

# Formación de las capas germinales y sus primeros derivados

A medida que se implanta en la pared uterina, el embrión sufre modificaciones profundas en su organización. Hasta el momento de la implantación, el blastocisto está constituido por la masa celular interna, de la que se origina propiamente el cuerpo del embrión, y el trofoblasto externo, que representa la conexión tisular futura entre el embrión y la madre. Ambos componentes del blastocisto son los precursores de otros tejidos que aparecen en fases subsiguientes del desarrollo. En el capítulo 3 se detalla la forma en que el citotrofoblasto genera una capa sincitial externa (el sincitiotrofoblasto), poco antes de adherirse al tejido uterino (v. fig. 3.18). Poco después, la masa celular interna comienza también a originar otros derivados tisulares. En última instancia, la subdivisión de la masa celular interna da lugar al cuerpo del embrión, que contiene las tres capas germinales primarias: el **ectodermo** (la capa externa), el **mesodermo** (la capa intermedia) y el **endodermo** (la capa interna). El proceso por el cual se forman las capas germinales mediante movimientos celulares se denomina **gastrulación**.

Después de que se han establecido estas capas germinales, la progresión continua del desarrollo embrionario depende de una serie de señales denominadas **inducciones embrionarias**, que se intercambian entre las capas germinales u otros precursores tisulares. En una interacción inductiva, uno de los tejidos (el **inductor**) actúa sobre otro (el **tejido de respuesta**), de manera que el desarrollo de este último es diferente del que habría sido en ausencia del primero. Los desarrollos que se pueden observar con un microscopio durante este período son un reflejo tangible de las profundas modificaciones en la expresión génica y en las propiedades celulares de los embriones en fase de implantación.

## Estadio de disco bilaminar

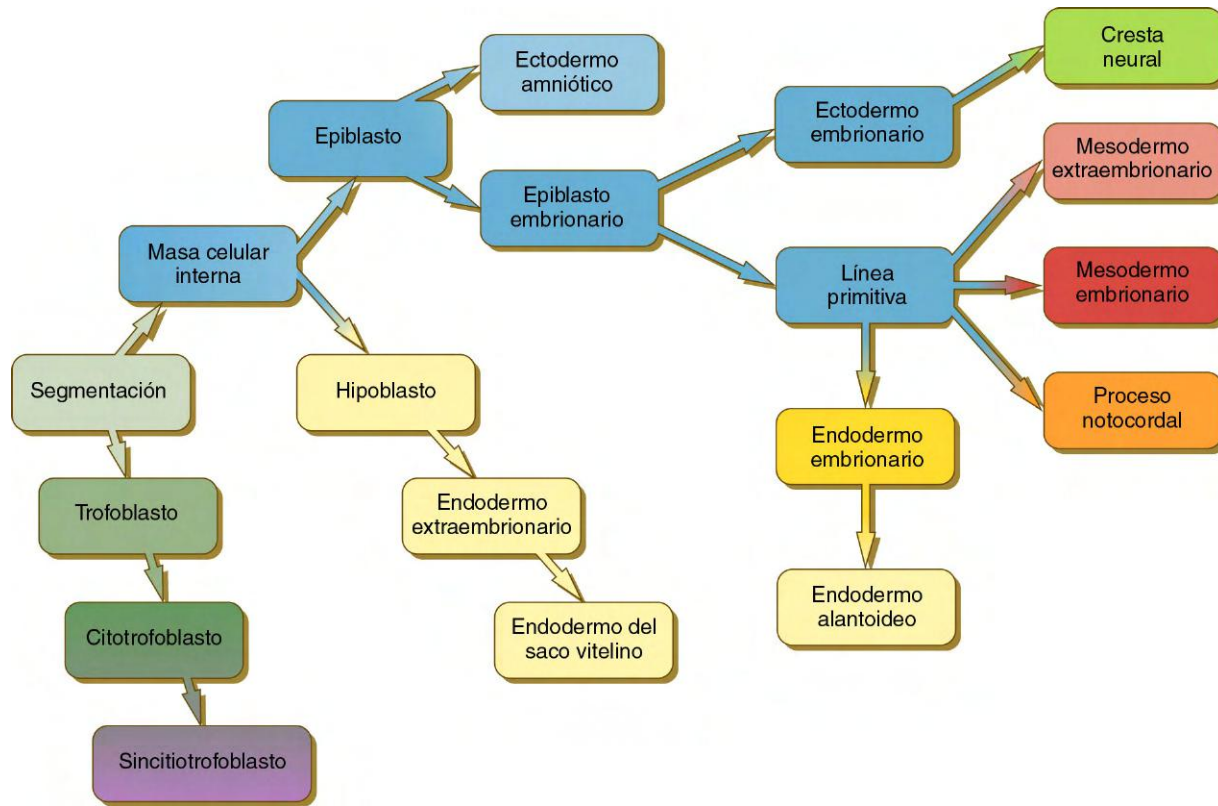
Justo antes de que el embrión se implante en el endometrio al principio de la segunda semana, empiezan a aparecer cambios significativos en la masa celular interna y en el trofoblasto. A medida que las células de la masa celular interna se disponen adoptando una configuración epitelial en lo que en ocasiones se denomina **cubierta embrionaria**, aparece una fina capa de células en su parte ventral (v. fig. 3.18). La capa superior principal de células se llama **epiblasto**, y la capa inferior **hipoblasto** o **endodermo primitivo** (fig. 5.1).

No se sabe todavía la manera en que se forma el hipoblasto en el embrión humano, sin embargo se sabe que en embriones de ratón en estadios tan iniciales como el de 64 células, algunas células de la masa celular interna expresan el factor de transcripción **nanog**, mientras que otras expresan **Gata 6**.

Estas células están dispuestas en un patrón de sal y pimienta dentro de la masa celular interna (fig. 5.2A). Las células que expresan **nanog** representan las precursoras del epiblasto, y las que expresan **Gata 6** las del hipoblasto. No se sabe la manera en la que estos dos tipos diferentes de células precursoras se diferencian, pero de acuerdo con la hipótesis «*time inside-time outside*», las células que entran primero en la masa celular interna están destinadas a expresar **nanog**, que mantiene su pluripotencia. Posiblemente sea debido a la influencia del factor de crecimiento fibroblástico 4 (FGF-4), secretado por las células que llegan primero a la masa celular interna, mientras que las posteriores están determinadas a expresar **Gata 6**. Las células que expresan **Gata 6** producen moléculas que aumentan sus propiedades adhesivas, así como su movilidad, desplazándose a la superficie inferior de la masa celular interna para formar un epitelio delgado, el hipoblasto. Las células **Gata 6** que no llegan a la superficie de la masa celular interna sufren **apoptosis** (muerte celular programada). Las células de la masa celular interna que expresan **nanog** también adquieren una configuración epitelial, formando el epiblasto. Entre epiblasto e hipoblasto se crea una lámina basal.

Se ha demostrado que un pequeño grupo de células del hipoblasto trasladadas al futuro polo anterior del embrión (llamado **endodermo visceral anterior** por los embriólogos especializados en el desarrollo del ratón) poseen un notable poder de señalización. Estas células secretan primero las moléculas de señal, **lefty-1** y **cerberus 1 (Cer-1)**, inhiben la actividad de las moléculas, **nodal** y **Wnt**, en el epiblasto suprayacente, lo que permite que **nodal** y **Wnt-3** se expresen en el epiblasto posterior (v. fig. 5.8A). (La señal emitida por **nodal** desde el epiblasto posterior estimula la formación inicial del endodermo visceral anterior.) Esto representa la primera manifestación de polaridad anteroposterior en el embrión y también da lugar a la constitución de dos dominios señalizadores en el embrión joven. El endodermo visceral anterior rápidamente comienza a inducir gran parte de la cabeza y del prosencéfalo, inhibiendo al mismo tiempo la formación de estructuras posteriores. En la región posterior del epiblasto la actividad señalizadora de **nodal** estimula la formación de la línea primitiva (v. sección siguiente), estructura importante para la gastrulación y la formación de las capas germinales. Después de que el hipoblasto se ha constituido en una capa bien definida y de que el epiblasto ha adoptado una configuración epitelial, la masa celular interna se transforma en un **disco bilaminar**, con el epiblasto en su superficie dorsal y el hipoblasto en la ventral.

El epiblasto contiene las células que forman el embrión en sí mismo, aunque de esta capa también se originan tejidos



**Fig. 5.1** Linajes celulares y tisulares en los embriones de los mamíferos. (Nota: los colores de los rectángulos aparecen en todas las ilustraciones relativas a las capas germinales embrionarias y extraembrionarias.)

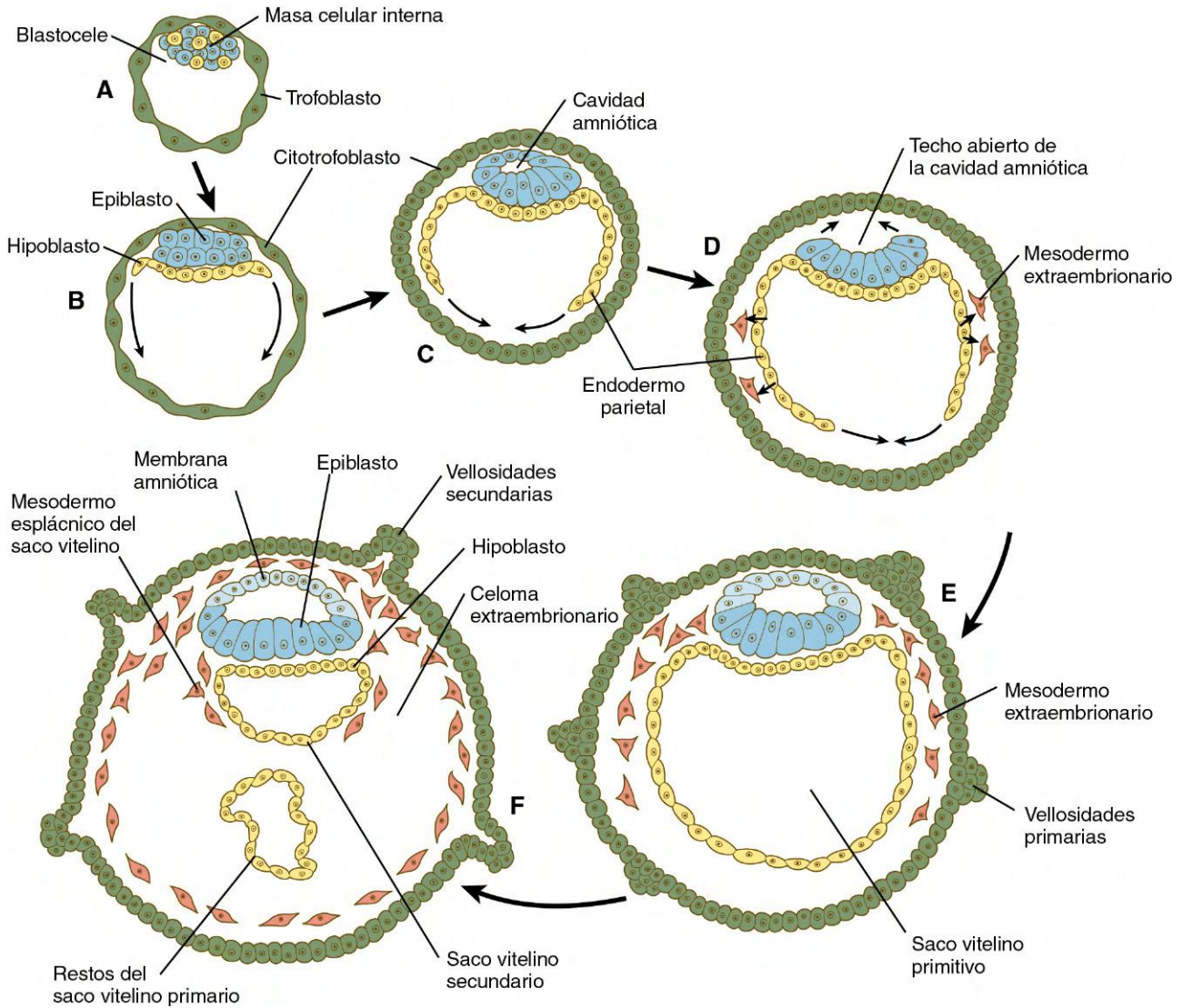
extraembrionarios. La capa que aparece después del hipoblasto es el **amnios**, una capa de ectodermo extraembrionario que finalmente rodea a todo el embrión en una cámara llena de líquido denominada **cavidad amniótica** (v. cap. 7). Debido a la escasez de especímenes para estudio, no hay un conocimiento detallado sobre las fases iniciales de la formación del amnios ni de la cavidad amniótica en el ser humano. Los estudios realizados en embriones de primate indican que se origina en primer lugar una cavidad amniótica primordial mediante **cavitación** (formación de un espacio interno) en el interior del epiblasto preepitelial; esta cavidad queda revestida por células procedentes de la masa celular interna (v. fig. 5.2). Según algunos investigadores, el techo del amnios a continuación se abre, con exposición de la cavidad amniótica primordial al citotrofoblasto que queda sobre ella. Poco tiempo después (aproximadamente a los 8 días de la fecundación), el epitelio amniótico original vuelve a formar un techo sólido sobre la cavidad amniótica.

Mientras el embrión temprano todavía está anidando en el endometrio (unos 9 días después de la fecundación), las células del hipoblasto comienzan a propagarse, revistiendo la superficie interna del citotrofoblasto con una capa continua de endodermo extraembrionario denominado **endodermo parietal** (fig. 5.3; v. fig. 5.2). Cuando finaliza la expansión del endodermo se ha constituido una vesícula llamada **saco vitelino primario** (v. fig. 3.18C). En este momento (alrededor de 10 días después de la fecundación), el complejo embrionario constituye el disco germinal bilaminar, que se localiza entre el saco vitelino primario en su superficie ventral y la cavidad amniótica en su superficie dorsal (fig. 5.4). Al poco tiempo, dicho saco vitelino primario sufre una constricción, formando un saco vitelino secundario y dejando un resto del anterior (v. figs. 3.18D y 5.2F).

Unos 12 días después de la fecundación comienza a aparecer otro tejido, el **mesodermo extraembrionario** (v. fig. 5.2). Las primeras células mesodérmicas extraembrionarias parecen proceder de una transformación de las células endodérmicas parietales. Estas células se unen después a otras mesodérmicas extraembrionarias que se han originado a partir de la línea primitiva. El mesodermo extraembrionario es el tejido que constituye el soporte tisular del epitelio del amnios y del saco vitelino y de las **vellosidades coriónicas**, que se originan a partir de los tejidos trofoblásticos (v. cap. 7). El soporte que proporciona dicho mesodermo no sólo es de tipo mecánico sino también trófico, debido a que actúa como sustrato a través del cual los vasos sanguíneos aportan oxígeno y nutrientes a los distintos epitelios.

### Gastrulación y formación del disco embrionario trilaminar

Al final de la segunda semana el embrión está constituido por dos capas celulares planas: el epiblasto y el hipoblasto. Al inicio de la tercera semana de gestación, el embrión entra en el período de gastrulación, durante el cual se forman las tres capas germinales embrionarias a partir del epiblasto (v. fig. 5.1). La morfología de la gastrulación humana sigue el mismo patrón que se observa en las aves. Dada la gran abundancia de vitelo en los huevos de las aves, el embrión de estos animales adquiere las capas germinales primarias en forma de tres discos planos superpuestos que descansan sobre el vitelo, de manera similar a una pila de rebanadas de pan. A continuación las capas germinales se pliegan y forman un cuerpo cilíndrico. A pesar de que el embrión del mamífero carece prácticamente de vitelo, el alto grado de conservación morfológica de las fases iniciales



**Fig. 5.2 Orígenes de los principales tejidos extraembrionarios.** No se muestra el sincitiotrofoblasto. **A**, Blastocisto tardío. Dentro de la masa celular interna, azul, células preepiblasticas que expresan nanog y amarillo y células prehipoblasticas que expresan Gata-6 mezclándose en un patrón de sal y pimienta. **B**, Comienzo de la implantación a los 6 días. El hipoblasto se ha formado y está empezando a extenderse por debajo del citotrofoblasto como endodermo parietal. **C**, Blastocisto implantado a los 7 1/2 días. **D**, Blastocisto implantado a los 8 días. **E**, Embrión a los 9 días. **F**, Final de la segunda semana.

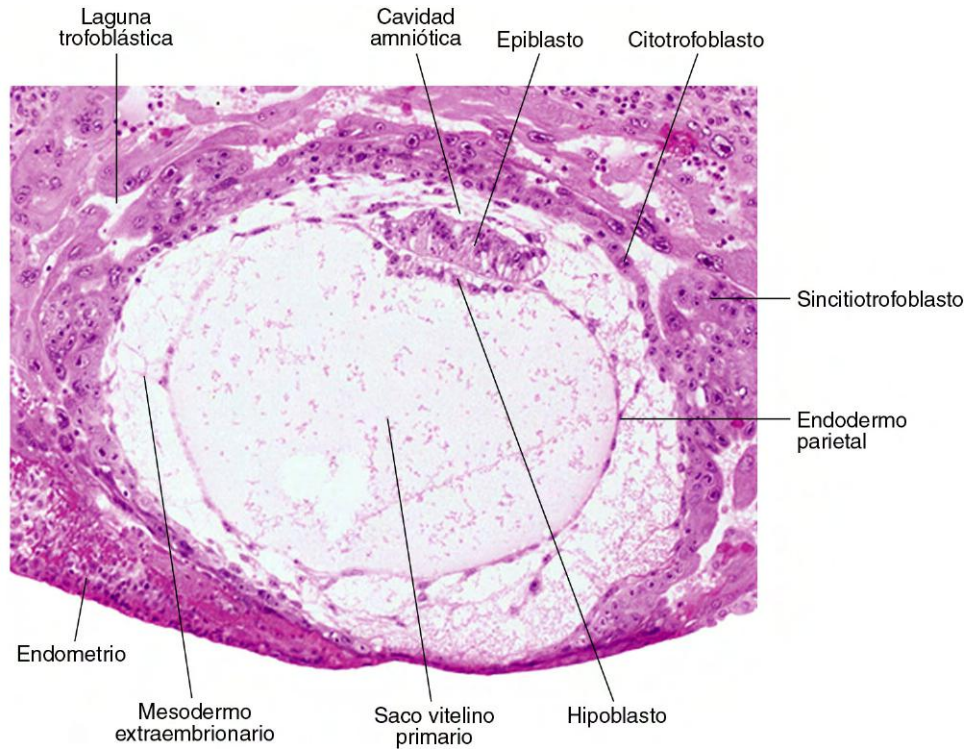
del desarrollo hace que el embrión humano siga un patrón de gastrulación similar al que se observa en reptiles y en aves. Dada la escasez de material para estudio, en el embrión humano no se conoce con detalle ni siquiera la morfología de la gastrulación. Sin embargo, la extrapolación de la gastrulación propia de las aves y los mamíferos proporciona un modelo de trabajo razonable para conocer la humana.

La gastrulación se inicia con la formación de la **línea primitiva**, una condensación celular longitudinal en la línea media que procede del epiblasto en la región posterior del embrión, a través de una inducción ejercida por parte de las células situadas en el borde del disco embrionario de esta zona (v. fig. 5.4). Se han identificado como posibles agentes inductores a los miembros del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y a las familias de moléculas de señalización de Wnt. La línea primitiva tiene al principio una forma triangular, pero al poco tiempo se torna lineal y se alarga mediante una combinación de proliferación y migración, así como también a redistribuciones celulares internas, llamadas **movimientos de extensión**

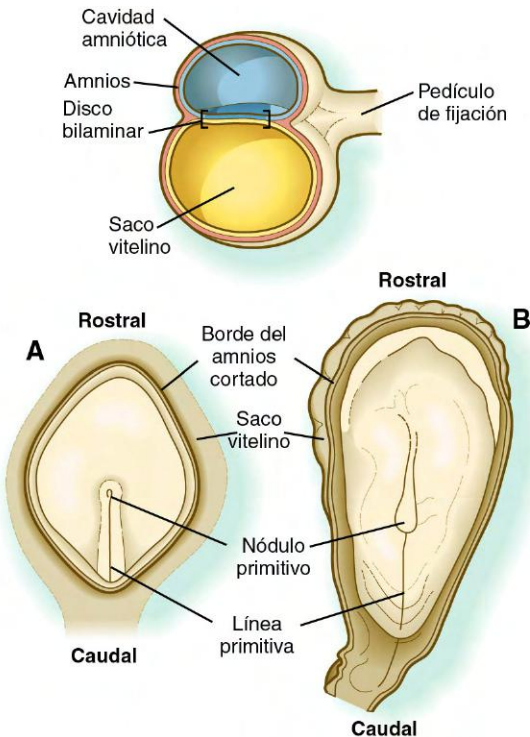
**convergente**. Con la aparición de la línea primitiva ya se pueden identificar con facilidad los ejes anteroposterior (rostrocaudal) y derecha-izquierda del embrión (v. fig. 5.4).

La línea primitiva es una región donde convergen las células del epiblasto en una secuencia espacial y temporal bien definida. A medida que las células del epiblasto alcanzan la línea primitiva cambian su morfología y pasan a través de ella para formar nuevas capas celulares debajo del epiblasto (ventrales al mismo) (fig. 5.5C). Estudios de marcaje han demostrado que las células que entran en la línea primitiva forman diferentes linajes cuando la abandonan. Las células que entran y abandonan la línea primitiva, en su zona más posterior, cuando ésta comienza a elongarse, forman el **mesodermo extraembrionario** que reviste el trofoblasto y el saco vitelino, así como también los **islotos sanguíneos** (v. fig. 6.19). Otra oleada de mesodermo, que surge más tarde y más anterior en la línea primitiva, es responsable de la formación del **mesodermo paraaxial**, la **placa lateral** y el **mesodermo cardíaco**. Una oleada final, la cual entra y abandona el extremo más anterior de la línea primitiva, da lugar a estructuras axiales (la **notocorda**,





**Fig. 5.3** Microfotografía digital de un embrión humano de 12 días de desarrollo (Carnegie N.º 7700) tomada dentro del endometrio cuando la implantación se ha completado. (Cortesía del Dr. Ray Gasser.)



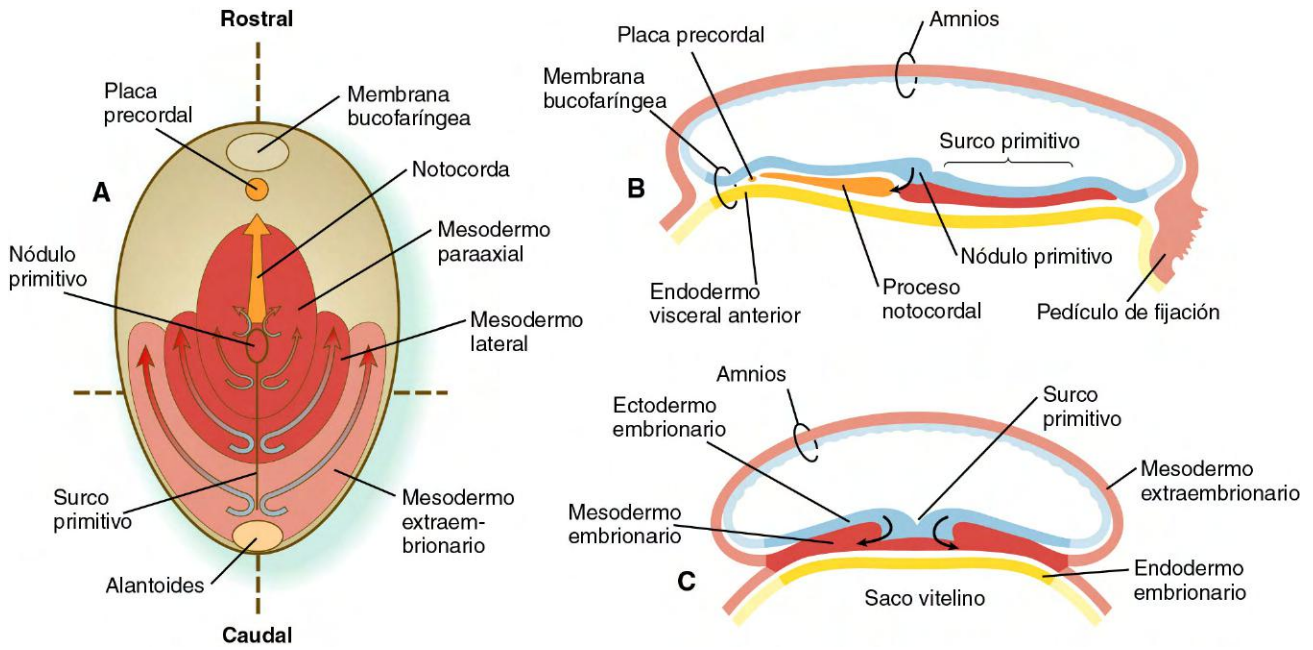
**Fig. 5.4** Visión dorsal de embriones humanos a los 16 días (A) y a los 18 días (B). Parte superior, corte sagital de un embrión y de sus membranas extraembrionarias durante la fase inicial de la gastrulación.

la **placa precordial** y el **nódulo primitivo**) y también el endodermo embrionario. La combinación de los resultados de dichos experimentos de marcaje ha permitido la elaboración de **mapas de destino**, tales como el que se ilustra en la **figura 5.5A**.

