inicio permanece unido a la región dorsal de la cavidad pericárdica por medio de un pliegue de tejido mesodérmico, el mesocardio dorsal, que deriva del CCS.

En ningún momento existe mesocardio ventral. Al continuar el desarrollo, la región media del mesocardio dorsal se degenera y da origen al seno pericárdico transverso, que conecta ambos lados de la cavidad pericárdica. El corazón queda entonces suspendido en esa cavidad por medio de los vasos sanguíneos en sus extremos craneal y caudal.

Mientras estos eventos ocurren, el miocardio se engrosa y secreta una capa de matriz extracelular rica en ácido hialurónico denominada gelatina cardíaca, que lo separa del endotelio. Además, la formación del órgano proepicárdico ocurre en células mesenquimatosas ubicadas en el borde caudal del mesocardio dorsal. Las células de esta estructura proliferan y migran sobre la superficie del miocardio para constituir la capa epicárdica (epicardio) del corazón. Así, el tubo cardíaco queda constituido por tres capas: (1) el endocardio, que forma el revestimiento endotelial interno del corazón; (2) el miocardio, que constituye la pared muscular, y (3) el epicardio o pericardio visceral, que cubre el exterior del tubo. Esta capa externa es responsable de la formación de las arterias coronarias; tanto de su capa endotelial como de la capa del músculo liso.

FORMACIÓN DEL ASA CARDIACA

El tubo cardíaco sigue aumentando de tamaño al tiempo que se agregan células del CCS en su extremo craneal. Este proceso de crecimiento resulta esencial para la integración normal del ventrículo derecho y la región del tracto de salida (cono y tronco arterial, que forman parte de la aorta y de la arteria pulmonar) y para el proceso de plegamiento. Si se inhibe el crecimiento del tubo cardíaco, se desarrolla una serie de defectos del tracto de salida, entre ellos DSVD (ambas arterias, aorta y pulmonar, emergen del ventrículo derecho), CIV (comunicación interventricular), tetralogía de Fallot, atresia pulmonar y estenosis pulmonar. Mientras el tracto de salida continúa alargándose, el tubo cardíaco comienza a curvarse el día 23. La porción cefálica del tubo realiza esta acción en dirección ventral, caudal y hacia la derecha, en tanto la porción auricular (caudal) se desplaza en sentido dorsal, craneal y a la izquierda. Este plegamiento, que pudiera ser consecuencia de cambios de la configuración celular, origina el asa cardíaca. Su formación se completa el día 28. Mientras se forma el asa cardíaca se observan expansiones localizadas a todo lo largo del tubo.

La porción auricular, al inicio una estructura par situada fuera de la cavidad pericárdica, constituye una aurícula común y posteriormente se incorporará a la cavidad pericárdica. La unión auriculoventricular no se expande y da origen al conducto auriculoventricular, que conecta a la aurícula común con el ventrículo embrionario temprano. El bulbo arterial es estrecho, excepto en su tercio proximal. Esta región dará origen a la porción trabeculada del ventrículo derecho. La región media, el cono arterial, constituirá los tractos de salida de los dos ventrículos. La porción distal del bulbo, el tronco arterial, formará las raíces y los segmentos proximales de la aorta y la arteria pulmonar. La unión entre el ventrículo y el bulbo arterial, indicada externamente por el surco bulboventricular, permanece estrecha. Se le denomina foramen (agujero) interventricular primario. Así, el tubo cardiaco se organiza por regiones siguiendo su eje cráneo-caudal en el orden siguiente: región troncoconal, ventrículo derecho, ventrículo izquierdo y región auricular. Cuando el plegamiento se completa el tubo cardiaco de pared lisa comienza a desarrollar trabéculas primitivas en dos zonas bien delimitadas, justo en posición proximal y distal al foramen interventricular primario. El bulbo conserva sus paredes lisas durante algún tiempo. El ventrículo primitivo, que cuenta ahora con trabéculas, se denomina ventrículo izquierdo primitivo. De igual modo, el tercio proximal trabeculado del bulbo cardiaco se nombra ventrículo derecho primitivo.

La región troncoconal del tubo cardiaco, al inicio en el lado derecho de la cavidad pericárdica, se desplaza de manera gradual hasta alcanzar una posición más medial. Este cambio de posición es consecuencia de la formación de dos dilataciones transversales en la aurícula, que sobresalen a cada lado del bulbo cardiaco.