Las células precursoras endodérmicas que pasan a través de la parte anterior de la línea primitiva desplazan en gran medida el hipoblasto original, aunque investigaciones recientes han demostrado que algunas de las células hipoblásticas originales se integran en la capa de endodermo embrionario de reciente formación. Las células hipoblásticas desplazadas forman endodermo extraembrionario. El movimiento de las células a través de la línea primitiva da lugar a la formación de un surco (**surco primitivo**) a lo largo de la línea media de dicha estructura. En el extremo anterior de la línea primitiva se sitúa una acumulación celular pequeña pero bien definida, denominada **nódulo primitivo** o **nódulo de Hensen\***. Esta estructura tiene una gran importancia en el desarrollo debido a que, además de ser el mayor centro señalizador posterior (**cuadro 5.1**), es el área a través de la que migran las células en una corriente hacia el extremo anterior del embrión. Estas células, llamadas **mesendodermo**, pronto se separan en una estructura mesodérmica en forma de barra constituyendo la **notocorda** y el endodermo de la pared dorsal del intestino en formación. En situación anterior a la notocorda existe un grupo de células mesodérmicas denominada **placa precordial** (v. **fig. 5.5A** y **B**). (Las relevantes funciones de la notocorda y de la placa precordial se exponen en la **pág. 80**.)

Las características específicas craneocaudales de las estructuras derivadas del recientemente formado mesodermo

\*La denominación de nódulo de Hensen es la que se suele utilizar para indicar el nódulo primitivo del embrión de las aves, aunque también se usa a veces en la literatura embriológica de los mamíferos. Este nódulo es el equivalente estructural y funcional del labio dorsal del blastoporo de los anfibios.



**Fig. 5.5** **A**, Visión dorsal de un embrión humano durante la gastrulación. Las flechas muestran las direcciones de los movimientos celulares a lo largo del epiblasto hacia la línea primitiva, a través de ella y alejándose de ella, ya como mesodermo recién formado. Los destinos de las células que han atravesado la línea primitiva y que aparecen en la ilustración están basados en estudios efectuados en embriones de ratón. **B**, Corte sagital a lo largo del eje rostrocaudal del mismo embrión. La flecha curvada indica las células que pasan a través del nódulo primitivo hacia la notocorda. **C**, Corte transversal a través de la línea primitiva en **A** (líneas discontinuas).

paraaxial son especificadas por patrones de expresión de genes *Hox*, primero en el epiblasto y después en las propias células mesodérmicas. Las transformaciones de la morfología y del comportamiento de las células que atraviesan la línea primitiva se asocian a cambios profundos no sólo en sus propiedades de adhesión y en su organización interna, sino también en la forma en que se relacionan con su ambiente externo. La mayor parte de este último compone el **pedículo de fijación**, que conecta la parte caudal del embrión a los tejidos extraembrionarios que lo rodean (v. figs. 5.4 y 7.1). Más tarde el pedículo de fijación se convierte en el cordón umbilical.

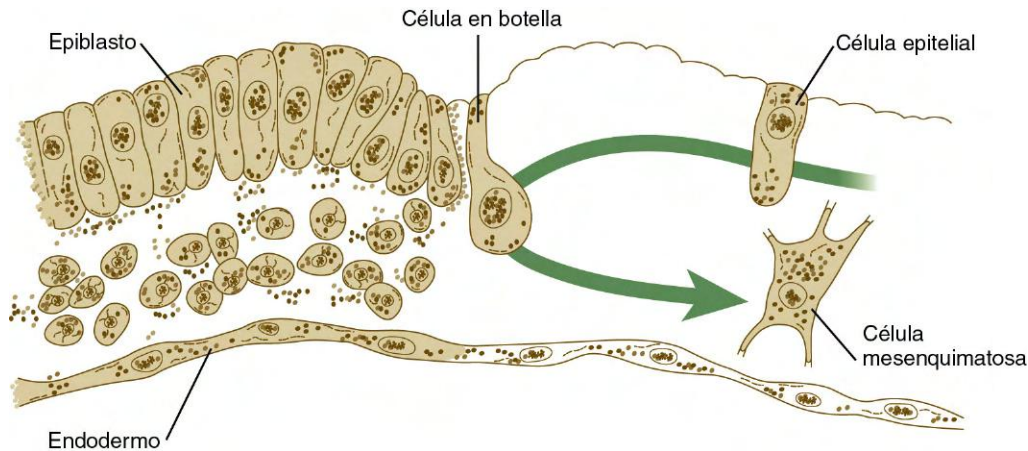
Los movimientos de las células que atraviesan la línea primitiva están acompañados de cambios sustanciales en su estructura y organización (fig. 5.6). Mientras permanecen en el epiblasto, estas células poseen las propiedades de células epiteliales típicas, con superficies apical y basal bien definidas, y aparecen asociadas a una lámina basal subyacente al epiblasto. Cuando se introducen en la línea primitiva estas células se elongan, pierden su lámina basal y adoptan una morfología característica que ha hecho que se las denomine **células en botella**. Cuando se separan de la capa epiblastica en el surco primitivo, dichas células en botella adoptan la morfología y las características de las **células mesenquimatosas**, que pueden migrar como células aisladas si se da el ambiente extracelular adecuado (v. fig. 5.6). Esta transformación incluye la pérdida de moléculas de adhesión celular específicas (CAM), particularmente **E-cadherina** (v. pág. 254), a medida que las células pasan de una configuración epitelial a una mesenquimatosas. Esta transformación se relaciona con la expresión del factor de transcripción **snail**, que también es activo en el paso de células epiteliales de cresta neural del tubo neural a células mesenquimatosas (v. pág. 254). Como las células del epiblasto están experimentando una **transición epitelio-mesénquima**, comienzan a expresar la CAM **N-cadherina**, que es necesaria

para su desplazamiento desde la línea primitiva a la nueva capa de mesodermo.

Desde el inicio de la gastrulación las células del epiblasto comienzan a producir **ácido hialurónico**, que se introduce en el espacio que queda entre el epiblasto y el hipoblasto. Este ácido es un polímero constituido por subunidades repetidas de ácido D-glucurónico y de N-acetilglucosamina, y se asocia a menudo con la migración celular en los sistemas en desarrollo. Esta molécula tiene una capacidad tremenda para retener agua (hasta 1.000 veces su propio volumen), y su efecto es el de impedir la agregación de las células mesenquimatosas durante la migración celular. Aunque las células mesenquimatosas del mesodermo embrionario se encuentran en un ambiente rico en ácido hialurónico desde que abandonan la línea primitiva, dicho ácido solo no es capaz de mantener la migración de estas células desde la línea primitiva. En todos los embriones de vertebrados investigados hasta el momento, la migración de las células mesodérmicas desde la línea primitiva o la estructura equivalente parece depender de la presencia de **fibronectina**, asociada a la lámina basal por debajo del epiblasto. Finalmente, el mesodermo embrionario se extiende lateralmente como una fina sábana de células mesenquimatosas entre el epiblasto y el hipoblasto (v. fig. 5.5C).

En el momento en el que el mesodermo ha formado una capa bien definida en el embrión humano, la capa germinal superior (resto del epiblasto inicial) se denomina **ectodermo**, mientras que la germinal inferior, que ha desplazado al hipoblasto original, se conoce como **endodermo**. Ésta es la terminología que se va a utilizar en el resto del texto. Cuando se están formando las tres capas germinales, las señales de la **proteína morfogénica ósea 4 (BMP-4)**, derivadas de tejidos extraembrionarios en el extremo caudal del embrión, estimula a un grupo de células en la región posterior del epiblasto a ser transformado en **células germinales primordiales**.





**Fig. 5.6** Esquema de un corte transversal de un embrión durante la gastrulación. Cambios en la morfología de una célula a medida que migra a lo largo del epiblasto (epitelio), a través de la línea primitiva (célula en botella) y alejándose del surco como célula mesenquimatosas que formará parte de la capa germinal mesodérmica. Esta misma célula puede más adelante asumir una configuración epitelial como parte de un somito.

### Regresión de la línea primitiva

Tras su aparición inicial en el extremo caudal del embrión, la línea primitiva experimenta una expansión rostral aproximadamente hasta el día 18 después de la fecundación (v. fig. 5.4). A partir de ese momento regresa caudalmente (v. fig. 5.11), tirando de la notocorda en su regresión. En la cuarta semana todavía quedan vestigios de la línea primitiva. Durante esta fase, la formación del mesodermo continúa mediante las células que migran desde el epiblasto a través del surco primitivo. La regresión de la línea primitiva se acompaña del establecimiento y modelado del mesodermo paraaxial (v. pág. 97), del que se originan los somitos y ulteriormente las estructuras axiales del tronco y de las regiones caudales del cuerpo. Cuando la regresión de la línea primitiva termina, su parte más caudal se caracteriza por una masa de células mesenquimatosas, denominada **masa celular caudal (tail bud)**. Esta estructura representa un papel importante en la formación de la porción más caudal del tubo neural (v. pág. 93).

La línea primitiva suele desaparecer sin dejar rastro, pero en algunos casos muy poco frecuentes aparecen tumores de gran tamaño denominados teratomas en la región sacrococcígea (v. fig. 1.2A). Los teratomas contienen a menudo mezclas grotescas de numerosos tipos de tejidos, tales como cartílago, músculo, tejido adiposo, pelo y tejido glandular. Debido a ello, los teratomas sacrococcígeos parecen originarse a partir de restos de la línea primitiva (que pueden formar todas las capas germinales). También es posible encontrar teratomas en las gónadas y en el mediastino. Estos tumores aparentemente proceden de células germinales.

### Notocorda y placa precordial

La notocorda, la estructura por la que se da la denominación de *Cordados* al filum al que pertenecen todos los vertebrados, es una estructura cilíndrica celular que discurre a lo largo del eje longitudinal del embrión, con una localización inmediatamente ventral al sistema nervioso central. Aunque tanto desde el punto de vista filogenético como ontogenético actúa como el soporte longitudinal inicial del cuerpo, la notocorda también desempeña una función fundamental como principal mecanismo iniciador de una serie de episodios de señalización (inducciones), que transforman las células embrionarias no especializadas en tejidos y órganos definitivos. En concreto, las señales de inducción procedentes de la notocorda: 1) estimulan la conversión del ectodermo superficial que la cubre en tejido neural, 2) especifican la

identidad de determinadas células (placa del suelo) en el sistema nervioso inicial, 3) transforman ciertas células mesodérmicas de los somitos en cuerpos vertebrales y 4) estimulan las primeras fases del desarrollo del páncreas dorsal.

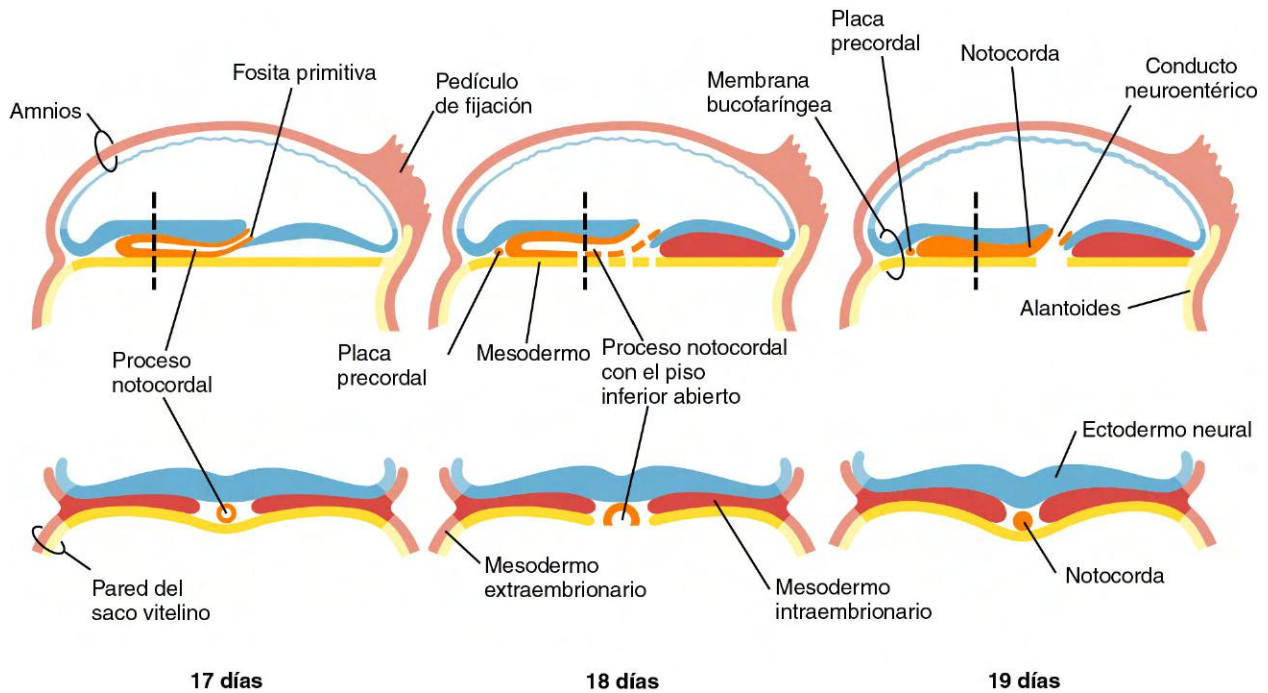
Rostralmente a la notocorda se localiza una pequeña región donde coinciden el ectodermo y el endodermo embrionarios sin que entre ellos haya mesodermo. Denominada **membrana bucofaringea** (v. fig. 5.5), esta estructura marca el lugar de la futura cavidad bucal. Entre el extremo rostral de la notocorda y la membrana bucofaringea existe una pequeña acumulación de células mesodérmicas estrechamente relacionadas con el endodermo, que se llama **placa precordial** (v. fig. 5.5). En aves, la placa precordial emite señales moleculares para estimular la formación del prosencéfalo, similar al papel representado por el endodermo anterior en mamíferos.

Tanto la placa precordial como la notocorda se originan a partir de la entrada en el nódulo primitivo de una población de células epiblasticas, que se unen a otras células originadas en la línea primitiva. A medida que la línea primitiva sufre regresión, los precursores celulares de la placa precordial en primer lugar y de la notocorda en segundo lugar migran rostralmente desde el nódulo, permaneciendo después como una agrupación cilíndrica de células (**proceso notocordal**; v. fig. 5.5A y B) en la estela que deja la línea primitiva en regresión. En los mamíferos, al poco tiempo de la entrada mencionada, las células del proceso notocordal se expanden temporalmente y se fusionan con el endodermo embrionario (fig. 5.7). El resultado es la formación de un **canal neuroentérico** transitorio que conecta la cavidad amniótica en desarrollo con el saco vitelino. Más tarde, las células de la notocorda se separan del techo endodérmico del saco vitelino y forman la notocorda definitiva, un cilindro macizo de células situado en la línea media entre el ectodermo y el endodermo embrionarios (v. fig. 5.7).

## Inducción del sistema nervioso

### Inducción neural

La relación de inducción entre la notocorda (**cordamesodermo**) y el ectodermo que la cubre en la génesis del sistema nervioso ya fue descubierta a principios del siglo xx. Aunque los experimentos originales se realizaron en anfibios, otros similares efectuados en vertebrados superiores han demostrado que los elementos esenciales de la **inducción neural** (o **primaria**) son los mismos en todos los vertebrados.



**Fig. 5.7** De izquierda a derecha, fases secuenciales en la formación de la notocorda. Parte superior, cortes sagitales. Parte inferior, Cortes transversales a nivel de la línea vertical de la figura superior. En la fila superior, el extremo rostral queda a la izquierda. La función del canal neuroentérico no ha sido determinada.

### Cuadro 5.1 Aspectos moleculares de la gastrulación

Muchos decenios de investigación en aves y anfibios han permitido obtener un conocimiento aceptable acerca de los aspectos celulares y moleculares de la gastrulación en estas especies. La investigación más reciente indica que, a pesar de ciertas diferencias entre las especies, los aspectos básicos de la gastrulación en los mamíferos son en esencia similares a los de las aves.

Los procesos que tienen lugar en la gastrulación están guiados por una serie de inducciones moleculares que proceden de una sucesión de centros señalizadores comenzando por el endodermo visceral anterior y progresando hacia la futura parte caudal (posterior) del embrión. Las señales posteriores iniciales desembocan en la formación de la línea primitiva y en la inducción del mesodermo. Una vez que se establece la línea primitiva, el nódulo primitivo toma el control como el centro organizador de la estructura fundamental del eje corporal. A medida que la notocorda se va constituyendo a partir de las células que atraviesan el nódulo primitivo, se convierte en un importante centro señalizador. En humanos permanece poco claro el papel de las células de la **placa precordal**. En aves la placa precordal actúa como un centro señalizador anterior, parecido al endodermo visceral anterior del ratón. Si las señales anteriores en humanos conciernen al hipoblasto anterior (endodermo visceral anterior) o a la placa precordal, o a los dos, queda por resolver.

#### Establecimiento del endodermo visceral anterior e inducción de la línea primitiva (el organizador inicial de la gastrulación)

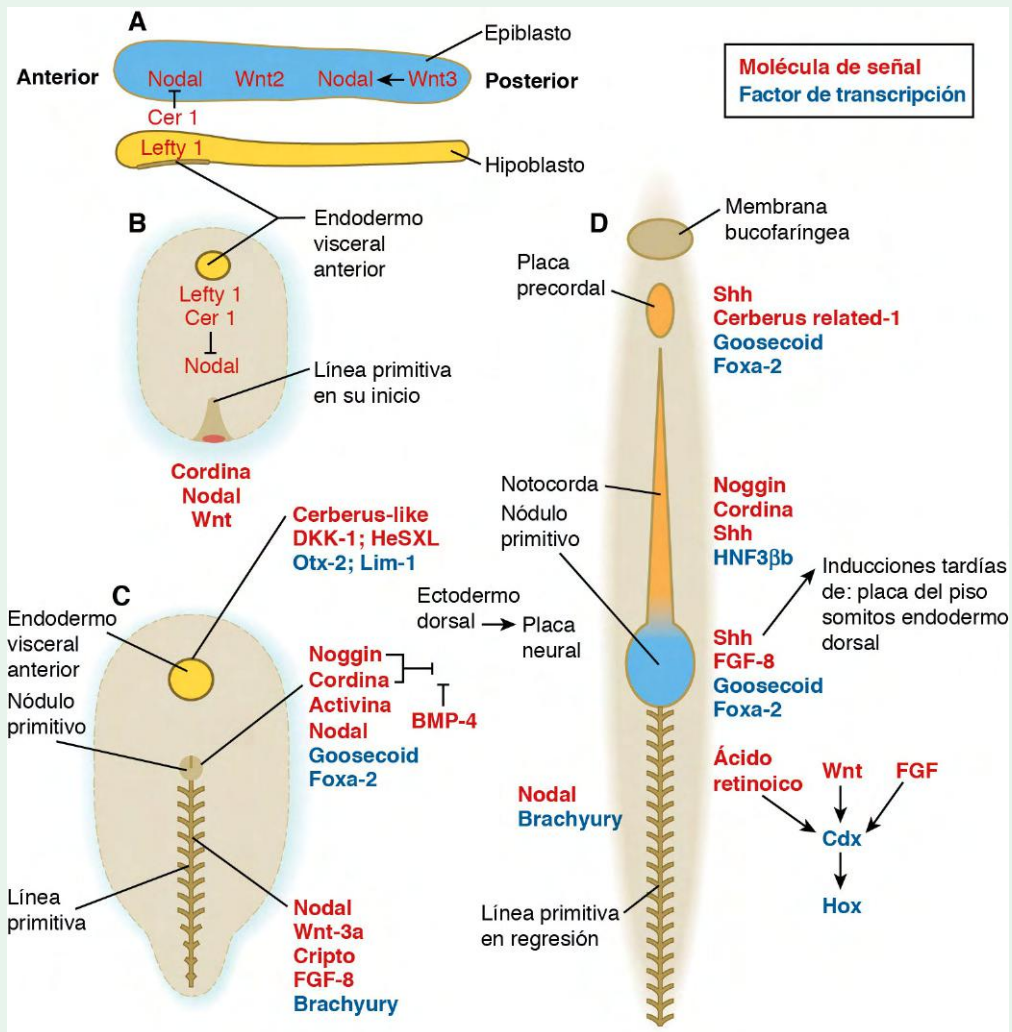
Este aspecto del desarrollo inicial depende casi con exclusividad de estudios llevados a cabo en el embrión de ratón. La simetría original del embrión queda destruida por el desplazamiento del futuro endodermo visceral anterior hacia la zona anterior del disco embrionario. Existe una fase de proliferación y posterior migración celular que formará el endodermo visceral anterior. La migración de estas células

(y el establecimiento resultante del eje anteroposterior) depende de la activación del antagonista de Wnt, **Dkk 1 (Dickkopf 1)** en la futura región anterior del embrión. Esto limita la actividad de Wnt a la futura región posterior del embrión, donde induce la expresión de la molécula señalizadora **Nodal (fig. 5.8A)**. Cuando el endodermo visceral anterior queda estabilizado en la región anterior del disco embrionario produce los inhibidores de Nodal, **lefty-1** y **Cer-1**, lo cual limita la actividad de Nodal al extremo posterior del embrión donde, respondiendo a las señales de Wnt, queda establecido un centro señalizador posterior que induce la formación de la línea primitiva y del mesodermo. En el embrión de pollo la aplicación ectópica de otras dos moléculas señalizadoras, **cordina** y **Vg1**, inducen la formación de una línea primitiva ectópica.

#### El nódulo primitivo (organizador)

A medida que la línea primitiva se alarga, las células que migran del epiblasto se unen a su extremo anterior, haciéndose evidente una masa dinámica de células llamada **nódulo primitivo**. Las células del nódulo expresan muchos genes, entre ellos tres marcadores moleculares clásicos de la región organizadora de muchos vertebrados: **cordina**, **goosecoid** y el **factor nuclear hepático-3β** (ahora llamado **Foxa-2**). No sólo es importante para la formación del propio nódulo el factor de transcripción en hélice alada Foxa-2, sino también es de vital importancia para el establecimiento de las estructuras de la línea media situadas craneal al nódulo. Se requiere Foxa-2 para la iniciación de la función de la notocorda. En su ausencia, la notocorda y la placa de piso del tubo neural (v. cap. 11) no se forman. Por el contrario, el endodermo, la línea primitiva y el mesodermo intermedio se desarrollan. **Goosecoid**, un factor de transcripción de homeodominio, se expresa predominantemente en la región del organizador de todos los vertebrados estudiados. Goosecoid activa **cordina**, **noggin** y otros genes de la región organizadora. Cuando se

## Cuadro 5.1 Aspectos moleculares de la gastrulación (cont.)



**Fig. 5.8 Resumen de los principales genes implicados en diversas fases del desarrollo embrionario inicial.** **A**, Línea preprimitiva (corte sagital). **B**, Formación inicial de la línea primitiva. **C**, Gastrulación (período de formación de las capas germinales). **D**, Gastrulación tardía e inducción neural. Las moléculas en rojo son moléculas de señalización, y las de color azul son factores de transcripción. Los nombres de moléculas específicas (*en negrita*) están situados sobre las estructuras que las expresan.

expresa de manera ectópica estimula la formación de un eje corporal secundario. Las moléculas de señalización asociadas con el nódulo, **cordina** y **noggin**, están involucradas en la inducción neural, y la expresión de **nodal** en el lado izquierdo del embrión es un elemento clave en la configuración de la asimetría izquierda-derecha.

Existen dos genes, *T* y *nodal*, que desempeñan papeles importantes en la función de la línea primitiva y la formación del mesodermo posterior. La expresión del gen *T* parece ser activada por los productos de los genes *Foxa-2* y *goosecoid*. En los mutantes *T* (**braquiuria**), la notocorda comienza a formarse por la actividad de *Foxa-2*, pero no puede completar su desarrollo. Estudios sobre mutantes *T* han demostrado que es necesaria la actividad del gen *brachyury* para los movimientos normales durante la gastrulación de las futuras células mesodérmicas a través de la línea primitiva. En los ratones mutantes *braquiuria* (con cola corta), las células del mesodermo se acumulan en una línea primitiva malformada, y los embriones muestran una defectuosa elongación del eje del cuerpo (incluyendo una cola corta) posterior a las extremidades anteriores. Mutantes del gen *T* pueden ser en humanos los responsables de ciertos defectos groseros de la

porción caudal del cuerpo. **Nodal**, un miembro del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) de la familia de genes del factor de crecimiento (v. tabla 4.1), se expresa en todo el epiblasto posterior antes de la gastrulación, durante la gastrulación su actividad se concentra en el nódulo primitivo. Lo mismo que en el caso del gen *brachyury*, los efectos de *nodal* se ven fuertemente en la región caudal del embrión. En el mutante nulo de *nodal*, la línea primitiva no se forma, y el embrión es deficiente en mesodermo. Del mismo modo, los mutantes de *cripto*, un miembro primitivamente activo de la familia del factor de desarrollo epidérmico y un cofactor esencial en la vía de señalización de *nodal*, producen un fenotipo sin tronco.

Cuando las células pasan a través de la línea primitiva, una región de expresión de genes *Hox* comienza a formarse alrededor de dicha línea. El patrón de expresión de genes *Hox* en el futuro tronco y parte posterior del embrión se basa en la señalización de tres moléculas –ácido-retinoico, Wnt y FGF– que actúan sobre el factor de transcripción Cdx (el equivalente en mamíferos de caudal en *Drosophila*) en el área de la línea primitiva en regresión, justo detrás de los últimos somitos en formación. Cdx actúa sobre los



## Cuadro 5.1 Aspectos moleculares de la gastrulación (cont.)

genes *Hox*, que imponen las características propias de las estructuras segmentarias que se forman a lo largo del eje anteroposterior del embrión (fig. 5.8D).

### La placa precordial y la notocorda

Las primeras células que pasan a través del nódulo primitivo forman una masa celular discreta en la línea media, la **placa precordial**, estrechamente asociada con el endodermo en la región inmediatamente caudal a la membrana bucofaríngea. La próxima generación de células que pase a través del nódulo formará la notocorda.

La **notocorda** es un importante centro de señalización axial del tronco en el embrión inicial, y es importante en la formación de muchas estructuras axiales. Bajo la influencia de *Foxa-2* y *gooseoid*, las células de la notocorda en formación producen **noggin** y **cordina**, moléculas conocidas por ser unas potentes inductoras neurales en muchas especies. La notocorda también produce **Sonic hedgehog** (*shh*), la molécula efectora para muchas inducciones de estructuras axiales posterior a la inducción de la placa neural. La notocorda no estimula la formación de partes anteriores como el cerebro u otras estructuras cefálicas, a pesar de la inducción de la placa neural en el ectodermo suprayacente. Esta función está reservada para el endodermo anterior visceral.

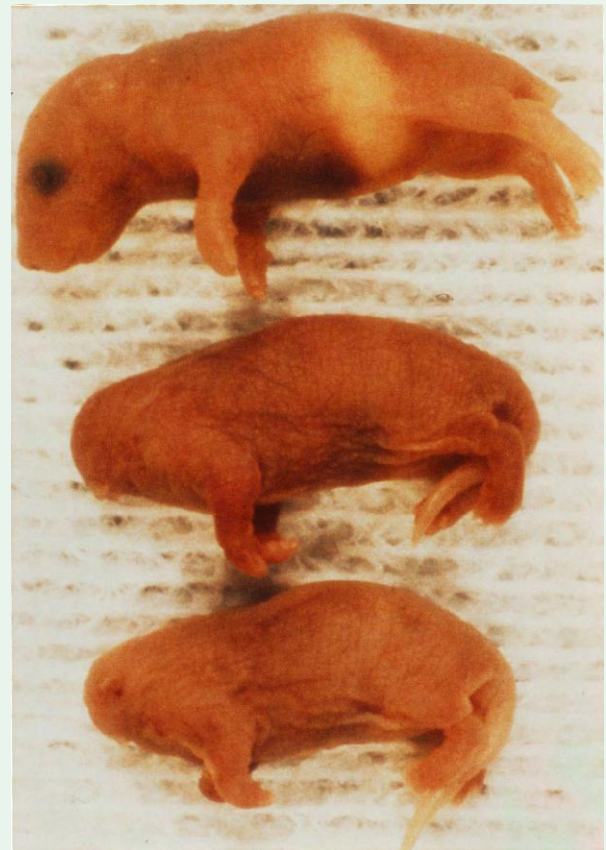
La **placa precordial**, a veces llamada **organizador cefálico**, está formada por células mesendodérmicas que son las que primero pasan por el nódulo primitivo. Estas células están estrechamente asociadas estructural y funcionalmente con las células del endodermo anterior subyacente. Junto con el endodermo anterior visceral (v. más adelante), la placa precordial es una fuente de señales importantes, especialmente *shh*, que están implicadas en la ventralización del cerebro anterior. Además, la placa precordial es fuente de señales importantes para la supervivencia de las células de la cresta neural que emigran tempranamente desde el cerebro anterior.

### Endodermo visceral anterior (hipoblasto)

En los mamíferos, incluso antes de que las células del mesodermo comiencen a migrar a través del nódulo primitivo, el hipoblasto anterior (llamado el **endodermo visceral anterior** por embriólogos dedicados al estudio del ratón) expresa los genes característicos de la placa precordial e inicia la formación de la cabeza. El propio endodermo anterior visceral se subdivide en una parte anterior, que sirve como un centro de señalización para la formación inicial del corazón (v. pág. 104), y una zona más posterior, que se convierte en parte del complejo de la placa precordial e induce la formación de la cabeza. De acuerdo con un modelo, la inducción de la cabeza y el cerebro anterior en los mamíferos es un proceso de dos pasos, en el que una inducción inicial procedente del endodermo visceral anterior confiere un carácter anterior lábil para la cabeza y el cerebro, y una inducción posterior procedente del mesodermo de la placa precordial refuerza y mantiene esta inducción.

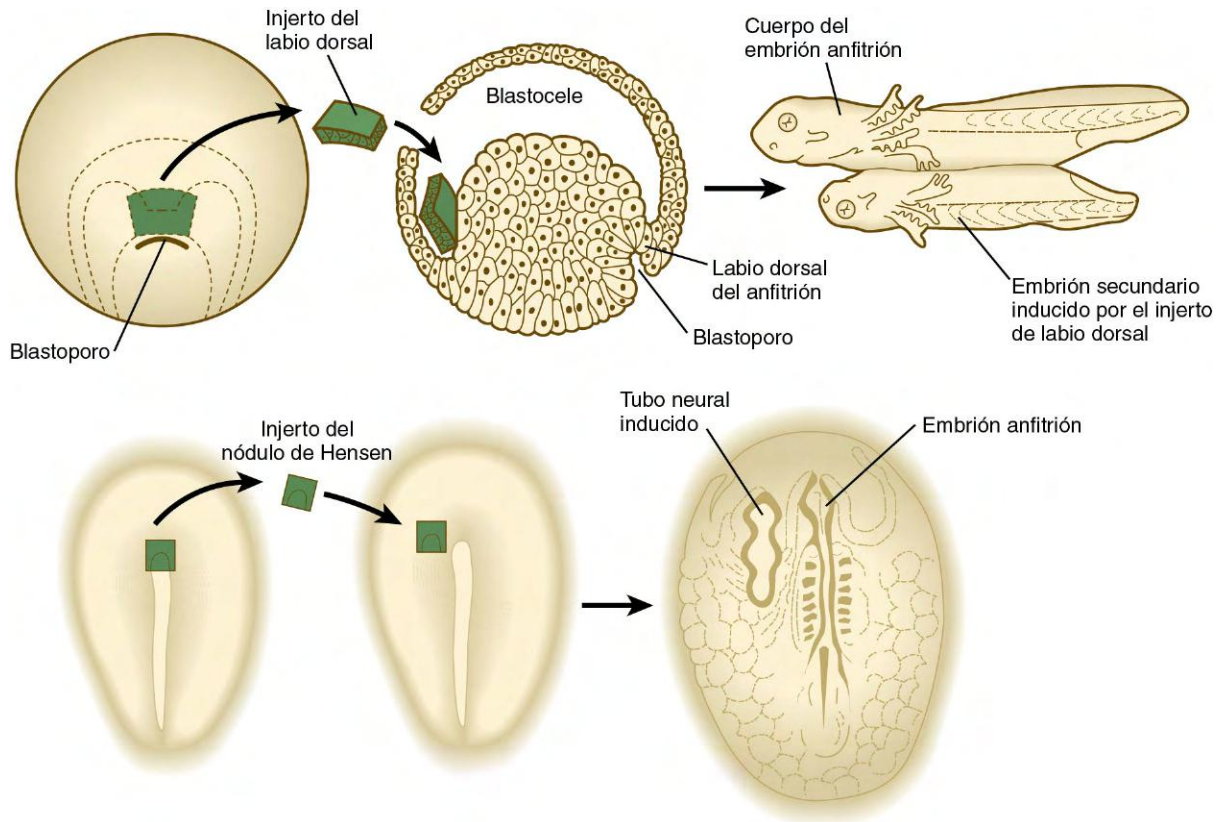
Los experimentos de delección y trasplante llevados a cabo en anfibios establecieron el fundamento para el conocimiento actual de la inducción neural. (V. caps. 6 y 11 para más detalles sobre la formación del sistema nervioso.) En ausencia del cordamesodermo que se desplaza desde el labio dorsal del blastoporo (el equivalente en los anfibios del nódulo primitivo), el sistema nervioso no se origina a partir del ectodermo dorsal. Por otra parte, si el labio dorsal del blastoporo se injerta bajo el ectodermo ventral de otro embrión anfitrión, se forman un sistema nervioso y un eje corporal secundarios en la zona del injerto (fig. 5.10).

Una función importante del endodermo anterior visceral es emitir señales moleculares que inhiben el desarrollo de estructuras embrionarias posteriores. Para producir una cabeza es necesario bloquear la señal de la proteína morfogénica ósea 4 (BMP-4) (por *noggin*) y otra de *Wnt* (por *Dkk-1*). Moléculas de señalización y factores de transcripción son producidos en centros cefálicos de señalización. En ratones portadores de mutantes de **Lim-1** (*Lhx-1*), un factor de transcripción que contiene *homeobox*, y **cerberus-like 1**, una molécula de señalización, los ratones nacen sin cabeza (fig. 5.9). Los ratones sin cabeza nacen sin estructuras neurales anteriores al rombómero 3 (v. fig. 6.3). *Otx-2*, otro factor de transcripción presente en el centro de señalización cefálico, es también un marcador general de la región anterior inducida del sistema nervioso central. Muchas otras moléculas también se expresan en el centro de señalización cefálico. Queda por determinar cómo producen la formación de la cabeza.



**Fig. 5.9** Ratones recién nacidos sin cabeza junto a un ratón normal. Los ratones sin cabeza son mutantes nulos del gen *Lim-1*. (De Shawlot W, Behringer RR: *Nature* 374:425-430, 1994.)

El labio dorsal ha sido denominado el **organizador**, debido a su capacidad para estimular la formación de un eje corporal secundario. En estudios posteriores se ha demostrado que las interacciones que tienen lugar en la región del labio dorsal de los anfibios son mucho más complejas que una simple inducción entre el cordamesodermo y el ectodermo. También se han efectuado experimentos de delección y trasplante en embriones de aves y mamíferos (v. fig. 5.10); claramente, el nódulo primitivo y el proceso notocordal en las aves y los mamíferos tienen una función homóloga a la del labio dorsal y el cordamesodermo



**Fig. 5.10 Experimentos iniciales que muestran la inducción neural.** *Parte superior*, el injerto del labio dorsal del blastoporo en un embrión de salamandra induce la formación de un embrión secundario. *Parte inferior*, el injerto del nódulo de Hensen de un embrión de ave en otro embrión induce la formación de un tubo neural secundario. (*Parte superior* basada en estudios de Spemann H: *Embryonic development and induction*, Nueva York, 1938, Hafner; *parte inferior* basada en estudios de Waddington C: *J Exp Biol* 10:38-46, 1933).

en los anfibios. Esto quiere decir que en los vertebrados superiores el nódulo primitivo y el proceso notocordal actúan como inductores neurales, mientras que el ectodermo que queda por encima es el tejido de respuesta. Durante muchos años, los embriólogos han dedicado un esfuerzo enorme de investigación a identificar la naturaleza de la señal de inducción que pasa desde el cordamesodermo hasta el ectodermo.

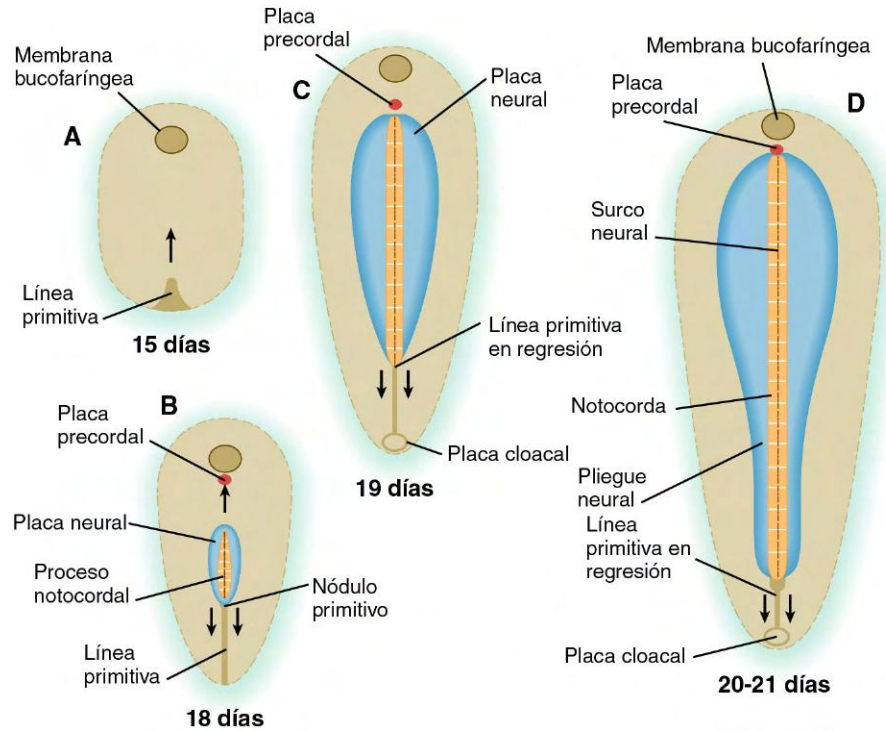
Los primeros intentos de determinar la naturaleza del estímulo de inducción se caracterizaron por un gran optimismo. Ya en la década de 1930, varios laboratorios habían propuesto que el estímulo de inducción consistía en moléculas tan diversas como ciertas proteínas y esteroides. Al poco tiempo tuvo lugar el descubrimiento de que la inducción neural podía producirse incluso por una variedad más amplia de estímulos, que incluía a los iones inorgánicos o a los tejidos muertos. Con esta plétora de posibles inductores, la atención se dirigió a las propiedades del tejido de respuesta (el ectodermo dorsal) y a sus posibles formas de reacción frente al estímulo inductor a través de una vía final común. La búsqueda de las moléculas de inducción neural y de su mecanismo de acción ha sido compleja y frustrante, con muchos callejones sin salida y con recodos equivocados en el camino.

Algunos laboratorios observaron que el ectodermo aislado podía responder *in vitro* a los estímulos de inducción y transformarse en tejido neural. Una técnica muy útil para el estudio de la inducción *in vitro* implicaba la separación entre el tejido de respuesta y el inductor por un filtro con poros que permitía el paso de moléculas pero no de células. Esta técnica ha sido utilizada en el análisis de diversos sistemas de inducción en los mamíferos.

Varios estudios experimentales de manipulación han mostrado claramente que la inducción neural no es un simple proceso de todo o nada, sino que, antes bien, existe una especificidad regional considerable (p. ej., ciertos inductores artificiales estimulan la formación de las estructuras neurales más anteriores, mientras que otros lo hacen respecto a las más posteriores). En embriones de anfibios, el cordamesodermo anterior tiene propiedades de inducción diferentes a las del posterior.

En estudios de investigación recientes se han identificado moléculas específicas que dan lugar a la inducción neural. En los anfibios, los agentes de inducción son tres moléculas de señal (**noggin**, **folistatina** y **cordina**) producidas por la notocorda. Al principio se pensó que estas moléculas estimulaban directamente a células no comprometidas del ectodermo dorsal para la formación de tejido neural, pero en estudios de investigación posteriores realizados sobre anfibios se ha demostrado que estos inductores actúan mediante el bloqueo de la acción de un inhibidor **BMP-4**, en el ectodermo dorsal. En ausencia de actividad de la BMP-4, el ectodermo dorsal forma tejido neural por defecto.

Nuestra idea actual sobre la inducción neural, en mamíferos, se corresponde con un esquema bastante complejo, tanto en la localización como en el momento de las interacciones inductivas que tienen un papel en definir el inicio y la organización del sistema nervioso central. De acuerdo con un punto de vista más moderno, durante el estadio inicial de línea primitiva, el precursor del nódulo primitivo llamado **organizador de la gástrula** segrega **Cer-1**, un inhibidor de BMP. En ausencia de actividad BMP, la zona anterior del epiblasto es inducida a convertirse, por defecto, en tejido neural anterior. En estadios posteriores de la gastrulación el



**Fig. 5.11 Relaciones entre la placa neural y la línea primitiva.** A, Día 15. B, Día 18. C, Día 19. D, Días 20 y 21.

carácter anterior del tejido neural inducido se mantiene primero mediante señales que proceden del endodermo visceral anterior (o su equivalente en humano) y luego por señales que proceden del mesodermo anterior (notocorda y placa precordal). Estas señales son Cer-1, un inhibidor de BMP, y lefty-1, un inhibidor de nodal cuya influencia es posteriorizante.

A medida que la gastrulación se desarrolla y el nódulo primitivo toma forma, éste induce al epiblasto a formar tejido neural a través de un mecanismo similar al de inhibición de BMP. Este tejido neuronal inducido adquiere un carácter posterior a través de la acción de nodal, que se concentra en el extremo posterior del embrión.

### Formación inicial de la placa neural

La primera respuesta morfológica obvia del embrión frente a la inducción neural es la transformación del ectodermo dorsal que queda por encima del proceso notocordal en una placa alargada de células epiteliales engrosadas, denominada **placa neural** (fig. 5.11). El límite de la placa neural se especifica por la exposición de las células que ocupan esa zona a una cierta concentración de BMP. Ésta es la región de la que surgirá la cresta neural (v. pág. 254).

Tras la formación de dicha placa neural, la capa germinal ectodérmica queda subdividida en dos linajes de desarrollo: uno neural y otro no neural. Este ejemplo ilustra varios conceptos fundamentales en el desarrollo: la **restricción**, la **determinación** y la **diferenciación**. El cigoto y las blastómeras resultantes del primer par de divisiones de la segmentación son **totipotentes** (es decir, capaces de formar cualquier célula del organismo).

A medida que progresa el desarrollo, se producen varias decisiones que reducen las opciones de desarrollo de estas células (fig. 5.12). Por ejemplo, en fases iniciales de la segmentación, algunas células quedan comprometidas en la línea del trofoblasto extraembrionario y ya no pueden participar en la formación del embrión mismo. En el punto en que las células se comprometen para dar lugar al trofoblasto ha tenido lugar un proceso de restricción. Cuando un grupo celular ha pasado su último proceso de restricción (p. ej., la transición desde

citotrofoblasto a sincitiotrofoblasto), su destino está fijado y se dice que estas células están determinadas\*. Estos términos, que fueron acuñados en los primeros tiempos de la embriología experimental, se sabe en la actualidad que reflejan las limitaciones en la expresión génica a medida que las líneas celulares siguen su desarrollo normal. Los casos infrecuentes en los que las células o tejidos sufren una desviación intensa de su desarrollo normal, un fenómeno denominado **metaplasia**, tienen un interés considerable para los patólogos y para todos los especialistas que estudian el control de la expresión génica.


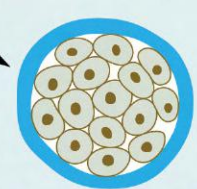
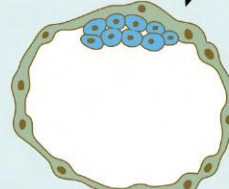
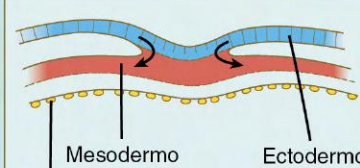
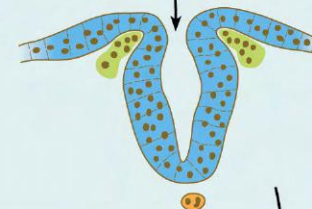
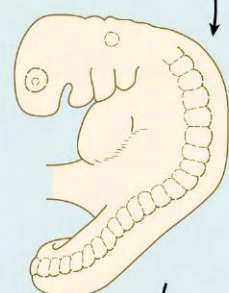
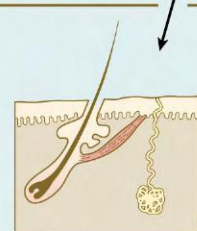
Restricción y determinación son términos que indican la limitación progresiva de la capacidad de desarrollo en el embrión. La diferenciación describe la expresión morfológica o funcional real de la porción del genoma que permanece disponible para una célula o un grupo celular concretos. La diferenciación se refiere generalmente al curso de la especialización fenotípica de las células. Un ejemplo de diferenciación tiene lugar en la espermatogénesis, cuando las espermatogonias—que son células de aspecto relativamente corriente—se transforman en espermatozoides altamente especializados.

### Moléculas de adhesión celular

A principios del siglo xx, los investigadores determinaron que las células de características similares en suspensión mostraban una tendencia intensa a la agregación. Si se mezclan tipos diferentes de células embrionarias suelen separarse según el tipo tisular. Los patrones de separación incluso ofrecen datos acerca de sus propiedades y su comportamiento en el organismo maduro. Por ejemplo, si se mezclan células embrionarias ectodérmicas y mesodérmicas, éstas se agrupan formando una capa superficial de células ectodérmicas que rodean a un grupo central de mesodérmicas.

\*El término **especificado/especificada (especificación)** vuelve a usarse cada vez más como un sinónimo próximo al de determinación como referencia a la fijación del futuro destino de una célula.



		Potencial celular
Cigoto		Células totipotentes
Segmentación		
Determinación dentro-fuera		Sólo la masa celular interna puede formar el embrión mismo
Gastrulación Formación de las capas germinales Ectodermo Mesodermo Endodermo		Derivados ectodérmicos Cerebro Médula espinal Nervios periféricos Células pigmentarias Oído interno Retina Iris Cristalino Córnea Glándulas cutáneas Pelo Epidermis
Neurulación (inducción neural) Sistema nervioso central Cresta neural		Potencia ectodérmica restante Oído interno Cristalino Córnea Glándulas cutáneas Pelo Epidermis
Inducciones secundarias Oído interno Cristalino		Potencia ectodérmica restante Córnea Glándulas cutáneas Pelo Epidermis
Inducciones tardías Córnea Glándulas cutáneas Pelo		Potencia ectodérmica restante Epidermis

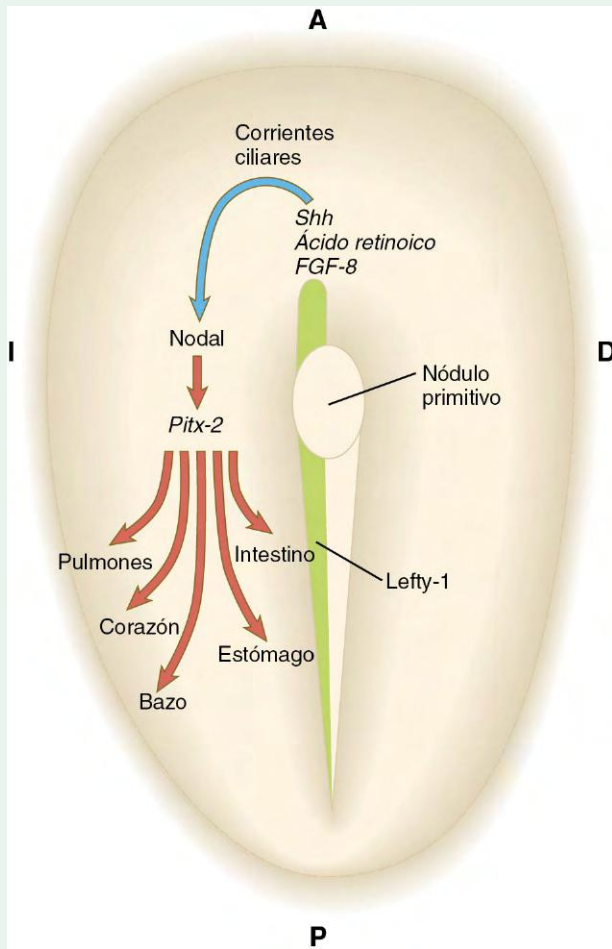
**Fig. 5.12 Restricción durante el desarrollo embrionario.** Las leyendas que quedan a la derecha ilustran la restricción progresiva del potencial de desarrollo de las células que darán lugar finalmente a la formación de la epidermis. A la izquierda aparecen los procesos del desarrollo que eliminan a algunos grupos celulares de la diferenciación epidérmica.