REGULACIÓN MOLECULAR DEL DESARROLLO CARDIACO

Las señales del endodermo anterior (craneal) dan origen a una región formadora del corazón en el mesodermo visceral suprayacente mediante la inducción de la síntesis del factor de transcripción NKX2.5. Para la emisión de señales se requiere la secreción de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) de los tipos 2 y 4, que son secretadas por el endodermo y el mesodermo de la placa lateral. De manera concomitante, la actividad de las proteínas WNT (3a y 8), que secreta el tubo neural, debe bloquearse ya que por lo normal inhiben el desarrollo cardiaco.

Los inhibidores de las proteínas WNT (CRESCENT y CERBERUS) son sintetizados por las células del endodermo en adyacencia inmediata al mesodermo formador del corazón en la mitad anterior del embrión. La combinación de la actividad de las BMP y la inhibición de las WNT por CRESCENT y CERBERUS induce la expresión del NKX2.5, el gen maestro para el desarrollo cardiaco.

La expresión de las BMP también genera regulación positiva del factor de crecimiento de fibroblastos 8 (FGF8), que es importante para la expresión de las proteínas específicas del corazón. Una vez que se forma el tubo cardiaco, la porción venosa es determinada por el ácido retinoico (AR) sintetizado por el mesodermo adyacente a las estructuras que se convertirán en el seno venoso y las aurículas.

Tras esta exposición inicial al AR, estas estructuras expresan el gen de la deshidrogenasa de retinaldehído, que permite que sintetizen su propio AR y las compromete para convertirse en estructuras cardiacas caudales. Las concentraciones menores de AR en regiones cardiacas de ubicación más anterior (ventrículos y tracto de salida) contribuyen a la determinación de estas estructuras.

La importancia del AR en la señalización cardiaca explica la razón por la cual el compuesto puede inducir distintos defectos cardiacos.

El gen NKX2.5 tiene un homeodominio y es un homólogo del gen tinman que regula el desarrollo cardiaco en *Drosophila*. El TBX5 es otro factor de transcripción que contiene un motivo de unión al DNA conocido como caja-T. Con expresión posterior a la de NKX2.5, desempeña un papel importante en la tabicación.

La formación del asa cardiaca depende de distintos factores, entre ellos la vía de la lateralidad y la expresión del gen del factor de transcripción PITX2 en el mesodermo de la placa lateral en el lado izquierdo.

El PITX2 puede participar en el depósito y la función de moléculas de la matriz extracelular que facilitan la formación del asa.

Además, el gen NKX2.5 permite la regulación positiva de los genes de los factores de transcripción HAND1 y HAND2, que se expresan en el tubo cardíaco primitivo y más tarde quedan restringidos a los futuros ventrículos izquierdo y derecho, respectivamente.

Efectores distales de estos genes participan en el fenómeno de formación del asa. HAND1 y HAND2, bajo la regulación de la NKX2.5, también contribuyen a la expansión y la diferenciación de los ventrículos. La elongación del tracto de salida por el CCS está regulada en parte por SONIC HEDGEHOG. SHH, que se expresa en el endodermo del arco faríngeo, actúa por medio de su receptor patched, al que expresan las células del CCS, para estimular la proliferación celular local.

Mientras tanto, la señalización por la vía NOTCH, mediada por su ligando JAG1, es responsable de la regulación positiva de los FGF en el CCS, que a su vez controlan la migración y la diferenciación de las células de la cresta neural, esenciales para la tabicación del tracto de salida y del desarrollo y la definición de los patrones de los arcos aórticos.

Las mutaciones de los genes SHH, NOTCH y JAG1 son responsables de algunos defectos del tracto de salida, del arco aórtico y del corazón.

DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso central (SNC) aparece al inicio de la tercera semana como una placa de ecto dermo engrosado en forma de zapato, la placa neural (de hecho se trata de una placoda grande; v. definición p. xix) en la región dorsal media, frente al nodo primitivo. Sus bordes laterales pronto se elevan para constituir los pliegues neurales . Al avanzar el desarrollo, los pliegues neurales se siguen elevando, se aproximan uno a otro en la línea media y, por último, se fusionan para constituir el tubo neural. La fusión inicia en la región cervical y continúa en sentido cefálico y caudal. Una vez que inicia la fusión, los extremos abiertos del tubo neural constituyen el neuroporo anterior o craneal y el posterior o caudal, que se comunican con la cavidad amniótica circundante. El cierre del neuroporo anterior sigue en dirección craneal, desde el punto de cierre inicial en la región cervical y desde un sitio en el prosencéfalo, que se forma más tarde. El cierre a partir de este último sitio avanza en dirección craneal para cerrar la región más rostral del tubo neural, y al mismo tiempo en dirección caudal para encontrarse con el punto de cierre proveniente del sitio cervical. El cierre final del neuroporo anterior ocurre en la etapa de 18 a 20 somitas (día 25); el cierre del neuroporo posterior ocurre alrededor de 3 días después. El extremo cefálico del tubo neural muestra tres dilataciones, las vesículas cerebrales primarias: (1) el prosencéfalo o cerebro anterior; (2) el mesencéfalo o cerebro medio, y (3) el rombencéfalo o cerebro posterior. De manera simultánea forma dos plegamientos: (1) el pliegue cervical, en la unión del rombencéfalo y la médula espinal, así como (2) el pliegue cefálico, en la región del mesencéfalo. A las 5 semanas del desarrollo las vesículas cerebrales primarias se han diferenciado en cinco vesículas secundarias: el prosencéfalo forma el telencéfalo y el diencefalo, el mesencéfalo se conserva sin cambios, y el rombencéfalo da origen al metencéfalo y al mielencéfalo. Un surco profundo, el istmo rombencefálico, separa al mesencéfalo del metencéfalo, en tanto el pliegue pontino marca el límite entre el metencéfalo y el mielencéfalo. Cada una de las vesículas secundarias contribuirá a la formación de una parte distinta del cerebro.