Cuadro 5.2 Bases moleculares de la asimetría izquierda-derecha

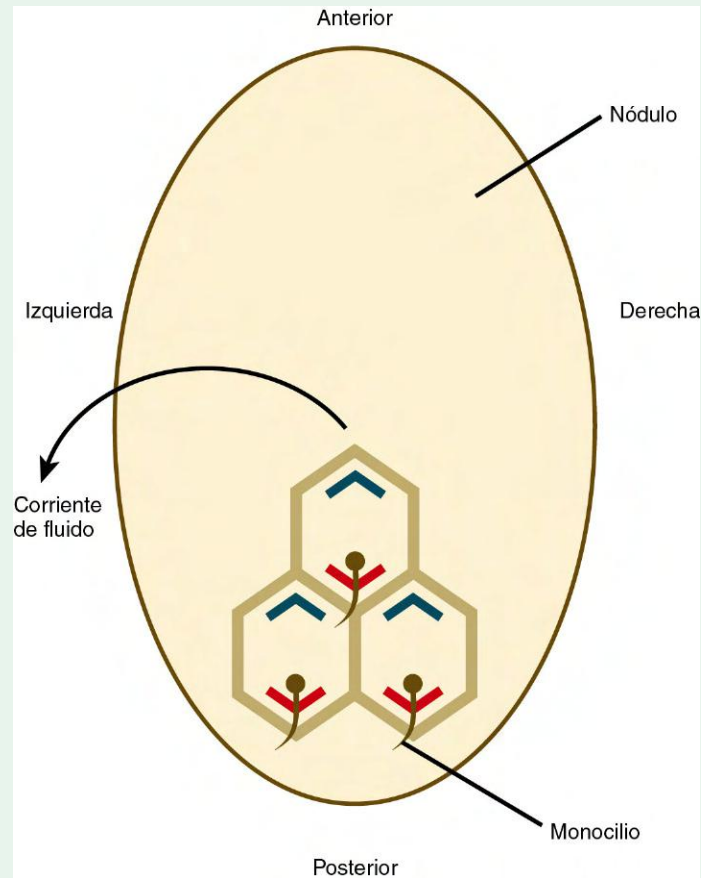
Hasta el momento de la gastrulación, el embrión es bilateralmente simétrico, pero cuando ésta comienza se ponen en marcha una serie de mecanismos que traen como consecuencia la incurvación del tubo cardíaco hacia la derecha seguida de una incurvación asimétrica del tubo digestivo y del posicionamiento asimétrico del hígado, bazo y de la lobulación de los pulmones. En embriones de mamíferos, la primera manifestación conocida de asimetría consiste en el movimiento rítmico de los cilios alrededor del nódulo primitivo (fig. 5.13). Estos movimientos producen una corriente direccional, durante un período de desarrollo muy limitado (desde el estadio de dos somitos al de seis en el ratón), que conduce a la expresión de dos moléculas de señalización que pertenecen a la familia del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) –nodal, una molécula de ruptura de simetría en el lado izquierdo del embrión, y *lefty-1*, situado a lo largo de la línea izquierda de la línea primitiva–. *Lefty-1* puede funcionar para evitar la difusión de las moléculas que determinan la izquierda en el lado derecho del embrión. Una secuencia de interacciones moleculares aguas

abajo de nodal conduce a la activación del gen *Pitx2*, un factor de transcripción, también en el lado izquierdo. La proteína *Pitx2* conduce a un desarrollo asimétrico posteriormente, como la rotación de los intestinos y el estómago, la posición del bazo y la lobulación asimétrica de los pulmones. Aunque la expresión del lado izquierdo del nódulo en el mesodermo lateral parece ser común en la determinación de la asimetría izquierda-derecha en los vertebrados, sin embargo, eventos moleculares tempranos (aguas arriba) difieren entre las diferentes clases de vertebrados. En el pollo, importantes moléculas de señalización, tales como Sonic hedgehog (*shh*) y el factor de crecimiento fibroblástico 8 (FGF-8), están distribuidos asimétricamente alrededor del nódulo, mientras que en el ratón, la distribución es uniforme.

Actualmente el objetivo de numerosas investigaciones es la manera en cómo la polaridad anteroposterior, mostrada por la línea primitiva, se traduce a través de corrientes ciliares en asimetría izquierda-derecha. Un candidato probable es la polaridad celular plana, que es un mecanismo de dirección de las células para orientarlas a lo largo de un eje en el plano de un tejido epitelial. Esto se logra mediante la distribución asimétrica de varias proteínas a lo largo de este eje. En el nódulo, *Dishevelled* se concentra en la región posterior de las células, y un homólogo, *Prickle*, está dispuesto a lo largo del borde anterior (fig. 5.14). El cuerpo basal en cada una de las 200 y 300 células monociliadas del nódulo se asocia



**Fig. 5.13** Resumen de las bases moleculares de la asimetría corporal. Las corrientes ciliares en el nódulo primitivo desplazan las moléculas que rompen la simetría hacia el lado izquierdo del embrión, donde estimulan una cascada asimétrica de expresión génica a través de *Pitx-2*. *Lefty-1*, expresado en la parte izquierda de la línea primitiva, parece impedir la difusión de moléculas hacia el lado derecho del embrión. Sólo se muestran las moléculas fundamentales de esta compleja cascada. *Shh*, Sonic hedgehog; FGF-8, factor de crecimiento fibroblástico 8.



**Fig. 5.14** Relación entre las proteínas de polaridad celular plana *Dishevelled* (rojo) y *Prickle* (verde) y la ubicación del monocilio en las células del nódulo primitivo. La situación posterior de los monocilios es tal que su ritmo conduce a una corriente de fluido hacia la izquierda alrededor del nódulo.

## Cuadro 5.2 Bases moleculares de la asimetría izquierda-derecha (cont.)

con Dishevelled, y el cilio que sobresale de la célula lo hace bajo un ángulo que produce la corriente de fluido hacia la izquierda cuando los cilios se mueven rítmicamente. Se especula que un gradiente de Wnt es responsable de la distribución asimétrica de Dishevelled y Prickle, pero esto aún no se ha confirmado.

En aproximadamente 1 de cada 10.000 personas la asimetría izquierda-derecha del cuerpo está totalmente invertida, un estado conocido como **situs inversus** (fig. 5.15). Esta situación no se diagnostica a menudo hasta que el individuo es examinado tardíamente en la vida por un médico astuto. Varias mutaciones y síndromes se relacionan con esta condición, uno de los más pedagógicos es el **síndrome de Kartagener**, en el que situs inversus se asocia con síntomas respiratorios (sinusitis y bronquiectasia) que resultan de anomalías de los brazos de dineína en los cilios (cilios inmóviles). En un ratón mutante similar, los cilios alrededor del nódulo primitivo no funcionan correctamente, y la falta de direccionalidad de las corrientes de fluido alrededor del nódulo se sospecha que sea la causa de la distribución aleatoria de nodal y otras moléculas productoras de asimetría en el lado derecho del embrión. También puede ocurrir situs inversus parcial, como sólo la situación de un corazón a la derecha (**dextrocardia**). Estos hechos aislados de órganos asimétricos mal situados son probablemente el resultado de mutaciones río abajo de los más de 24 genes implicados en la asimetría izquierda-derecha.

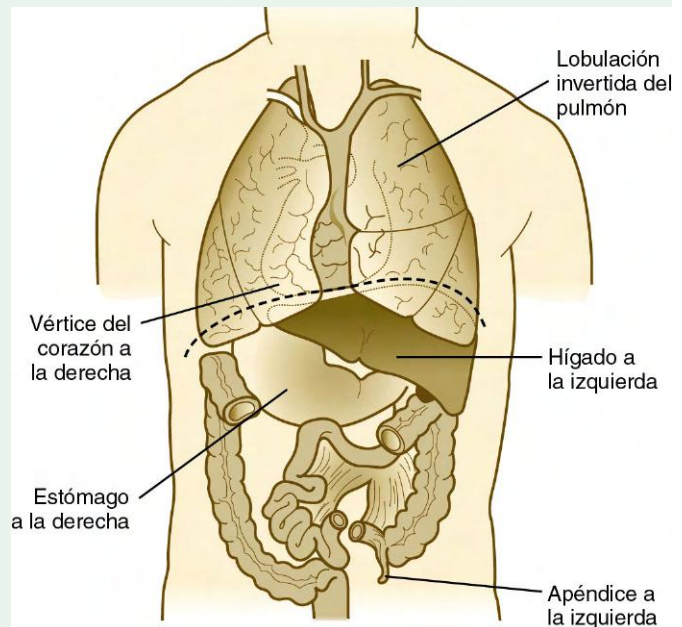


Fig. 5.15 Situs inversus completo en un adulto.

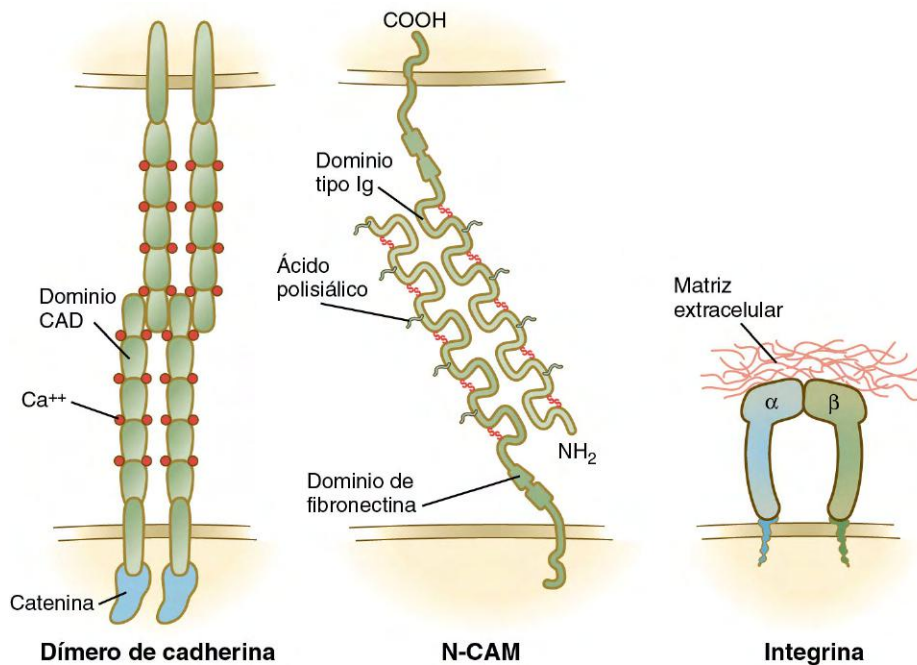


Fig. 5.16 Tres moléculas de adhesión celular fundamentales. CAM, molécula de adhesión celular; Ig, inmunoglobulina.

La investigación actual ha mostrado las bases moleculares de muchos de los procesos de agregación y separación celulares descritos por los primeros embriólogos. De las varias familias de CAM que han sido descritas, tres son las de mayor importancia respecto al desarrollo embrionario. La primera está representada por las **cadherinas**, éstas son sencillas glucoproteínas transmembrana ordenadas típicamente como homodímeros que sobresalen de la superficie celular. Los dímeros de cadherina

en células adyacentes se adhieren unos a otros en presencia de calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ), esto trae como consecuencia el que las células queden firmemente unidas unas a otras (fig. 5.16). Una de las moléculas más presentes es la E-cadherina, responsable de adherir las células epiteliales entre sí (v. fig. 16.6). Durante la transformación epitelio-mesénquima, tal como se muestra en la figura 5.8, las células epiteliales pierden su E-cadherina, cuando se transforman en células mesenquimatosas, pero si

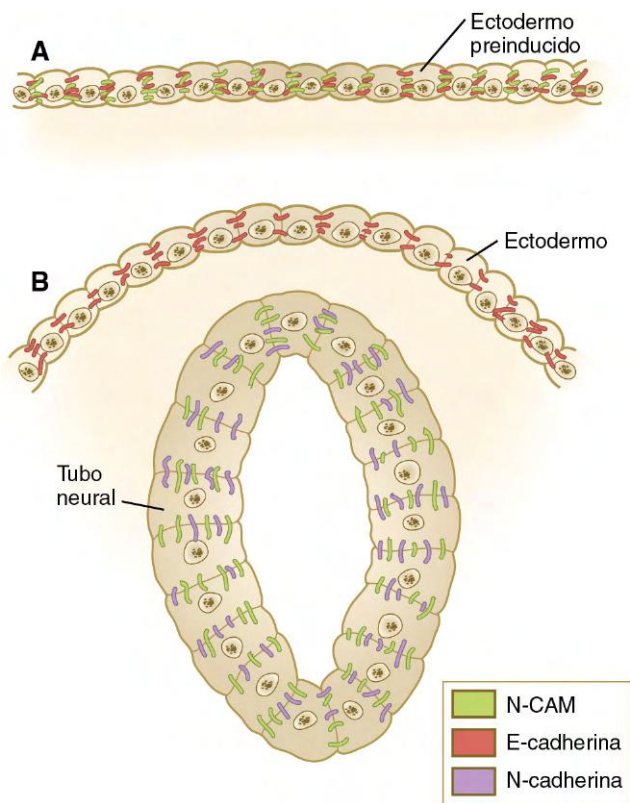


estas células más tarde en el desarrollo vuelven a formar un epitelio reexpresan la E-cadherina nuevamente.

Las inmunoglobulinas **Ig (inmunoglobulina)-CAM** se caracterizan por tener un número variable de dominios extracelulares similares a los de las inmunoglobulinas. Estas moléculas se adhieren a similares (**unión homofilica**) o diferentes (**unión heterofilica**) CAM sobre sus células vecinas, lo que ocurre sin la intervención de iones de calcio (v. fig. 5.16). Uno de los miembros más importante de esta familia es la **N-CAM**, ésta se expresa notablemente dentro del sistema nervioso en desarrollo. Las Ig-CAM no unen las células tan fuertemente como las cadherinas, sino que su papel es administrar un afinado de las conexiones intercelulares. La N-CAM se caracteriza por presentar una concentración elevada de grupos de ácido siálico con carga negativa en el componente de carbohidrato de la molécula; además, las formas embrionarias de N-CAM tienen una cantidad de ácido siálico tres veces mayor que la forma adulta de la molécula.

En fases previas a la inducción primaria del sistema nervioso, el ectodermo expresa N-CAM y E-cadherina (conocida inicialmente como L-CAM). Después de la inducción primaria, las células integradas en el recientemente formado tubo neural continúan expresando N-CAM, pero no E-cadherina. Estas células también expresan fuertemente N-cadherina. Al contrario, el ectodermo cesa de expresar N-CAM aunque continúa expresando E-cadherina (fig. 5.17).

La tercera gran familia de moléculas de CAM, las **integrinas**, adhieren células a componentes de la membrana basal y de la matriz extracelular (v. fig. 5.16). Las integrinas forman heterodímeros formados por 1 de 16 cadenas  $\alpha$  y 1 de 8 cadenas  $\beta$ . Las moléculas de la matriz extracelular que tienen propiedades de adherir células son la fibronectina, la laminina y la tenascina (v. fig. 12.3).



**Fig. 5.17** Distribución de las moléculas de adhesión celular en el ectodermo primitivo. Ectodermo preinducido (A) después de la inducción del tubo neural (B).

**Caso clínico**

Un hombre de 35 años, casado y con antecedentes de infecciones respiratorias crónicas es sometido a una exploración radiológica periódica en la que se demuestra que tiene dextrocardia. La exploración física y los estudios de imagen realizados a continuación revelan que sufre un situs inversus completo. El paciente también ha estado acudiendo a otro hospital por un problema completamente diferente, que también está relacionado con los mismos defectos subyacentes.

¿De qué naturaleza es con mayor probabilidad este último problema del paciente?

- A. Urológico.
- B. Dermatológico.
- C. De infertilidad.
- D. Ortopédico.
- E. Oncológico.

**Resumen**

- Justo antes de la implantación, la masa celular interna se reorganiza formando un epitelio (epiblasto), y una segunda capa (hipoblasto) se empieza a constituir ventral al mismo. En el epiblasto se forma la cavidad amniótica debido a un proceso de cavitación; las células que constituyen el hipoblasto dan lugar al revestimiento endodérmico del saco vitelino. El mesodermo extraembrionario parece formarse por una transformación temprana de las células endodérmicas parietales y de las células que migran por la línea primitiva.
- El embrión en fase de pregastrulación establece dos centros señaladores. El endodermo visceral anterior induce la cabeza e inhibe la prolongación anterior de la línea primitiva. El centro posterior induce la línea primitiva y la formación de mesodermo.
- Durante la gastrulación se forma una línea primitiva en el epiblasto, en el extremo caudal del embrión en fase de disco bilaminar. Las células que migran a través de la línea primitiva constituyen el mesodermo y el endodermo, mientras que el epiblasto restante se convierte en el ectodermo.
- El nódulo primitivo, localizado en el extremo rostral de la línea primitiva, es el origen de las células que constituyen la notocorda. También actúa como el organizador o inductor primario del futuro sistema nervioso.
- A medida que atraviesan la línea primitiva, las futuras células mesodérmicas del epiblasto muestran un cambio en su morfología y pasan de ser células epiblasticas epiteliales a células en botella y después mesenquimatosas. Las células mesodérmicas extraembrionarias forman el pedículo de fijación. La migración de las células mesenquimatosas durante la gastrulación es facilitada por moléculas de la matriz extracelular, como las de ácido hialurónico y fibronectina.
- Al final de la tercera semana después de la fecundación, la línea primitiva comienza a presentar regresión caudal y suele desaparecer, pero en ocasiones se forman teratomas sacrococigeos en la zona de regresión.
- Los elementos esenciales de la inducción neural son los mismos en todos los vertebrados. En los mamíferos, el nódulo primitivo y el proceso notocordal actúan como el inductor primario del sistema nervioso. La inducción mesodérmica tiene lugar incluso antes que la inducción neural. Ciertos factores de crecimiento, como Vg1 y activina, son los agentes responsables de la inducción mesodérmica.
- En las etapas iniciales del desarrollo numerosos centros señaladores controlan la organización de muchas estructuras embrionarias importantes. Cada uno de ellos está asociado

a una constelación de genes relevantes en el desarrollo. El organizador inicial de la gastrulación está implicado en la formación de la línea primitiva. El nódulo primitivo organiza la formación de la notocorda y del sistema nervioso, así como aspectos del comportamiento celular asociados a la línea primitiva. La notocorda es importante en la inducción de muchas estructuras axiales, como el sistema nervioso y los somitos. La formación de la cabeza es coordinada por el endodermo visceral anterior (hipoblasto) y por la placa precordial.

- Las primeras blastómeras son totipotentes. A medida que avanza el desarrollo, las células pasan por puntos de restricción que limitan su diferenciación. Cuando el destino de una célula ya ha sido fijado se dice que está determinada. El término «diferenciación» se refiere a la expresión real de la parte del genoma que permanece disponible para una célula determinada, e indica el curso de la especialización fenotípica de una célula.
- La asimetría izquierda-derecha en el embrión inicial se lleva a cabo por la acción de las corrientes ciliares en el nódulo llevando nodal al lado izquierdo del embrión. Esto libera una cascada de moléculas, con Pitx-2 a la cabeza, lo que provoca la formación asimétrica de estructuras tales como el corazón, el hígado, los pulmones y el estómago.
- Las células embrionarias del mismo tipo se adhieren entre sí y se vuelven a agrupar cuando son separadas. El fundamento molecular de la agregación y la adherencia entre las células es la presencia de moléculas de adhesión en su superficie. Las tres familias principales son, por un lado, las cadherinas y las Ig-CAM, que median la adhesión intercelular, y por otro, las integrinas, que median la adhesión de las células a la matriz extracelular circundante.

## Preguntas de repaso

### 1. El inductor principal en la inducción neural primaria es:

- A. El hipoblasto.
- B. La línea primitiva.
- C. El mesodermo extraembrionario.
- D. El proceso notocordal.
- E. El ectodermo embrionario.

### 2. ¿Cuál de los tejidos siguientes se origina a partir de las células que atraviesan la línea primitiva?

- A. El endodermo embrionario.
- B. El hipoblasto.
- C. El citotrofoblasto.
- D. El saco vitelino primario.
- E. El amnios.

### 3. ¿Cuál es la capa germinal cuyas células no están presentes en la membrana bucofaringea?

- A. El ectodermo.
- B. El mesodermo.
- C. El endodermo.
- D. Todas están presentes.

### 4. La placa precordial desempeña un papel importante en la distribución regional de:

- A. La notocorda.
- B. El prosencéfalo.
- C. El mesodermo embrionario.

- D. El nódulo primitivo.
- E. El rombencéfalo.

### 5. La braquiuria, una carencia de los tejidos caudales del cuerpo, se debe a la mutación del gen:

- A. Lim-1.
- B. Noggin.
- C. T.
- D. Sonic hedgehog.
- E. Activina.

### 6. ¿Cuál es la capa del embrión en fase de disco bilaminar (de dos capas) que origina todo el tejido embrionario propiamente dicho?

### 7. ¿Qué importancia tiene el nódulo primitivo en el desarrollo embrionario?

### 8. ¿Cuáles son las moléculas de la matriz extracelular que facilitan la migración de las células mesodérmicas desde la línea primitiva?

### 9. ¿Qué moléculas pueden dar lugar a la inducción mesodérmica en el embrión en fases tempranas del desarrollo?

### 10. ¿En qué fase del desarrollo un gran número de células pierden las moléculas de adhesión?

## Bibliografía

- Arnold SA, Robertson EJ: Making a commitment: cell lineage allocation and axis patterning in the early mouse embryo, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:91-103, 2009.
- Aw S, Levin M: Is left-right asymmetry a form of planar cell polarity? *Development* 136:355-366, 2009.
- Barrow JR and others: *Wnt3* signaling in the epiblast is required for proper orientation of the anteroposterior axis, *Dev Biol* 312:312-320, 2007.
- Brennan J and others: *Nodal* signalling in the epiblast patterns the early mouse embryo, *Nature* 411:965-969, 2001.
- Casey B, Hackett BP: Left-right axis malformations in man and mouse, *Curr Opin Genet Dev* 10:257-261, 2000.
- Chen C and others: The Vg1-related protein Gdf3 acts in a Nodal signaling pathway in the pre-gastrulation mouse embryo, *Development* 133:319-329, 2006.
- Constam DB: Running the gauntlet: an overview of the modalities of travel employed by the putative morphogen Nodal, *Curr Opin Genet Dev* 19:302-307, 2009.
- De Souza FSJ, Niehrs C: Anterior endoderm and head induction in early vertebrate embryos, *Cell Tiss Res* 300:207-217, 2000.
- Enders AC: Trophoblastic differentiation during the transition from trophoblastic plate to lacunar stage of implantation in the rhesus monkey and human, *Am J Anat* 186:85-98, 1989.
- Enders AC, King BF: Formation and differentiation of extraembryonic mesoderm in the rhesus monkey, *Am J Anat* 181:327-340, 1988.
- Ferrer-Vaquer A, Viotti M, Hadjantonakis A-K: Transitions between epithelial and mesenchymal states and the morphogenesis of the early mouse embryo, *Cell Adh Migr* 4:447-457, 2010.
- Gardner RL: The initial phase of embryonic patterning in mammals, *Int Rev Cytol* 203:233-290, 2001.
- Goodrich LV, Strutt D: Principles of planar polarity in animal development, *Development* 138:1877-1892, 2011.
- Hammerschmidt M, Wedlich D: Regulated adhesion as a driving force of gastrulation movements, *Development* 135:3625-3641, 2008.
- Hashimoto M, Hamada H: Translation of anterior-posterior polarity into left-right polarity in the mouse embryo, *Curr Opin Genet Dev* 20:433-437, 2010.
- Herrmann BG: ed: The brachyury gene, *Semin Dev Biol* 6:381-435, 1995.
- Idkowiak J and others: Hypoblast controls mesoderm generation and axial patterning in the gastrulating rabbit embryo, *Dev Genes Evol* 214:591-605, 2004.
- Kavka AI, Green JBA: Tales of tails: brachyury and the T-box genes, *Biochim Biophys Acta* 1333:F73-F84, 1997.

- Kimura-Yoshida C and others: Canonical Wnt signaling and its antagonist regulate anterior-posterior axis polarization by guiding cell migration in mouse visceral endoderm, *Dev Cell* 9:639-650, 2005.
- Levin M: Left-right asymmetry in embryonic development: a comprehensive review, *Mech Dev* 122:3-25, 2005.
- Levine AJ, Brivanlou AH: Proposal of a model of mammalian neural induction, *Dev Biol* 308:247-256, 2007.
- Limura T, Pourquié O: Collinear activation of *Hoxb* genes during gastrulation is linked to mesoderm cell ingression, *Nature* 442:568-571, 2006.
- Limura W and others: Fate and plasticity of the endoderm in the early chick embryo, *Dev Biol* 289:283-295, 2006.
- Luckett WP: Origin and differentiation of the yolk sac and extraembryonic mesoderm in presomite human and rhesus monkey embryos, *Am J Anat* 152:59-98, 1978.
- Luckett WP: The development of primordial and definitive amniotic cavities in early rhesus monkey and human embryos, *Am J Anat* 144:149-168, 1975.
- Müller F, O'Rahilly R: The primitive streak, the caudal eminence and related structures in staged human embryos, *Cells Tiss Organs* 177:2-20, 2004.
- Müller F, O'Rahilly R: The prechordal plate, the rostral end of the notochord and nearby median features in staged human embryos, *Cells Tiss Organs* 173:1-20, 2003.
- Norris D: Breaking the left-right axis: do nodal parcels pass a signal to the left? *Bioessays* 27:991-994, 2005.
- Nowotschin S, Hadjantonakis A-K: Cellular dynamics in the early mouse embryo: from axis formation to gastrulation, *Curr Opin Genet Dev* 20:420-427, 2010.
- Ohta S and others: Cessation of gastrulation is mediated by suppression of epithelial-mesenchymal transition at the ventral ectodermal ridge, *Development* 134:4315-4324, 2007.
- Patthey C, Edlund T, Gunhaga L: Wnt-regulated temporal control of BMP exposure directs the choice between neural plate border and epidermal fate, *Development* 136:73-83, 2009.
- Plusa B and others: Distinct sequential cell behaviours direct primitive endoderm formation in the mouse blastocyst, *Development* 135:3081-3091, 2008.
- Robb L, Tam PPL: Gastrula organizer and embryonic patterning in the mouse, *Semin Cell Dev Biol* 15:543-554, 2004.
- Rozario T, DeSimone DW: The extracellular matrix in development and morphogenesis, *Dev Biol* 341:126-140, 2010.
- Shawlot W, Behringer RR: Requirement for *Lim1* in head organizer function, *Nature* 374:425-430, 1994.
- Shiratori H, Hamada H: The left-right axis in the mouse: from origin to morphology, *Development* 133:2095-2104, 2006.
- Smith JL, Schoenwolf GC: Getting organized: new insights into the organizer of higher vertebrates, *Curr Top Dev Biol* 40:79-110, 1998.
- Spemann H: *Embryonic development and induction*, New York, 1938, Hafner.
- Spemann H, Mangold H: Ueber Induktion von Embryonenanlagen durch Implantation ortfremder Organisatoren, *Arch Mikroskop Anat Entw Mech* 100:599-638, 1924.
- Stern C: Neural induction: 10 years on since the "default model", *Curr Opin Cell Biol* 18:692-697, 2006.
- Stern C: Neural induction: old problem, new findings, yet more questions, *Development* 132:2007-2021, 2005.
- Stern C and others: Head-tail patterning of the vertebrate embryo: one, two or many unresolved problems? *Int J Dev Biol* 50:3-15, 2006.
- Sulik K and others: Morphogenesis of the murine node and notochordal plate, *Dev Dyn* 201:260-278, 1994.
- Tabin C: Do we know anything about how left-right asymmetry is first established in the vertebrate embryo? *J Mol Histol* 36:317-323, 2005.
- Takeichi M: The cadherins: cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis, *Development* 102:639-655, 1988.
- Tam PPL, Behringer RR: Mouse gastrulation: the formation of a mammalian body plan, *Mech Dev* 68:3-25, 1997.
- Townes PL, Holtfrete J: Directed movements and selective adhesion of embryonic amphibian cells, *J Exp Zool* 128:53-120, 1955.
- Viebahn C: The anterior margin of the mammalian gastrula: comparative and phylogenetic aspects of its role in axis formation and head induction, *Curr Top Dev Biol* 46:63-102, 1999.
- Wallingford JB: Planar cell polarity signaling, cilia and polarized ciliary beating, *Curr Opin Cell Biol* 22:597-604, 2010.
- Wallingford JB, Mitchell B: Strange as it may seem: the many links between Wnt signaling, planar cell polarity, and cilia, *Genes Dev* 25:201-213, 2011.
- Watson CM, Tam PPL: Cell lineage determination in the mouse, *Cell Struct Funct* 26:123-129, 2001.
- Wittler L, Kessel M: The acquisition of neural fate in the chick, *Mech Dev* 121:1031-1042, 2004.
- Yamamoto M and others: Nodal antagonists regulate formation of the anteroposterior axis of the mouse embryo, *Nature* 428:387-392, 2004.
- Yamanaka Y and others: Cell and molecular regulation of the mouse blastocyst, *Dev Dyn* 235:2301-2314, 2006.
- Zernicka-Goetz M: Patterning of the embryo: the first spatial decisions in the life of a mouse, *Development* 129:815-892, 2002.



## Organización del plan corporal básico del embrión

Al finalizar la gastrulación, el embrión en sí mismo consiste en un disco plano formado por las tres capas germinales: el ectodermo, el mesodermo y el endodermo. Su eje craneocaudal está definido por la localización de la línea primitiva. Debido al patrón de migración celular a través de ésta y a la regresión de la misma hacia el extremo caudal del embrión, se establece una intensa **polarización craneocaudal** de maduración. Esta polarización se caracteriza al principio por la formación de la notocorda y más tarde por la aparición de la placa neural, por inducción primaria de la notocorda sobre el ectodermo dorsal adyacente.

Como se ha comentado en el capítulo 5, a pesar del aspecto relativamente poco característico del embrión en fase de gastrulación, existen patrones complejos de expresión génica que establecen el plan corporal básico del embrión. Una de las manifestaciones morfológicas más tempranas de este patrón es la segmentación regular que se hace evidente a lo largo del eje craneocaudal del embrión. Este plan segmentario, que es una característica dominante en todos los embriones iniciales, se hace menos obvio a medida que progresa el desarrollo. No obstante, incluso en el adulto persiste la disposición regular de las vértebras, las costillas y los nervios espinales como recuerdo del pasado filogenético y ontogenético muy segmentado del ser humano.

Otro avance fundamental en la comprensión de la organización esencial del plan corporal es la plegadura lateral del embrión inicial, gracias a la cual las tres capas celulares básicamente planas y apiladas una sobre otra (las capas germinales embrionarias primarias) se convierten en una estructura cilíndrica, donde el ectodermo queda en la parte superficial, el endodermo en la profunda y el mesodermo entre ambas. Sin embargo, las bases celulares del plegamiento lateral todavía no han sido determinadas con detalle.

Este capítulo se centra en la organización del plan corporal básico global. Además, se expone la aparición del esbozo de los principales órganos y sistemas del cuerpo a partir de las capas germinales primarias indiferenciadas (v. fig. 6.27).

### Desarrollo del ectodermo

#### Neurulación: formación del tubo neural

La respuesta morfológica inicial principal del ectodermo embrionario frente a la inducción neural es el aumento en la altura de las células destinadas a formar los componentes del sistema nervioso. Estas células transformadas aparecen en forma de una **placa neural** engrosada y visible en la superficie dorsal del embrión inicial (figs. 6.1A y 6.2A). También es significativa, aunque oculta, la expresión restringida de las moléculas de

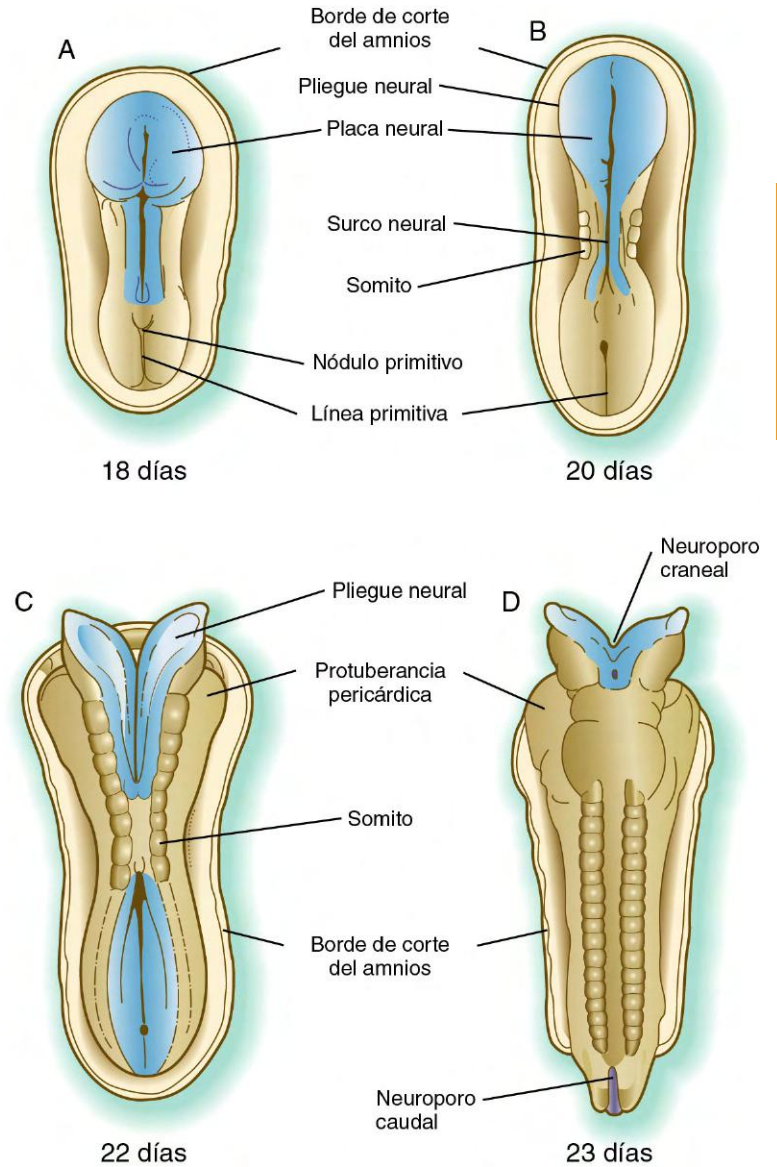
adhesión celular (Ig-CAM), desde N-CAM y E-cadherina en el ectodermo preinducido hasta N-CAM y N-cadherina en la placa neural.

La primera de las cuatro fases principales en la formación del tubo neural es la transformación del ectodermo embrionario general en una placa neural gruesa. La actividad fundamental de la segunda fase es la configuración de los contornos generales de la placa neural, de manera que se hace más estrecha y alargada. Esto se logra, en gran medida, mediante la **convergencia-extensión**, durante la cual las células ectodérmicas que forman la placa neural mientras que se desplazan hacia la línea media se van haciendo más alargadas en sentido craneocaudal al tiempo que se estrechan lateromedialmente. Este proceso, conducido por la polaridad celular plana (v. pág. 87), da como resultado la formación de una placa neural en forma de llave (v. fig. 6.1A).

La tercera fase principal en el proceso de **neurulación** es el plegamiento lateral de la placa neural, con elevación de los dos lados de la misma a lo largo de un **surco neural** en la línea media (v. figs. 6.1B y 6.2B). Se han propuesto muchas explicaciones para el plegamiento lateral de la placa neural y el cierre final del tubo neural. La mayoría de ellas considera que existe un mecanismo único o predominante, aunque en la actualidad se está haciendo evidente que dicho plegamiento se debe a numerosos mecanismos con especificidad de región, tanto intrínsecos como extrínsecos a la placa neural.

La línea media ventral de la placa neural, denominada en ocasiones **bisagra medial**, parece actuar como un punto de anclaje alrededor del cual se elevan los dos lados y forman un ángulo agudo respecto a la horizontal. En el ángulo medio, la curvatura se puede explicar en gran medida por las modificaciones inducidas por la notocorda en la forma de las células neuroepiteliales de la placa neural. Estas células presentan un estrechamiento en su vértice y un ensanchamiento en su base (v. fig. 6.2B), debido a la combinación de la localización basal del núcleo (con expansión lateral de la célula en esta zona) y la contracción de un anillo de microfilamentos de actina en el citoplasma apical. A lo largo de todo el plegamiento lateral de la placa neural en la región de la médula espinal, la mayor parte de la superficie parietal de dicha placa es inicialmente plana (v. fig. 6.2B), apareciendo posteriormente una **bisagra lateral**, en la región del encéfalo, debido a una constricción apical de las células de una determinada región (v. fig. 6.2C). La elevación de los **pliegues neurales** parece deberse sobre todo a factores extrínsecos al epitelio neural, en concreto a fuerzas de empuje generadas por la expansión del epitelio de superficie lateral a la placa neural.

La cuarta fase en la formación del tubo neural consiste en la aposición de las dos superficies apicales más laterales



**Fig. 6.1** Fases iniciales en la formación del sistema nervioso central humano. **A**, A los 18 días. **B**, A los 20 días. **C**, A los 22 días. **D**, A los 23 días.

de los pliegues neurales, su fusión (mediada por los glucoconjugados de la superficie celular) y la separación del segmento completado del tubo neural respecto de la lámina ectodérmica suprayacente (v. fig. 6.2C y D). Al mismo tiempo, las células de la **cresta neural** comienzan a separarse del tubo neural.

El cierre del tubo neural comienza en el embrión casi mitad de la longitud craneocaudal del sistema nervioso a los 21 o 22 días (v. fig. 6.1C). A lo largo de los 2 días siguientes, el cierre se extiende caudalmente como una cremallera, aunque a nivel craneal suelen quedar dos zonas adicionales discontinuas de cierre. Los extremos cefálico y caudal del tubo neural que no se cierran se denominan **neuroporos craneal** y **caudal**. Los neuroporos también se cierran en última instancia, de manera que todo el futuro sistema nervioso central es como un cilindro irregular sellado en ambos extremos. En ocasiones, uno o ambos neuroporos permanecen abiertos y dan lugar a malformaciones congénitas graves (v. pág. 248).

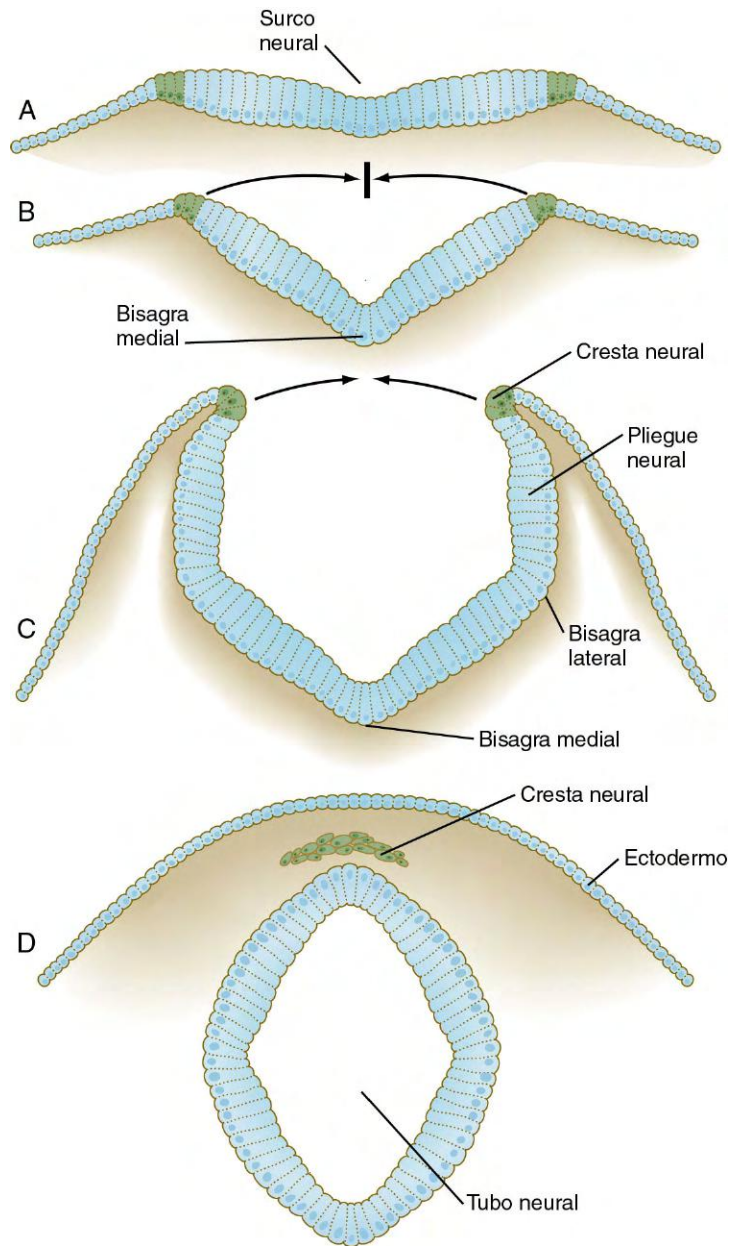
En una localización caudal respecto al neuroporo caudal, el tubo neural restante (más prominente en los animales de

cola larga) se forma por el proceso de **neurulación secundaria**. Este proceso en los mamíferos parece comenzar con la formación de una condensación cilíndrica de células mesenquimatosas, el cordón medular, bajo el ectodermo dorsal del **esbozo de la cola**. En el interior de esta estructura cilíndrica mesenquimatosa se constituye un canal central de manera directa mediante **cavitación** (formación de un espacio en el interior de una masa celular). Dicho canal central se continúa en otro formado durante la neurulación primaria por el plegamiento lateral de la placa neural y por el cierre del neuroporo caudal. Dado el escaso desarrollo del esbozo de la cola, en el ser humano la neurulación secundaria no es un proceso prominente.

### Segmentación en el tubo neural

#### Manifestaciones morfológicas de la segmentación

Poco tiempo después de que el tubo neural adopte su configuración, es posible diferenciar la región del cerebro futuro de la médula espinal. La región que forma el cerebro experimenta



**Fig. 6.2** Cortes transversales a través del tubo neural en formación. **A**, Placa neural. **B**, Pliegue neural. **C**, Pliegues neurales en aposición. **D**, Tubo neural completo. (La cresta neural antes y después de su salida del epitelio neural se muestra en verde.)

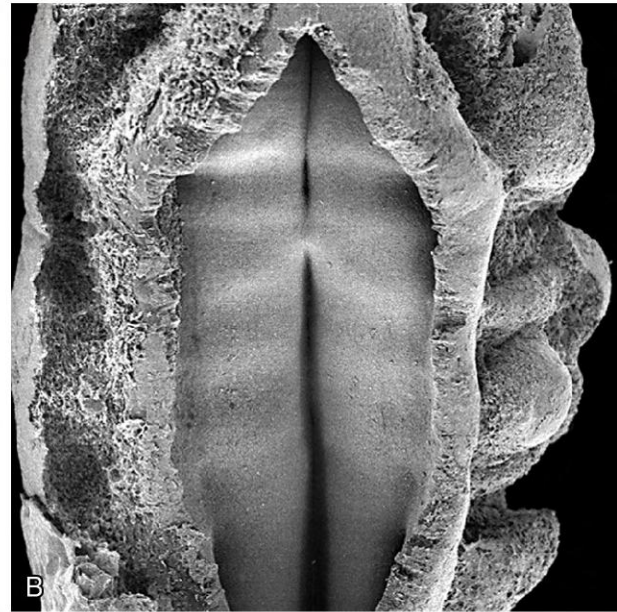
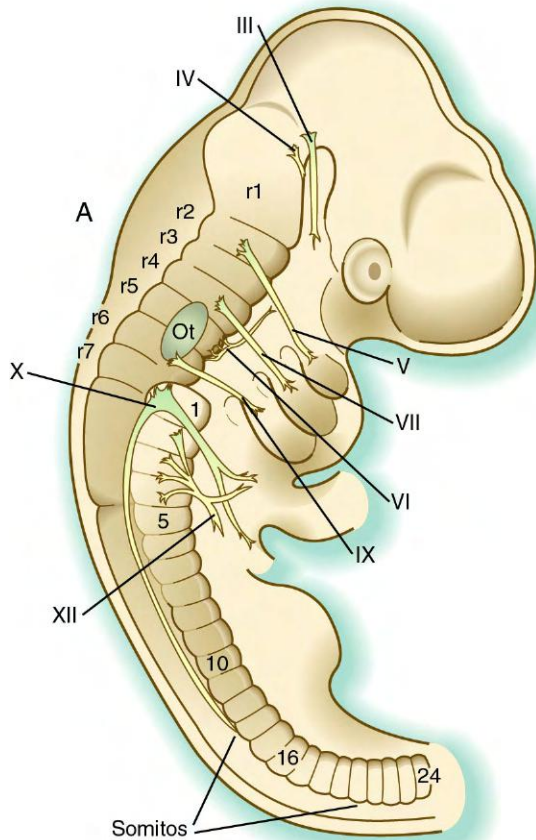
una serie de subdivisiones que constituyen la base para la organización macroscópica fundamental del cerebro del adulto. La segmentación mediante subdivisión de una estructura existente (en el caso del tubo neural) contrasta con la que se produce por adición de segmentos germinales, como ocurre en la formación de los somitos (v. pág. 99). Una serie inicial de subdivisiones da lugar a un encéfalo de tres partes, formado por el **prosencefalo**, el **mesencefalo** y el **rombencefalo**. Más tarde, el primero se subdivide en el **telencefalo** y el **diencefalo**, mientras que el último lo hace en el **metencefalo** y el **mielencefalo** (v. fig. 11.2).

Superpuesto a la organización morfológica básica tradicional del encéfalo en desarrollo existe otro nivel más fino de segmentación, que subdivide ciertas regiones del encéfalo en una serie transitoriamente visible de segmentos regulares denominados **neurómeros** (fig. 6.3). En el rombencefalo, los neurómeros, a menudo denominados **rombómeros**, son

visibles desde el principio de la cuarta semana hasta el final de la quinta. El mesencefalo no parece presentar segmentación, pero el prosencefalo contiene una serie menos regular de **prosómeros**.

Los rombómeros se disponen en parejas distribuidas de manera uniforme o aleatoria y, una vez establecidos, actúan en los embriones de los insectos como compartimentos aislados. Debido a sus propiedades específicas de superficie, las células de los rombómeros adyacentes no atraviesan los límites que quedan entre los segmentos pares e impares; sin embargo, sí se mezclan células concretas procedentes de dos rombómeros pares o impares adyacentes. Durante su breve existencia, los rombómeros proporcionan la base para la organización fundamental del rombencefalo. En el adulto, la organización segmentaria de los mismos se mantiene en el origen específico de rombómeros de muchos pares craneales y de diversas zonas de la formación reticular en el tronco encefálico (v. fig. 11.13).





**Fig. 6.3** Neurómeros en el cerebro de un embrión de pollo de 3 días (A) y en el de un embrión humano de 5 semanas (B). En la imagen de microscopía electrónica de barrido se presenta el piso del rombencéfalo tras eliminar el techo del mismo. Los neurómeros (rombómeros) aparecen como franjas blancas horizontales emparejadas a ambos lados del surco medio. (B, De Steding G: *The Anatomy of the human embryo*, Basel, 2009, Karger. Cortesía del Dr. J. Männer.)

**Mecanismos de la segmentación inicial en el tubo neural**

Mientras todavía tiene lugar la gastrulación, el tubo neural recién inducido experimenta una serie de inducciones verticales procedentes de la notocorda y de las regiones de organización de la cabeza (endodermo visceral anterior y placa precordial), que son importantes en la inducción de la región del prosencéfalo. Estas inducciones junto a un gradiente de señalización de **Wnt-8** (producto de un gen homólogo al gen *Wingless* de la *Drosophila* [v. fig. 4.1]) subdividen de forma eficaz en los segmentos prosencéfalo/mesencéfalo y rombencéfalo/médula espinal. Esta subdivisión se caracteriza por la expresión de dos factores de transcripción, **Otx-2** (homólogo de ortodenticulo 2) en la región prosencéfalo/mesencéfalo, y en el rombencéfalo **Gbx-2** (homeosecuencia de gastrulación cerebral 2), cuyos límites definen con precisión el borde entre el mesencéfalo y el rombencéfalo (fig. 6.4A). Se sabe que los factores de crecimiento fibroblástico (FGF), producidos por la línea primitiva inicial, ejercen un efecto de posteriorización sobre la placa neural recién formada.