Los derivados principales de estas vesículas e incluyen a los hemisferios cerebrales del telencéfalo; la vesícula óptica, el tálamo, el hipotálamo y la hipófisis del diencefalo; los colículos anteriores (visuales) y posteriores (auditivos) del mesencefalo; el cerebelo y el puente del metencefalo, y el bulbo raquídeo del mielencefalo.

El lumen de la médula espinal, el canal central, tiene continuidad con el de las vesículas cerebrales. La cavidad del rombencefalo corresponde al cuarto ventrículo, la del diencefalo al tercer ventrículo, y las de los hemisferios cerebrales a los ventrículos laterales. El lumen del mesencefalo conecta al tercer y al cuarto ventrículos. Este lumen se estrecha en gran medida y se conoce entonces como acueducto de Silvio. Cada ventrículo lateral se comunica con el tercer ventrículo por medio del foramen interventricular de Monro.

MÉDULA ESPINAL

Capas neuroepitelial, del manto y marginal La pared del tubo neural recién cerrado está constituida por células neuroepiteliales. Estas células se distribuyen en todo el espesor de la pared y forman un epitelio pseudoestratificado grueso. Se conectan por medio de complejos de unión en el lumen. Durante la etapa de surco neural y de inmediato tras el cierre del tubo se dividen con rapidez y producen cada vez más células neuroepiteliales. De manera colectiva constituyen la capa neuroepitelial o neuroepitelio.

Una vez que el tubo neural se cierra las células neuroepiteliales comienzan a transformarse en otro tipo de células que se caracteriza por su núcleo redondo grande con nucleoplasma pálido y un nucleolo con tinción oscura. Se trata de las células nerviosas primitivas o neuroblastos. Forman la capa del manto, una zona en torno a la capa neuroepitelial. La capa del manto forma más tarde la sustancia gris de la médula espinal. La capa más externa de la médula espinal, la capa marginal, contiene fibras nerviosas que emergen de los neuroblastos de la capa del manto. Como consecuencia de la mielinización de las fibras nerviosas, esta capa adquiere una tonalidad blanca y por ende se denomina sustancia blanca de la médula espinal.

PLACAS BASAL, ALAR, DEL TECHO Y DEL PISO

Como consecuencia de la adición continua de neuroblastos a la capa del manto, cada uno de los lados del tubo neural muestra un engrosamiento ventral y uno dorsal.

Los engrosamientos ventrales, las placas basales, que contienen a las células motoras del asta anterior, constituyen las áreas motoras de la médula espinal; los engrosamientos dorsales, las placas alares, forman las áreas sensitivas. Una hendidura longitudinal, el surco limitante, marca el límite entre ambas. Las porciones dorsal y ventral de la línea media del tubo neural, conocidas como placas del techo y del piso, respectivamente, carecen de neuroblastos; funcionan ante todo como las vías para el cruce de las fibras nerviosas de un lado a otro. Además del asta anterior motora y del asta posterior sensitiva, un grupo de neuronas se acumula entre las dos áreas y da origen a un asta intermedia pequeña. Esta asta, que contiene neuronas de la división simpática del sistema nervioso autónomo (SNA), solo se identifica en los niveles torácico (T1 a T12) y lumbar superior (L2 a L3) de la médula espinal.

CEREBRO

En ocasiones se divide al cerebro en tallo cerebral (integrado por el mielencéfalo, el puente del metencéfalo y el mesencéfalo) y centros superiores (cerebelo y hemisferios cerebrales). El tallo cerebral es una continuación directa de la médula espinal y tiene una organización similar. Así, a cada lado de la línea media se ubican las placas basal y alar bien diferenciadas, que representan las áreas motoras y sensitivas, respectivamente. Sin embargo, los centros superiores en general no conservan este patrón básico y, en vez de ello, muestran acentuación de las placas alares y regresión de las placas basales.