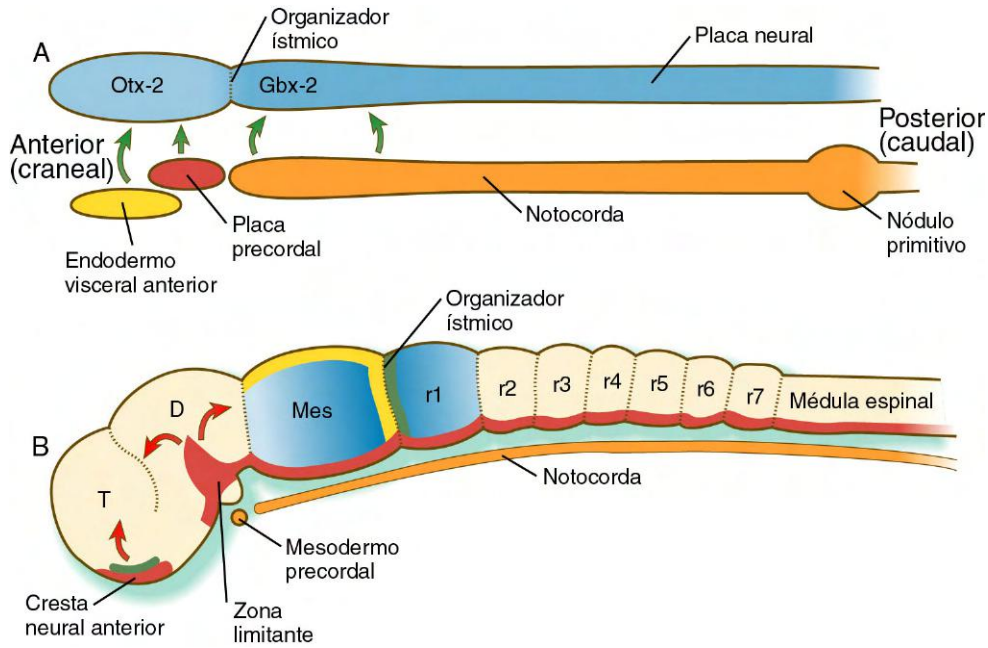
El límite entre mesencéfalo y rombencéfalo es un potente centro local de señales, denominado **organizador ístmico**. La molécula **Wnt-1** es sintetizada en la parte anterior del ectodermo neural, mientras que se produce **FGF-8** en la parte posterior al organizador ístmico (fig. 6.4B). Los factores de transcripción **Pax-2** y **Pax-5**, así como **engrailed** (**En-1** y **En-2**), son expresados por ambos lados del organizador ístmico en

forma de gradientes que desempeñan una función clave en la organización del desarrollo tanto del mesencéfalo como del cerebelo, un derivado del rombencéfalo.

Inicialmente se establecen otros dos organizadores o centros señalizadores en la formación de la región del prosencéfalo. Uno de ellos, la **cresta neural anterior**, se sitúa en el polo anterior del cerebro (v. fig. 6.4B). Ésta es una localización de la actividad señalizadora de **Sonic hedgehog** y de **FGF-8**, actividad importante para organizar la formación del telencéfalo, partes del diencefalo, el área olfatoria y la hipófisis. Un tercer centro señalizador, la **zona limitante** (v. fig. 6.4B), es un grupo celular secretor **Sonic hedgehog** que establece el límite entre los futuros tálamos dorsal y ventral. En el capítulo 11 se presenta información adicional acerca de la organización y segmentación del prosencéfalo.

**Segmentación de la región del rombencéfalo**

La segmentación del rombencéfalo en siete rombómeros en el ser humano (ocho en algunos otros animales) es el resultado de la expresión de varias categorías de genes, que actúan de una manera muy similar a la forma en que el embrión inicial de *Drosophila* se subdivide en varios segmentos (v. fig. 4.1). Los rombómeros individuales son especificados al principio a través de la expresión ordenada de combinaciones exclusivas de factores de transcripción; a continuación, este patrón se traduce en un comportamiento celular por la expresión ordenada de moléculas de la superficie celular.



**Fig. 6.4** Representación esquemática de los centros de señal que actúan sobre el cerebro embrionario inicial y en el interior del mismo.

**A**, En respuesta a las señales (flechas verdes) procedentes del endodermo visceral anterior, la placa precordal y la notocorda, el tubo neural expresa Otx-2 en las regiones futuras del prosencéfalo y del mesencéfalo, y Gbx-2 en las que darán lugar al rombencéfalo y a la médula espinal. **B**, En fases más avanzadas del desarrollo, las señales (FGF-8 [verde] y Wnt-1 [amarillo]) del organizador ístmico inducen gradientes decrecientes de En-1 y En-2 (azul) a cada lado. Otro organizador —la cresta neural anterior— segrega Sonic hedgehog (rojo) y FGF-8 (verde) y tanto la zona limitante como la parte ventral (placa del suelo) del tubo neural segregan Sonic hedgehog. D, diencéfalo; Mes, mesencéfalo; r, rombómero; T, telencéfalo. (B, De Lumsden A, Krumlauf R: Science 274:1109-1115, 1996.)

Después de que la zona de expresión de Gbx-2 define los límites aproximados del rombencéfalo, varios **genes de segmentación** están implicados en la constitución del patrón básico de segmentación que da lugar a la formación de rombómeros. **Krox 20**, un factor de transcripción del dedo de zinc, es expresado y controla la formación de los rombómeros 3 y 5 (r3 y r5) (v. fig. 11.12), mientras que **kreisler**, otro factor de transcripción, y **Hoxa-1** intervienen también en la formación de r5. Un gradiente decreciente de **ácido retinoico**, producido por los somitos anteriores, desempeñan una función significativa en la formación de los rombómeros posteriores (de r4 a r7). Estas moléculas no están implicadas en la especificación de r1 a r3, que está regulada por Gbx-2.

Los **genes Hox** están implicados sobre todo en la especificación de la identidad segmentaria, pero antes de que exista cualquier marcador molecular de segmentación morfológica. El gradiente de ácido retinoico, mencionado anteriormente, estimula la expresión de *Hoxa-1* y *Hoxb-1*. La influencia de estos dos genes *Hox* y de los genes de segmentación, *Krox 20* y *Kreisler*, inician la expresión de varios parálogos de *Hox* en una secuencia altamente específica a lo largo del rombencéfalo y la médula espinal (v. fig. 11.12). Como se expondrá en los capítulos 11 y 14, el patrón de expresión de *Hox* determina la identidad morfológica de los pares craneales y de otros derivados de los arcos faríngeos que se originan a partir de rombómeros específicos. Diferentes redes reguladoras que controlan la expresión de genes *Hox* entran en juego varias veces en la formación del rombencéfalo, aunque los detalles de estas redes no se comentarán en este texto. La expresión ordenada de parálogos de un gen *Hox* se extiende en dirección anterior por el r2. En r1 no se encuentran proteínas *Hox*. La causa fundamental es sobre todo el efecto antagonista de FGF-8, que es elaborado

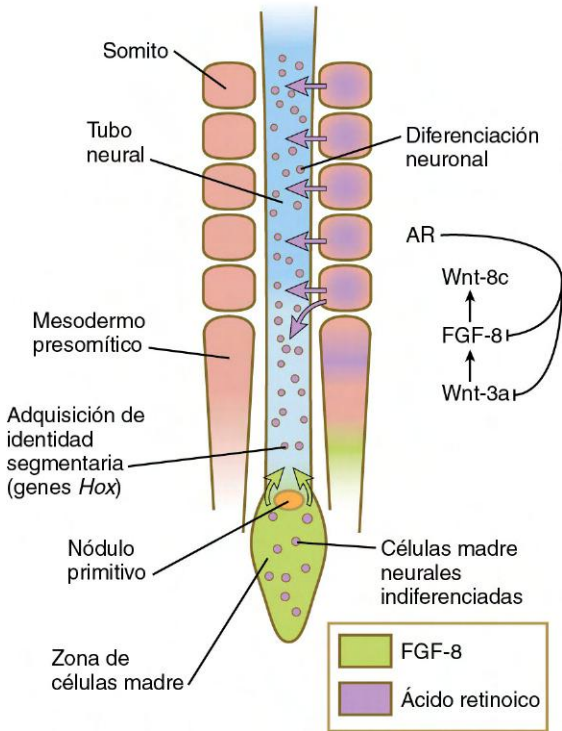
en respuesta a señales procedentes del organizador ístmico en el extremo anterior de r1. En ausencia de FGF-8 se expresan proteínas *Hox* en r1. Otra proteína rombencefálica, **sprouty 2**, actúa como antagonista de FGF-8, lo que, junto a la presencia de *Hoxa-2* en r2, hace que FGF-8 quede confinado sobre todo en r1 y que el primordio del cerebelo quede contenido en la parte anterior de r1.

Otra familia de genes, las **efrinas** y sus receptores, determina el comportamiento de las células en los rombómeros. El efecto de las efrinas, que son expresadas en los rombómeros pares (2, 4 y 6), así como de los receptores de las mismas, que se expresan en los impares (3 y 5), parece explicar la ausencia de un comportamiento de mezcla en las células de los rombómeros adyacentes y mantiene la separación entre las diferentes líneas de células de la cresta neural que migran desde los rombómeros (v. fig. 12.8).

### Formación y segmentación de la médula espinal

Aunque en la región del tubo neural no se observan neurónes que originen la médula espinal, la disposición regular de las raíces nerviosas motoras y sensitivas demuestra que existe una organización segmentaria fundamental también en esta región del cuerpo. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en el cerebro, la segmentación de la médula espinal está impuesta en gran medida por las señales procedentes del mesodermo paraaxial más que por las señales moleculares intrínsecas del tubo neural.

Conforme el eje corporal se alarga y los somitos se van formando, la región más caudal de la recién inducida placa neural presenta características de una zona de células madre (fig. 6.5). Estas células, que serán las que formen la médula espinal, proliferan sin sufrir diferenciación bajo la influencia de FGF-8,



**Fig. 6.5** Elongación de la médula espinal en el embrión joven. Bajo la influencia del factor de desarrollo fibroblástico 8 (FGF-8) secretado por el mesodermo paraaxial presomítico, las células continúan proliferando en el extremo posterior, mientras el ácido retinoico secretado por los somitos recién formados estimulan la diferenciación normal.

secretado por el mesodermo paraaxial presomítico adyacente. Algunas de las células hijas quedan relegadas por el avance de la zona de células madre situadas posteriormente. Estas células caen bajo la influencia del ácido retinoico, producido por los somitos recién formados en sentido posterior (v. fig. 6.8). El ácido retinoico estimula a estas células a diferenciarse en neuronas. El alargamiento de la región en el esbozo de la cola termina cuando se reduce la extensión del mesodermo presomítico caudal, permitiendo así que el ácido retinoico producido en la zona se difunda más posteriormente e inhiba la acción de FGF-8. Como resultado, la proliferación del mesénquima del esbozo de la cola se reduce notablemente, lo que causa el cese del desarrollo de esta zona.

Las acciones opuestas entre el ácido retinoico que favorece la diferenciación celular y el FGF que fomenta la proliferación a expensas de la diferenciación, representa un tema recurrente en el desarrollo de otras estructuras. Por ejemplo, la propagación de FGF-8 desde el organizador ístmico (v. fig. 6.4B) antagoniza con la influencia del ácido retinoico en el r1. Esto permite, en este rombómero, una proliferación celular exuberante, lo cual es necesario para el desarrollo de un gran cerebelo. Las interacciones entre el FGF-8 y el ácido retinoico durante la formación de la médula espinal y el mesodermo paraaxial ayudan a fijar el código Hox que confiere una identidad anteroposterior a las diferentes regiones de la médula espinal y somitos adyacentes.

### Cresta neural

Cuando el tubo neural se acaba de cerrar y se está separando del ectodermo cutáneo general, una población celular denominada **cresta neural** sale de la parte dorsal del tubo neural y comienza

a extenderse por todo el cuerpo del embrión (v. fig. 6.2). La cresta neural da lugar a una asombrosa cantidad de estructuras del embrión (v. tabla 12.1), y su relevancia es tal que en ocasiones se ha denominado la cuarta capa germinal del cuerpo. (En el cap. 12 se trata nuevamente de la cresta neural.)

### Placodas sensitivas e inducciones secundarias en la región craneal

A medida que la región craneal comienza a tomar forma, aparecen varias series de **placodas ectodérmicas** (engrosamientos) en la parte lateral del tubo neural y de la cresta neural (fig. 6.6). Estas placodas proceden de un dominio preplacodal en forma de herradura situado en posición anterior a la placa neural que se estableció durante la gastrulación y el inicio de la neurulación. Las placodas son el resultado de una variedad de procesos inductivos secundarios entre los tejidos neural y mesenquimatoso, así como del ectodermo suprayacente (v. tabla 13.1). En algunos casos, las células de las placodas y de la cresta neural muestran una interacción estrecha para formar los ganglios sensitivos de los pares craneales (V, VII, IX y X). A menudo, las deficiencias en alguno de estos dos componentes pueden deberse a un aumento de la contribución del otro componente. En el capítulo 13 se recogen más detalles acerca de las placodas y de su destino en el proceso de desarrollo.

### Desarrollo del mesodermo

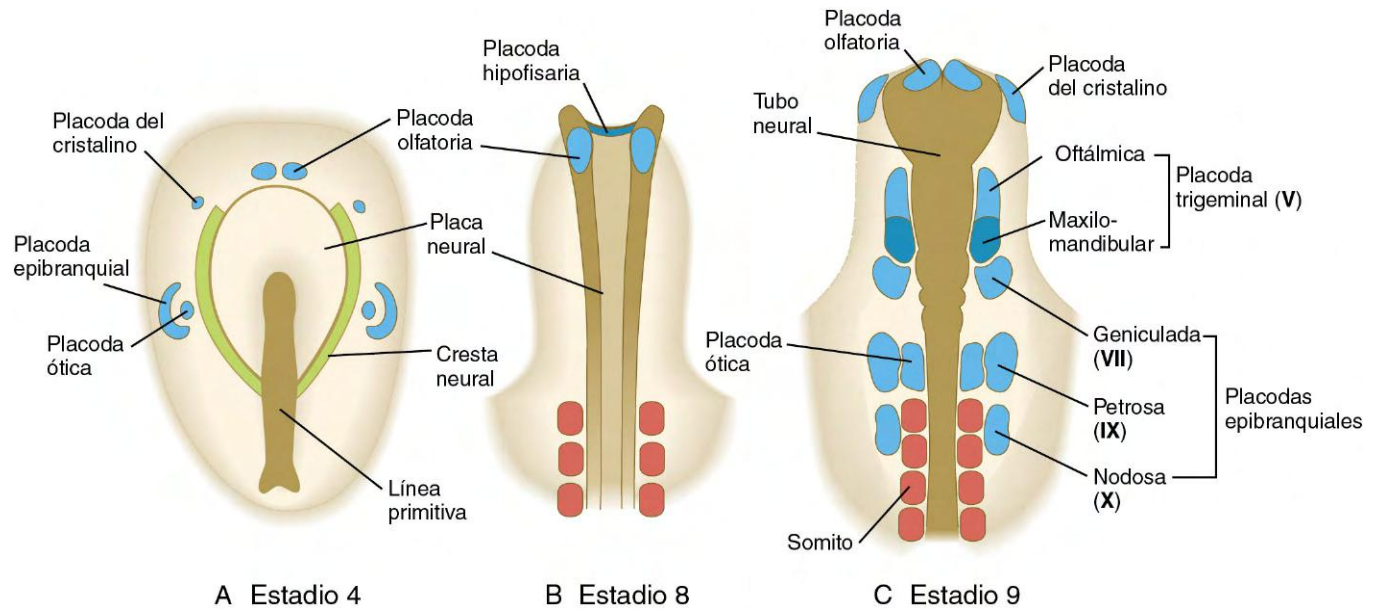
#### Plan básico del mesodermo

Después de atravesar la línea primitiva, las células mesodérmicas se desplazan lateralmente entre el ectodermo y el endodermo formando una capa continua de células mesenquimatosas (v. fig. 5.6). Más adelante, en el mesodermo de los cortes transversales de embriones se pueden reconocer tres regiones (fig. 6.7B). En la localización más cercana al tubo neural hay una columna engrosada de células mesenquimatosas denominada **mesodermo paraaxial** o **placa segmentaria**. Al poco tiempo, este tejido se organiza en somitos. En la parte lateral del mesodermo paraaxial existe una región compacta de **mesodermo intermedio** que, en última instancia, da lugar al sistema urogenital. Más allá, el **mesodermo lateral** se desdobra al final en dos capas y forma la mayor parte de los tejidos de la pared corporal, la pared del sistema digestivo y los miembros (v. fig. 6.27).

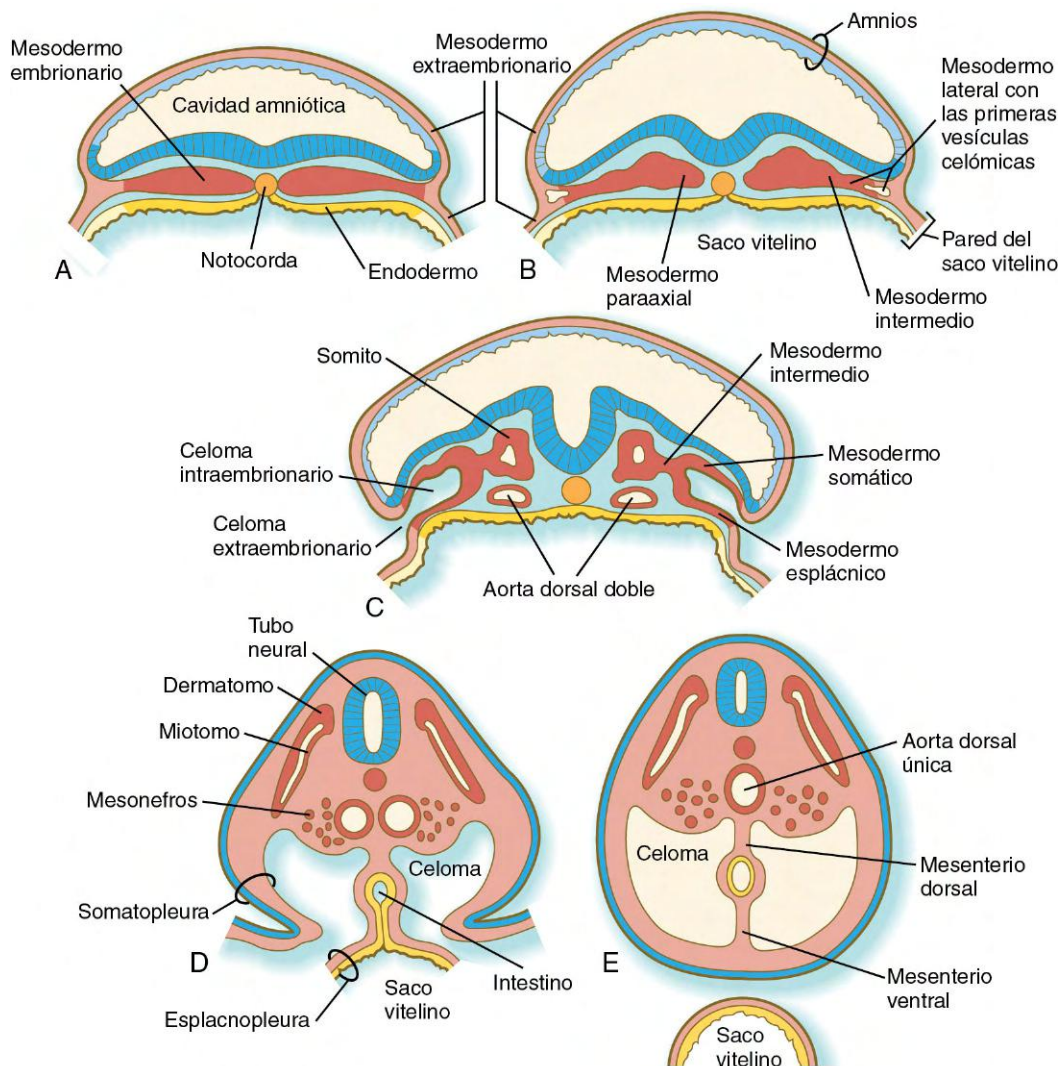
#### Mesodermo paraaxial

A medida que tiene lugar la regresión del nódulo primitivo y de la línea primitiva hacia el extremo caudal del embrión, éstos abandonan la notocorda y la placa neural inducida. En la parte lateral de esta última, el mesodermo paraaxial parece constituir una banda homogénea de células mesenquimatosas muy agrupadas. Sin embargo, cuando las imágenes de microscopía electrónica de barrido correspondientes a este mesodermo se estudian mediante técnicas estereoscópicas, es posible observar una serie de pares regulares de segmentos. Estos segmentos, denominados **somitómeros**, han sido estudiados con mayor detalle en embriones de ave, pero también existen en los mamíferos. Se forman nuevos pares de somitómeros a lo largo del nódulo primitivo a medida que éste regresa hacia el extremo caudal del embrión (fig. 6.8). El primer par de **somitos** (masas de mesodermo paraaxial en forma de ladrillos) no aparece por detrás del séptimo par de somitómeros hasta que se han formado casi 20 pares de somitómeros y el nódulo primitivo ha presentado una regresión caudal casi completa.

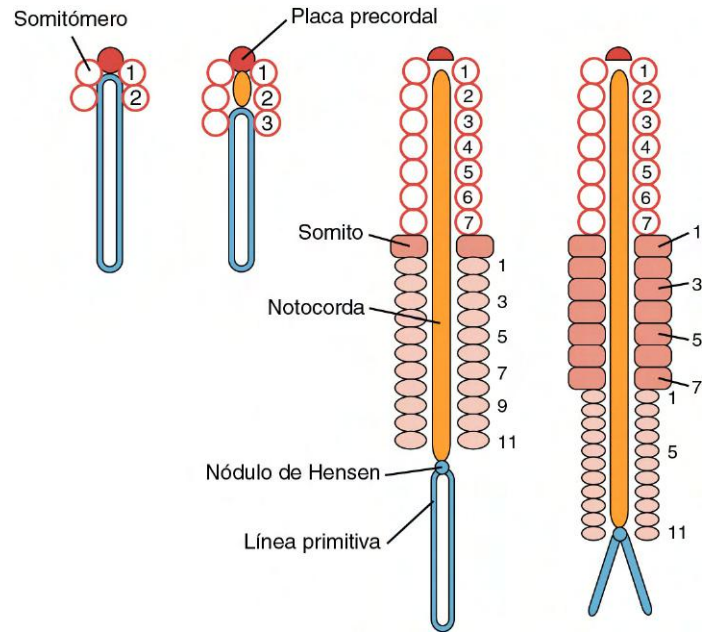




**Fig. 6.6** Fases iniciales en la formación de las placodas ectodérmicas craneales en el embrión de pollo, contempladas desde la parte dorsal. Las placodas aparecen en azul.



**Fig. 6.7** A-E, Desarrollo de los mesodermos intraembrionario y extraembrionario en cortes transversales de embriones humanos.



**Fig. 6.8 Relación entre los somítomeros y los somitos en el embrión de pollo inicial.** Los somítomeros craneales (círculos blancos) adquieren su configuración a lo largo del nódulo de Hensen hasta que se han formado 7 pares. Por debajo del séptimo somítomero, los somitos (rectángulos) se forman a partir de los somítomeros caudales (óvalos). En el momento que los somítomeros caudales más craneales se transforman en somitos, otros somítomeros caudales adicionales adoptan su configuración en fases posteriores. Mientras tanto, el equilibrio entre la transformación craneal en somitos y la nueva formación posteriormente mantiene el número de somítomeros caudales en 11.

Después de establecerse el primer par de somitos (unos 20 días después de la fecundación) se desarrolla una relación regular entre la regresión de la línea primitiva y la formación de somitos y somítomeros adicionales. Los primeros 7 pares de somítomeros en la región craneal no experimentan una separación o segmentación mayor. Las células de estos somítomeros (mesodermo craneal) formarán la mayor parte de la musculatura esquelética de la cabeza, y tienen propiedades celulares y moleculares muy diferentes de los derivados de los somitos del tronco. El primer par de somitos se forma a expensas del octavo par de somítomeros. En los tipos de embriones estudiados hasta el momento, se produce una relación constante entre el par más caudal de somitos definitivos y el número de somítomeros (que suele ser de 10 a 11) que se puede encontrar por detrás de ellos. Cada pocas horas, el par de somítomeros con localización caudal respecto a los somitos formados en último lugar se transforma en un nuevo par de somitos, y aparece una nueva pareja de somítomeros en el extremo caudal del mesodermo paraaxial, cerca del nódulo primitivo (v. fig. 6.8). A medida que finaliza la regresión de la línea primitiva, la formación del mesodermo paraaxial continúa a través de las células proporcionadas por el esbozo de la cola. Las vértebras cervicales, torácicas y lumbares, así como las estructuras asociadas, proceden de las células que migran a través de la línea primitiva, mientras que los precursores celulares del sacro y del cóccix provienen del esbozo de la cola.

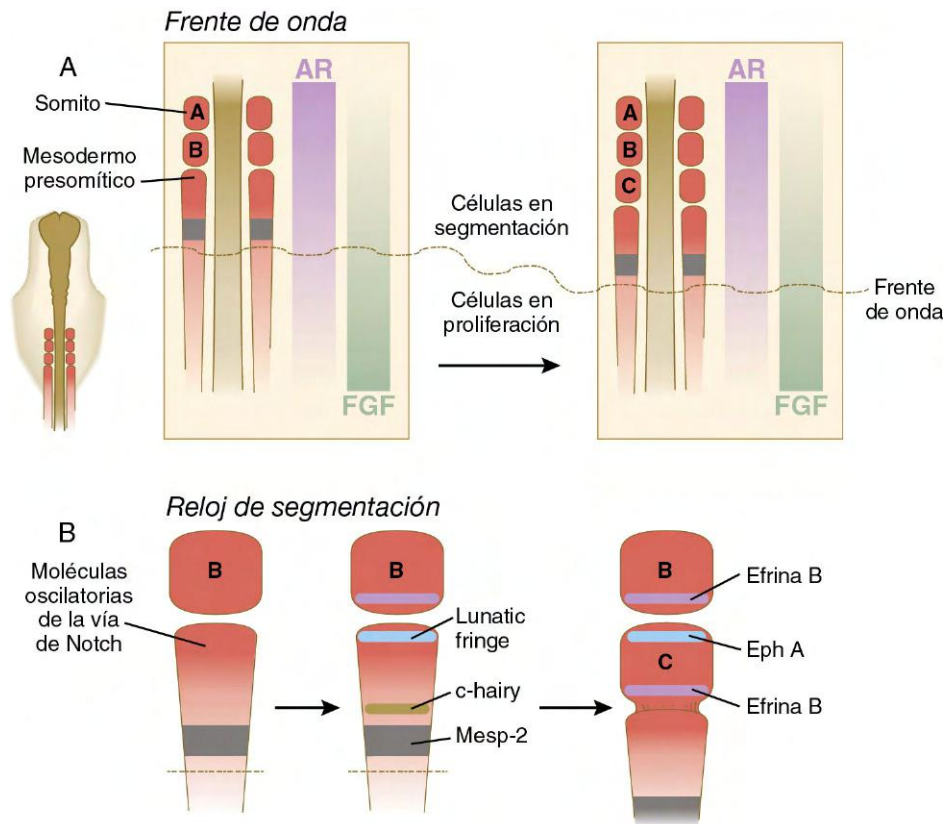
### Formación de los somitos

La formación de los somitos a partir de una banda en apariencia homogénea de mesodermo paraaxial es un proceso complejo que implica diversos niveles de control molecular y modificaciones en el comportamiento de las células del mesodermo paraaxial. Los conocimientos básicos sobre la **somitogénesis** (formación de somitos) proceden de estudios efectuados en pollos. El primer paso significativo de la somitogénesis es la **segmentación** del mesodermo paraaxial. A diferencia de lo que ocurre con la segmentación en el rombencéfalo (v. pág. 95), la formación de somitos tiene lugar por la adición secuencial de nuevos segmentos en una secuencia craneocaudal.

La somitogénesis implica dos mecanismos referidos como el **modelo de reloj y frente de onda** (*clock y wavefront model*). El primer mecanismo (el **frente de onda**) se asocia con el alargamiento del polo caudal del cuerpo producido por la proliferación de las células mesenquimatosas situadas en la porción más posterior de la región no segmentada de la línea primitiva (fig. 6.9A). Las células de esta zona se dividen por la influencia de una concentración local elevada de **FGF-8**. En sentido más anterior, donde las células son más viejas, la concentración de FGF-8 es menor, ya que las moléculas de FGF degeneran según pasa el tiempo. Al contrario, las células más cercanas al último somito quedan expuestas a concentraciones crecientes de **ácido retinoico**, producido en los somitos más posteriores y cuya acción es opuesta a la del FGF. En un mismo instante de su historia vital, las células mesenquimatosas son expuestas a un equilibrio entre el FGF-8 y el ácido retinoico, formando como consecuencia del entrecruzamiento de las dos concentraciones un umbral de desarrollo (el frente de onda o **frente de determinación**) que las prepara para el proceso de segmentación (formación de somitos). Esto se caracteriza por la expresión de un factor de transcripción, **Mesp-2**, que anuncia un futuro somito. Con el alargamiento caudal continuo del embrión y el añadido de nuevos somitos, la localización del frente de onda se va extendiendo caudalmente en el embrión permaneciendo a una distancia constante del último par de somitos.

El segundo mecanismo, el **reloj de segmentación**, se inicia en aquellas células presomíticas que han pasado por el umbral mencionado anteriormente y están expresando Mesp-2. El mecanismo exacto de la puesta en funcionamiento de ese reloj de segmentación no está aún completamente definido, pero muchas moléculas de las vías relacionadas **Notch, Wnt** y **FGF** son sintetizadas a intervalos periódicos regulares localizándose en lugares críticos durante la formación del somito. En el pollo, en el que cada 90 minutos se forma un somito nuevo, el gen **lunatic fringe** se concentra en el futuro límite anterior del somito, mientras que **c-hairy** (un gen homólogo al gen de segmentación de *Drosophila*) se concentra a lo largo del futuro límite posterior (fig. 6.9B).

Respecto a la conducta celular, las situadas en el límite anterior del somito en formación expresan receptor de efrina **Eph A**. Ya que las células del límite posterior del somito



**Fig. 6.9 Aspecto del modelo reloj interno y frente de onda de la somitogénesis.** **A**, El frente de onda, consistente de gradientes opuestos de ácido retinoico (AR) y factor de crecimiento fibroblástico 8 (FGF-8). **B**, El reloj interno de segmentación, en el cual moléculas oscilatorias en la vía del Notch estimulan la expresión de lunatic fringe en el límite anterior (craneal) del futuro somito y c-hairy en el posterior (caudal). Más tarde la interacción entre Eph A y efrina B mantiene el espacio intersomítico.

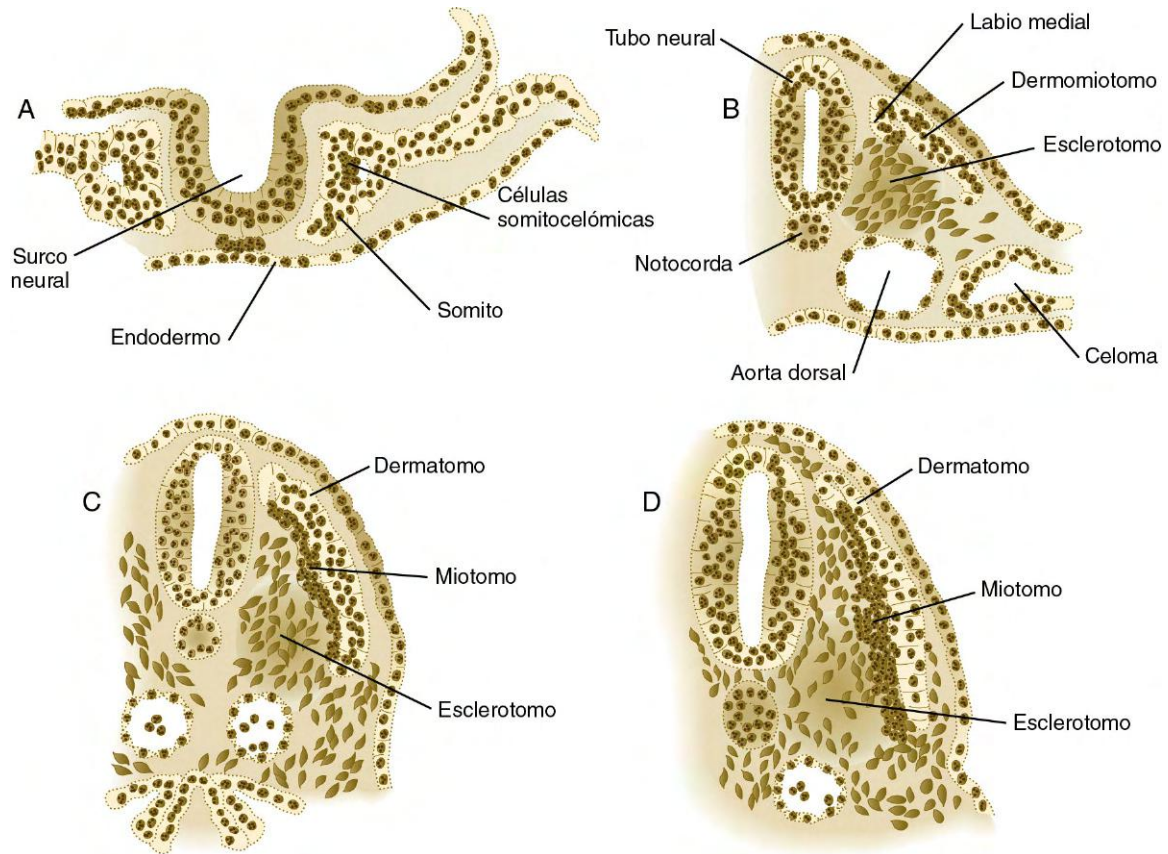
previamente formado expresan el ligando **efrina B**, las células de dos somitos adyacentes no se mezclan (como en el caso de los rombómeros adyacentes durante el desarrollo del rombencéfalo), como consecuencia se forma una fisura entre los dos somitos. Finalmente, la acción de **Wnt-6** procedente del ectodermo suprayacente estimula la expresión del factor de transcripción **paraxis** en el somito recién formado. Esto, junto con la modulación negativa de la expresión de *Snail*, provoca la transformación de las células de fenotipo mesenquimatoso de la región anterior del somito, y más tarde de todas las demás, en células de fenotipo epitelial (fig. 6-10A). En los primeros estadios de desarrollo un somito sufre también una subdivisión interna en dos mitades, anterior y posterior. Esta subdivisión trae aparejada diferencias en las propiedades celulares y es de gran importancia en la formación de las vértebras, así como en la migración de las células de cresta neural y de los axones en crecimiento.

El desarrollo continuado de un somito implica la transformación completa de bloques segmentados de células mesenquimatosas en grupos esféricos de células epiteliales mediante la acción continuada de *paraxis* (v. fig. 6.10A). Las células del somito epitelial se disponen de manera que sus superficies apicales rodean una pequeña luz central, el **somitocelo** (que contiene un escaso número de células centrales), y sus superficies basales externas quedan rodeadas por una lámina basal (que consta de fibronectina y otros componentes de la matriz extracelular).

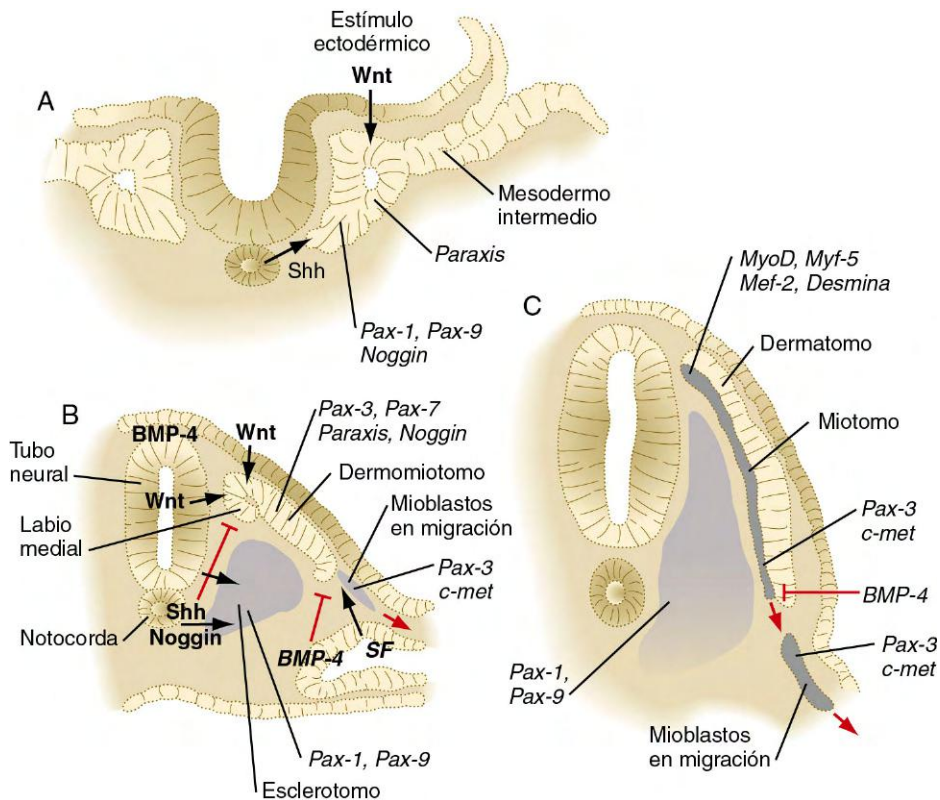
Al poco tiempo de la formación del somito epitelial, las células de su pared ventromedial experimentan un estímulo inductivo por parte de las moléculas de señal **Sonic hedgehog** y **noggin**, que se origina a partir de la notocorda y de la pared ventral del tubo neural. La respuesta es la expresión de *Pax1* y *Pax9* en la mitad ventral del somito, que ahora se denomina **esclerotomo** (fig. 6.11). Esto da lugar a un elevado número de mitosis, a la pérdida de las moléculas de adhesión intercelular (**N-cadherina**), a la disolución de la lámina basal en esta región y a la transformación de las células epiteliales de esta región en células con morfología mesenquimatoso (que se denominan **mesénquima secundario**). Dichas células mesenquimatosas secundarias migran o se desplazan medialmente desde el resto del somito (v. fig. 6.10B) y comienzan a producir **proteoglicanos de sulfato de condroitina** y otras moléculas características de la matriz cartilaginosa a medida que se agrupan alrededor de la notocorda.

Bajo la influencia de los productos segregados de los genes *Wnt* producidos por la parte dorsal del tubo neural y el ectodermo suprayacente, la mitad dorsal del somito epitelial se transforma en el **dermomiótomo** (v. fig. 6.10B) y expresa sus propios genes característicos (*Pax3*, *Pa7*, *paraxis*). Las células mesenquimatosas que se originan a partir de los bordes dorsomedial y ventrolateral del dermomiótomo forman una capa separada, el **miotomo**, bajo el epitelio somítico restante, que ahora se denomina **dermatomo** (v. fig. 6.10C). Como su nombre indica, las células del miotomo producen músculo, mientras que las del dermatomo dan lugar a la dermis.





**Fig. 6.10** Estadios del desarrollo de un somito humano. **A**, Estadio epitelial de un somito durante la etapa previa al tubo neural. **B**, Transición epitelio-mesénquima de la región ventromedial del esclerotomo. **C**, Aparición del miótomo separado del dermomiótomo originario. **D**, Estadios iniciales de la transformación del dermatomo epitelial en fibroblastos de la dermis.



**Fig. 6.11** Eventos moleculares implicados en la diferenciación de los somitos. Las moléculas de señal son representadas por flechas negras. Las señales inhibitorias son representadas por flechas rojas. La expresión de los genes en los tejidos reactivos se representa en cursiva. BMP, proteína morfogénica ósea; SF, factor de dispersión. (Modificada de Brand-Saberri B y cols.: *Int J Dev Biol* 40:411-420, 1996.)

### Cuadro 6.1 Regiones del somito y sus derivados

#### Esclerotomo

- Ventral: cuerpos vertebrales y discos intervertebrales
- Lateral: parte distal de las costillas, algunos tendones
- Dorsal: parte dorsal del arco neural, procesos espinosos
- Central: pedículos y parte ventral de los arcos neurales, parte proximal de las costillas o procesos transversos de las vértebras
- Medial (meningotomo): meninges y vasos sanguíneos de las meninges

#### Artrotomo

- Discos intervertebrales, superficies articulares vertebrales y porción proximal de las costillas

#### Dermatomo

- Dermis, región plana de la escápula

#### Miotomo

- Dorsomedial: músculos dorsales intrínsecos (epaxial)
- Ventrolateral: músculos de los miembros o ventrolaterales del cuerpo (hipaxial)

#### Neurotomo

- Células del endoneuro y del perineuro

#### Sindetomo

- Tendones de la musculatura epaxial

Adaptado de Christ B, Huang R, Scaal M: *Dev Dyn* 236:2383, 2007.

### Organización de los somitos y plan corporal segmentario básico

El destino de las células del somito recién formado no se encuentra aún fijado; si se rota un somito 180° en dirección dorsoventral, las células se adaptan a su nuevo ambiente formando los derivados correctos a su nueva localización. En ese tiempo, otros tres somitos nuevos se forman detrás, sin embargo, sus células han recibido suficiente información del medio ambiente para ordenar su desarrollo. Incluso dentro de cada somito en estado epitelial (v. fig. 6.10A), las estructuras se formarán de las células procedentes de los sectores epiteliales principales del somito y de las células mesenquimatosas presentes en el somitocle situado en el centro del somito.

La transformación de la parte ventral del somito en mesénquima bajo la influencia de Sonic hedgehog y noggin, procedentes de la notocorda, conducen a la formación del esclerotomo. Conforme el esclerotomo se desarrolla se divide en varios compartimentos, cada uno de los cuales origina un derivado específico (cuadro 6.1 y fig. 6.12). Las células de alguno de los compartimentos del somito—ventral, central y dorsal—colaboran para formar una vértebra (v. cuadro 6.1), mientras que las células de los compartimentos central y lateral formarán las costillas. Posterior en el desarrollo del esclerotomo las células de su borde medial (**meningotomo**) rodean la médula espinal para formar las meninges y su vascularización. Las células del somitocle (**artrotomo**) se unen a algunas células ventrales para formar los discos intervertebrales y las superficies articulares de las vértebras.

Tras la formación del dermatomiotomo, gracias a la mediación de Wnt, las células de la región dorsomedial del mismo quedan expuestas a un equilibrio de señales entre el Sonic hedgehog, procedente de la notocorda, y el Wnt, procedente de la región

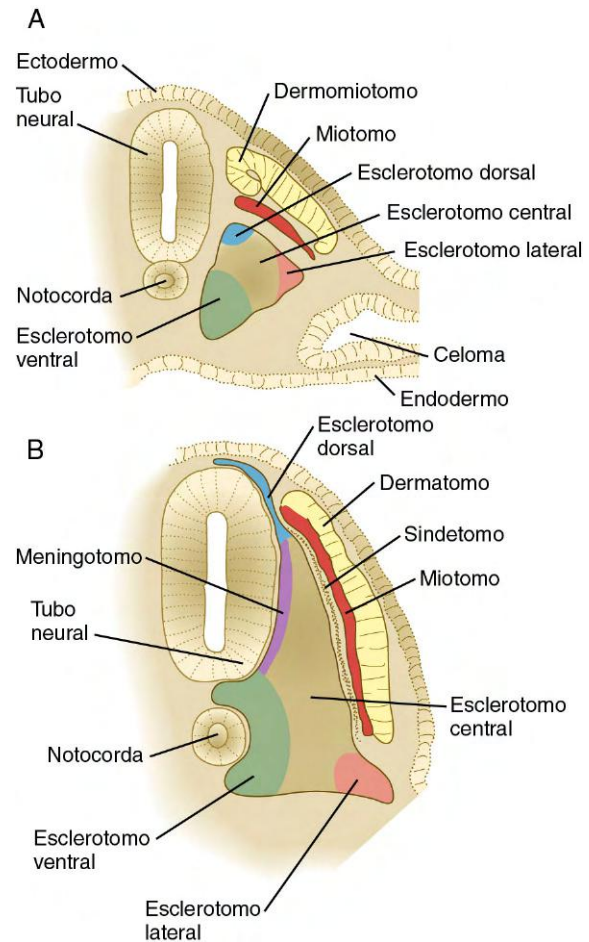


Fig. 6.12 Organización de los somitos en los estadios de desarrollo inicial (A) y tardío (B). (De Christ B, Huang R, Scaal M: *Anat Embryol* 208:333-350, 2004.)

dorsal del tubo neural y de la superficie suprayacente del ectodermo, que las conducen a quedar determinadas en el linaje miógeno. La miogénesis implica la inhibición de la proteína morfogénica ósea 4 (BMP-4) (la cual inhibe la miogénesis) por noggin. Estas células cesan la producción de Pax-3 y Pax-7, comenzando a expresar moléculas reguladoras miógenas tales como MyoD y Myf-5 (v. pág. 184). Finalmente estas células formarán la musculatura dorsal (epaxial).

Mientras tanto, la expresión de los factores miógenos en la porción ventrolateral del dermatomiotomo queda suprimida por la influencia de BMP-4, producida por el mesodermo lateral, por lo que el dermatomiotomo continúa expresando Pax-3. Las células del dermatomiotomo también son responsables de la producción de una molécula de receptor, c-met. El **factor scatter** (también denominado **factor de crecimiento hepático**), un factor de crecimiento segregado en la región de los esbozos de los miembros, se une al receptor c-met de las células del dermatomiotomo lateral. Este factor de crecimiento estimula dichas células (de 30 a 100 por somito) para migrar hacia el exterior del somito y hacia el esbozo del miembro incluso antes de que se forme el miotomo. Al tiempo que emigran siguen expresando su marcador de dermatomiotomo, Pax-3 y la molécula de adhesión celular N-cadherina.

En los límites anterior y posterior del somito, las señales FGF procedentes del miotomo inducen una capa de células a lo largo del borde lateral del esclerotomo que producen **scleraxis**, un



**Cuadro 6.2 Tipos de células maduras derivadas de los somitos**

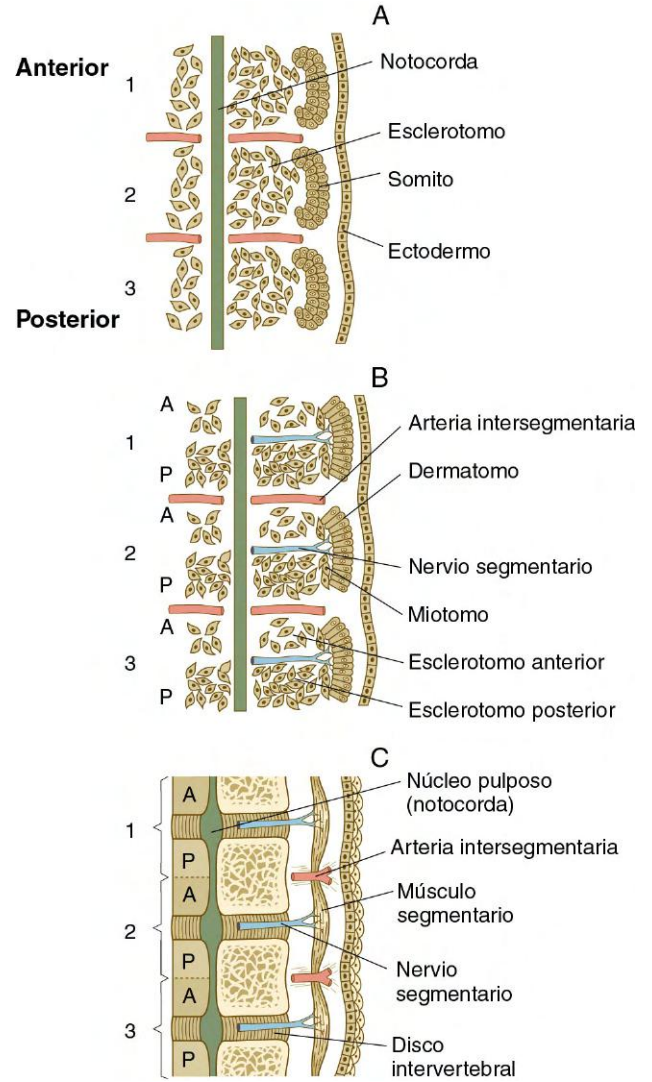
- Adipocitos
- Condrocitos
- Osteocitos
- Células endoteliales
  - Arterias
  - Venas
  - Capilares
  - Linfáticos
- Pericitos
- Fibrociitos
  - Tejido conjuntivo
  - Dermis
  - Tendones y ligamentos
- Células musculares
  - Esqueléticas
  - Lisas
- Sistema nervioso
  - Células aracnoideas
  - Células del epineuro
  - Células del perineuro
  - Células del endoneuro
  - Fibrociitos de la duramadre

Adaptado de Christ B, Huang R, Scaal M: *Dev Dyn* 236:2383, 2007.

factor de transcripción que se encuentra en los tendones. Estas células forman una capa denominada **sindetomo** precursora de los tendones, relacionando la musculatura epaxial con sus orígenes e inserciones esqueléticas. Las investigaciones llevadas a cabo con marcadores celulares han mostrado que casi todos los componentes del somito son capaces de originar vasos sanguíneos que nutran las diferentes estructuras derivadas del mesodermo somítico. En el **cuadro 6.2** se ofrece un listado con los diferentes tipos celulares diferenciados derivados del somito.