ROMBENCÉFALO: CEREBRO POSTERIOR

El rombencéfalo se divide en mielencéfalo, la más caudal de las vesículas cerebrales, y metencéfalo, que se extiende desde el pliegue pontino hasta el istmo rombencefálico.

MIELENCÉFALO

El mielencéfalo da origen al bulbo raquídeo (médula oblonga), una zona de transición entre el cerebro y la médula espinal. Difiere de la médula espinal en el sentido de que sus paredes laterales están evertidas. Las placas alar y basal, separadas por el surco limitante, pueden identificarse con claridad. La placa basal, similar a la de la médula espinal, contiene los núcleos motores.

Estos núcleos se dividen en tres grupos: (1) un grupo eferente somático medial, (2) un grupo eferente visceral especial intermedio, y (3) un grupo eferente visceral general lateral. El grupo eferente somático contiene neuronas motoras, que son la prolongación cefálica de las células del asta anterior. Debido a que este grupo se extiende en dirección rostral hacia el interior del mesencéfalo, se le denomina columna eferente motora somática.

En el mielencéfalo incluye a neuronas del nervio hipogloso (XII) que inervan la musculatura de la lengua. En el metencéfalo y el mesencéfalo la columna contiene neuronas de los nervios abducens, troclear (IV) y oculomotor (III), respectivamente. Estos nervios inervan la musculatura del ojo.

El grupo eferente visceral especial se extiende al interior del metencéfalo y forma la columna eferente motora visceral especial. Sus neuronas motoras se distribuyen en los músculos estriados de los arcos faríngeos. En el mielencéfalo la columna está representada por neuronas de los nervios accesorio (XI), vago (X) y glossofaríngeo (IX). El grupo eferente visceral general contiene neuronas motoras que se distribuyen en la musculatura involuntaria de las vías respiratorias, el tubo digestivo y el corazón.

La placa alar contiene tres grupos de núcleos sensitivos de relevo. El ubicado en posición más lateral, el grupo aferente somático (sensitivo general), recibe la sensibilidad de dolor, temperatura y tacto a partir de la faringe por medio del nervio glossofaríngeo (IX).

El grupo intermedio, o aferente especial, recibe impulsos de las papilas gustativas de la lengua, el paladar, la orofaringe y la epiglotis, y del nervio vestibulococlear (VIII) para la audición y el equilibrio.

El grupo medial, o aferente visceral general, recibe información interoceptiva del tubo digestivo y del corazón.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

EMBRIOLOGIA MEDICA, LANGMAN, T.W. SADLER 14ª EDICION *

EMBRIOLOGIA HUMANA Y BIOLOGIA DEL DESARROLLO, ARTEAGA MARTINEZ 1ª EDICION **

Introducción (Cap. 1)* (Cap.1)**

Historia de la embriología (Cap. 1)* (Cap. 1)**

Fases del desarrollo ontogénico (Cap. 1)*

Célula

Definición, Clasificación y organelos.

Conceptos básicos de la señalización molecular (Cap. 1)* (Cap. 2)**

Procesos básicos del desarrollo (Cap. 1)* (Cap. 5)**

Ciclo celular (Cap. 2)* (Cap. 3)**

Gametogénesis (Cap. 2)* (Cap. 4)**

Espermatogénesis

Ovogénesis

Ciclo sexual femenino (Cap. 3)* (Cap. 4)**

Fertilización/ Fecundación (Cap. 3)* (Cap. 6)**

Primera semana, desarrollo embrionario presomítico (Cap. 3)* (Cap. 7)**

Segunda semana, desarrollo embrionario presomítico (Cap. 4)* (Cap. 8)**

Tercera semana, desarrollo embrionario presomítico (Cap. 5)* (Cap. 9)**

Tercera a octava semana, desarrollo embrionario somítico (Cap. 6)* (Cap. 10)**

Novena semana al nacimiento, desarrollo fetal (Cap. 8)* (Cap. 11)**

Anexos embrionarios (Cap. 8)* (Cap. 12)**

Desarrollo de cara y cuello (Cap. 17)* (Cap. 16)**

Desarrollo del sistema esquelético (Cap. 10)* (Cap. 17)**

Desarrollo del sistema muscular (Cap. 11)* (Cap. 18)**

Desarrollo del sistema cardiovascular (Cap. 13)* (Cap. 22)*

Desarrollo del sistema nervioso (Cap. 18)* (Cap. 24)**