Dentro de un somito, las células del esclerotomo posterior presentan una tasa de proliferación mucho mayor que las del esclerotomo anterior, esto hace del esclerotomo posterior una región de elevada densidad celular (**fig. 6.13B**). Debido a las propiedades de las células y de su matriz extracelular (v. **pág. 255**), las fibras nerviosas en crecimiento o las células de cresta neural no pueden atravesar esta zona, siendo, por tanto, obligadas a pasar por el esclerotomo anterior. Debido a las estructuras neurales en crecimiento que pasan a través o son derivadas del esclerotomo anterior esta zona se ha llamado a veces **neurotomo**.

A medida que las células del esclerotomo se dispersan alrededor de la notocorda, las de la mitad anterior de un somito se agrupan con las de la mitad posterior del somito siguiente más craneal. En última instancia, este agregado forma una vértebra única. Esta disposición, la cual depende de las interacciones con el tubo neural, hace que las vértebras óseas queden fuera de fase respecto a los músculos segmentarios del tronco originados en los miotomos (**fig. 6.13C**). Esta estructura permite que la contracción de los músculos segmentarios desplace lateralmente la columna vertebral. La relación entre la mitad anterior de un somito y la posterior del somito adyacente recuerda a los parasegmentos de *Drosophila* (subdivisiones con disposición similar de los segmentos en dos partes), aunque no se ha determinado si también existe una similitud funcional en términos de control genético.



**Fig. 6.13** **A**, Movimiento inicial del aparentemente homogéneo esclerotomo del somito. **B**, División del esclerotomo en una mitad anterior (A) y posterior (P) y coalescencia de la mitad posterior de un somito con la mitad anterior del somito inmediatamente caudal para formar el cuerpo de una vértebra. **C**, Con esta disposición los músculos segmentarios (derivados de los miotomos) se extienden entre las articulaciones intervertebrales y son inervados por nervios raquídeos en desarrollo situados entre las mitades anterior y posterior del somito.

**Mesodermo intermedio**

La conexión entre el mesodermo paraaxial y el lateral en el embrión inicial consiste en un pequeño cordón de células denominado **mesodermo intermedio**, que discurre a lo largo de todo el tronco (v. **fig. 6.7C**). Permanece sin ser resuelta la manera en que se forma el mesodermo intermedio. Parece surgir como una respuesta al BMP del mesodermo inicial, secretado por el ectodermo lateral, y también a la activina y a otras señales que surgen del mesodermo paraaxial. La respuesta a estas señales es la expresión de **Pax-2** dentro de lo que será el mesodermo intermedio. La extensión craneal y caudal del mesodermo intermedio se define por la expresión de miembros del parálogo Hox-4 cranealmente y caudalmente de Hox-11. En aquellos experimentos que traen como resultado un desplazamiento craneal de la expresión de Hox-4, el límite craneal del mesodermo intermedio se desplaza también hacia la cabeza. El mesodermo intermedio es el precursor del sistema



urogenital. Los indicios más tempranos de diferenciación de este mesodermo se observan en las regiones más craneales, donde aparecen en breve signos de la forma inicial del riñón, el **pronefros**. En la región lateral del mesodermo intermedio aparece un **conducto pronefrico** longitudinal a cada lado del embrión. El conducto pronefrico es importante para organizar el desarrollo de gran parte del sistema urogenital del adulto, constituido en su práctica totalidad por células procedentes de las porciones caudales del mesodermo intermedio (v. [cap. 16](#)).

## Mesodermo lateral

Poco después de la gastrulación, el ectodermo que cubre la mayor parte del mesodermo lateral produce BMP-4. A continuación, el propio mesodermo lateral empieza a producir también BMP-4. En estudios experimentales se ha demostrado que esta molécula puede hacer que el mesodermo (ya sea paraaxial o lateral) adopte las propiedades moleculares y celulares del mesodermo lateral. El hecho de que el mesodermo inicial desarrolle las propiedades del mesodermo paraaxial o del lateral parece depender del equilibrio entre los factores de medialización que proceden de las estructuras axiales (tubo neural y notocorda) y los factores de lateralización producidos al principio por el ectodermo lateral.

El **mesodermo lateral** se divide al poco tiempo en dos capas debido a la formación y coalescencia de los espacios celómicos (cavidad corporal) que hay en su interior (v. [fig. 6.7B](#) y [C](#)). La capa dorsal, que está estrechamente relacionada con el ectodermo, se denomina **mesodermo somático**, y la combinación de éste y del ectodermo se llama **somatopleura** (v. [fig. 6.7D](#)). La capa ventral, conocida como **mesodermo esplácnico**, está muy asociada al endodermo, y es especificada por el factor de transcripción **Foxf-1**. La combinación de este último y el mesodermo esplácnico se denomina **esplacnopleura**. Las capas mesodérmicas intraembrionarias somática y esplácnica forman un continuo con las capas del mesodermo extraembrionario que revisten el amnios y el saco vitelino.

Mientras las capas de los mesodermos somático y esplácnico adoptan su configuración, todo el cuerpo del embrión experimenta un proceso de plegamiento lateral que transforma de manera eficaz su forma desde la configuración en tres capas germinales planas hasta una estructura cilíndrica, con un tubo de endodermo (intestino) en el centro, una cubierta tubular externa de ectodermo (epidermis) y una capa intermedia de mesodermo. Esta transformación tiene lugar antes de la aparición de los miembros.

## Formación del celoma

A medida que el embrión experimenta el plegamiento lateral, las pequeñas vesículas celómicas que se forman en el interior del mesodermo lateral muestran coalescencia y forman la cavidad celómica (v. [fig. 6.7](#)). Al principio, el **celoma intraembrionario** forma un continuo con el **celoma extraembrionario**, pero cuando se completa el plegamiento en un segmento concreto del embrión los dos espacios celómicos quedan separados. La última región del embrión que pasa por el plegamiento lateral completo es la zona ocupada por el saco vitelino. En esta zona persisten pequeños canales que conectan los celomas intra y extraembrionario hasta que queda sellada por completo la pared corporal ventral.

En el embrión con configuración cilíndrica, el mesodermo somático constituye las paredes corporales lateral y ventral, mientras que el mesodermo esplácnico forma el mesenterio y la pared del sistema digestivo. El mesodermo somático de la

placa lateral también constituye el mesénquima de los esbozos de los miembros, que comienzan a aparecer a finales de la cuarta semana de gestación (v. [fig. 10.1](#)).

## Mesodermo extraembrionario y pedículo de fijación

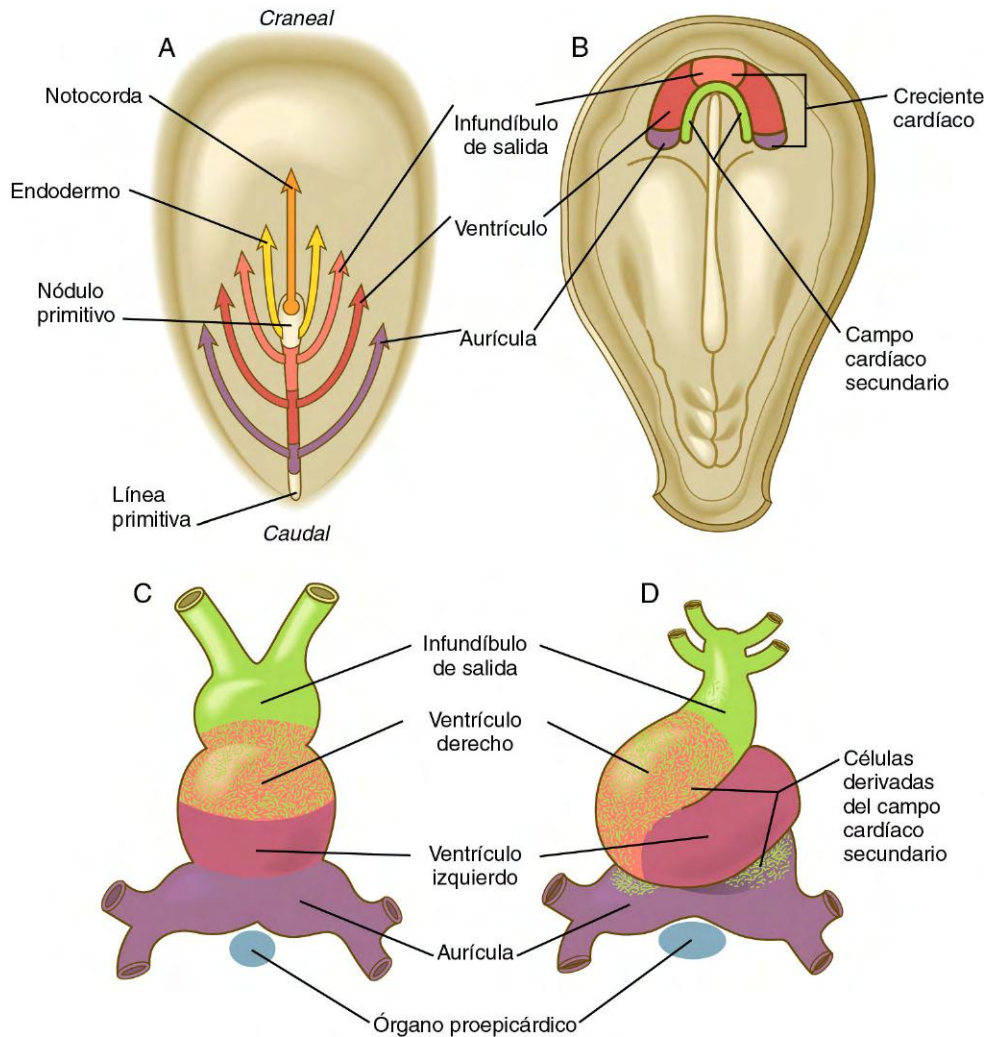
Las finas capas de mesodermo extraembrionario que cubren el revestimiento ectodérmico del amnios y el endodérmico del saco vitelino se sitúan en continuidad con el mesodermo somático y esplácnico intraembrionario (v. [fig. 6.7A](#) y [B](#)). El extremo posterior del embrión está conectado con los tejidos trofoblásticos (futura placenta) por el **pedículo de fijación mesodérmico** (v. [fig. 7.1](#)). A medida que crece el embrión y aparece un sistema circulatorio funcional, los vasos sanguíneos del embrión crecen a través del pedículo de fijación para irrigar la placenta, y el pedículo de fijación queda mejor definido como **cordón umbilical**. El mesodermo extraembrionario que reviste la superficie interna del citotrofoblasto se convierte en última instancia en el componente mesenquimatoso de la placenta.

## Fases iniciales en la formación del sistema circulatorio

A medida que el embrión crece durante la tercera semana, alcanza un tamaño que ya no permite que el mecanismo de difusión simple distribuya el oxígeno y los nutrientes a todas sus células o pueda eliminar de manera eficaz los productos de desecho. El desarrollo inicial del corazón y del sistema circulatorio es una adaptación embrionaria que permite el crecimiento rápido del embrión al constituir un mecanismo eficaz para la distribución de los nutrientes. El sistema circulatorio se enfrenta a la tremenda tarea de crecer y sufrir una remodelación continua para mantenerse adaptado al crecimiento global del embrión, al tiempo que debe ser completamente funcional para satisfacer las necesidades de las células del propio embrión.

## Corazón y vasos de gran calibre

El desarrollo inicial del sistema circulatorio consiste en la migración de las células que forman el corazón, originadas en el epiblasto, a través de la línea primitiva en un orden anteroposterior bien definido. De acuerdo con un modelo ampliamente aceptado sobre el desarrollo del corazón, las células que atraviesan la línea primitiva más cerca del nódulo primitivo forman el infundíbulo de salida; las que pasan a través de la zona media dan lugar a los ventrículos, y las que atraviesan la banda en su parte posterior constituyen las aurículas ([fig. 6.14A](#)). Tras abandonar la línea primitiva, las células precardiacas (que están asociadas a células endodérmicas en forma de mesodermo esplácnico) quedan dispuestas en el mismo orden anteroposterior en una región con forma de U de **mesodermo cardiogéno**, denominada **creciente cardíaco** ([fig. 6.14B](#)). Después de una influencia de carácter inductivo (en la que están implicados miembros de las familias BMP y FGF) por parte del endodermo (probablemente del endodermo visceral anterior, que también actúa como organizador de la cabeza en los mamíferos), las células de esta área quedan comprometidas en la vía de formación del corazón. En respuesta, estas células expresan genes para diversos grupos de factores de transcripción (**Nkx2-5**, **MEF-2** y **GATA4**) que son importantes en el desarrollo inicial del corazón. En el mesodermo cardiogéno, el corazón y los vasos de gran calibre se forman a partir de parejas bilaterales de tubos, que se unen en la línea media por debajo del intestino anterior para dar lugar a un tubo único ([fig. 6.15](#), v. [fig. 6.14C](#)).



**Fig. 6.14** **Estadio inicial de la formación del corazón.** **A,** Movimientos topográficamente precisos de las células cardiogénicas a través de la línea primitiva. **B,** Distribución en forma de herradura de las células cardiogénicas después de haber emigrado por la línea primitiva. Durante este estadio el área cardiogénica es anterior al polo rostral de la placa neural. **C,** Corazón tubular recto. **D,** Visión ventral de un corazón en forma de S.

Se ha descubierto un **campo cardíaco secundario (anterior, craneal)** en los embriones de pollo y ratón. Éste se localiza en el mesodermo del lado posteromedial del creciente cardíaco (v. fig. 6.14B); las células procedentes de la parte anterior del campo cardíaco secundario forman la mayoría del infundíbulo de salida y del ventrículo derecho y aquellas que proceden de la parte posterior de este campo contribuirán a la formación de la aurícula (v. fig. 6.14D). Las células derivadas del creciente cardíaco, por el contrario, originan el ventrículo izquierdo y la mayor parte de la aurícula y colaboran muy poco al origen del infundíbulo de salida y al ventrículo derecho.

En el embrión del ser humano, el primer mesodermo precardiaco reconocible es una zona con forma de creciente de mesodermo engrosado posterior al disco embrionario del embrión en fase de gastrulación durante la tercera semana (v. fig. 6.14B). A medida que el mesodermo se separa en las capas esplácnica y somática, se puede reconocer una **placa cardiogénica** en el mesodermo esplácnico posterior a la membrana bucofaríngea (fig. 6.16A). En esta zona, el espacio que queda entre las dos capas del mesodermo es el precursor de la **cavidad pericárdica**. La capa principal del mesodermo esplácnico en la región precardiaca experimenta un engrosamiento y se convierte en el **primordio miocárdico**. Entre esta estructura y el endodermo

del intestino primitivo aparecen vesículas mesodérmicas aisladas, que al poco tiempo se fusionan formando los **primordios endocárdicos** tubulares (v. fig. 6.15A y B). En última instancia, dichos primordios endocárdicos se fusionan y se convierten en el revestimiento interno del corazón.

A medida que la cabeza del embrión adopta su configuración por los plegamientos lateral y ventral, los primordios cardíacos bilaterales establecen contacto en la línea media por delante del intestino y se fusionan formando un corazón tubular único primitivo. Esta estructura está constituida por un **revestimiento endocárdico** interno rodeado por una capa laxa de matriz extracelular especializada, que se ha denominado históricamente **gelatina cardíaca** (v. fig. 6.15C). Por fuera de la gelatina cardíaca se encuentra el **miocardio**, que forma en última instancia la parte muscular del corazón. El revestimiento externo del corazón, llamado **epicardio**, y los fibroblastos de la musculatura cardíaca proceden del **primordio proepicárdico**, que se localiza en la proximidad del mesocardio dorsal (v. figs. 6.14C y D y 6.18). Las células que migran desde el proepicardio cubren la superficie del corazón tubular. Todo el corazón tubular se localiza en el espacio conocido como **celoma pericárdico**. Al poco tiempo de la formación de un corazón tubular único, se empieza a constituir una estructura característica con forma de S en la que se



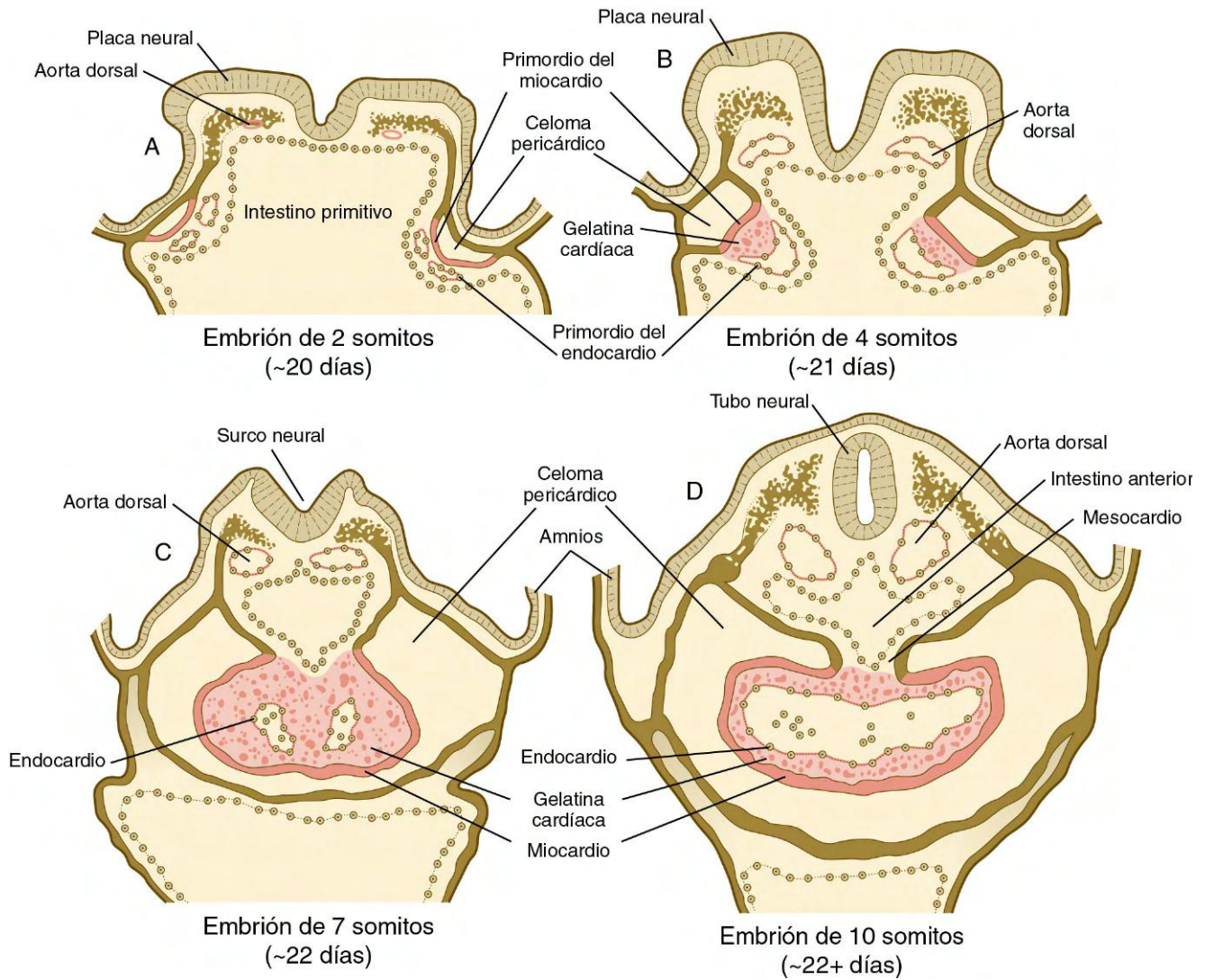


Fig. 6.15 Corte transversal a nivel del corazón en desarrollo desde día 20 al 22. A, Embrión de dos somitos. B, Embrión de cuatro somitos. C, Embrión de siete somitos. D, Embrión de diez somitos.

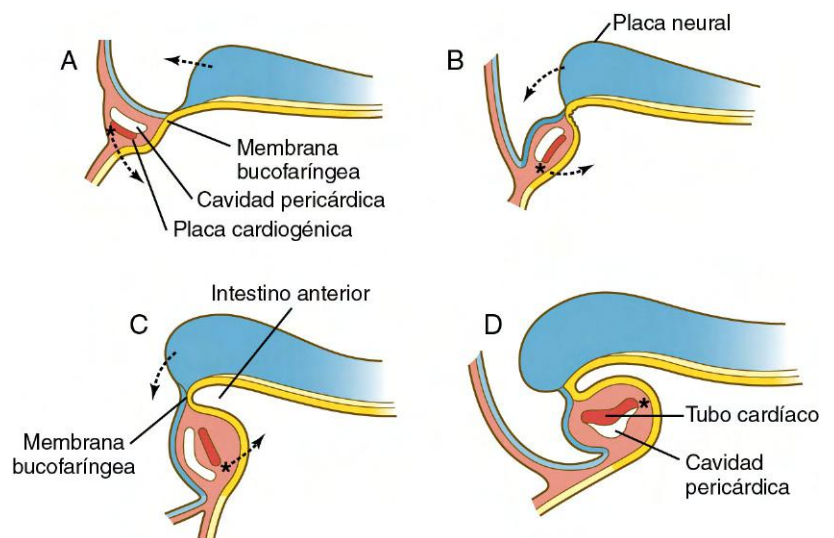
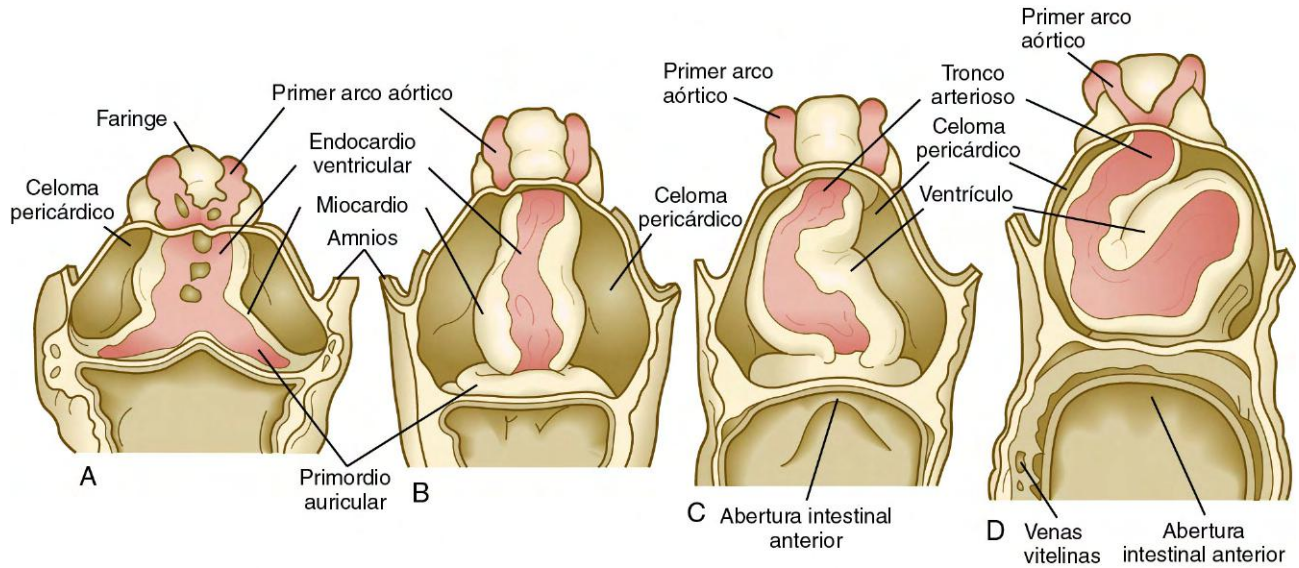


Fig. 6.16 Cortes sagitales a través de los extremos craneales de embriones de 18 a 22 días, que muestran la rotación de unos 180° del tubo cardíaco primitivo y del pericardio, con expansión del extremo craneal del embrión.





**Fig. 6.17 Formación del corazón en forma de S a partir de tubos cardíacos fusionados en el embrión humano de entre 21 y 23 días.** A, Embrión de 4 somitos. B, Embrión de 8 somitos. C, Embrión de diez a once somitos. D, Embrión de doce somitos.

intuye su organización final en la configuración del corazón del adulto (fig. 6.17). (En el cap. 17 se discuten aspectos celulares y moleculares adicionales de la cardiogénesis inicial.)

El corazón se forma a partir de diversas líneas celulares. En el mesodermo cardiogéneo existen células que expresan N-cadherina y otras que no lo hacen (fig. 6.18A). Según su localización en el interior del mesodermo cardiogéneo, las células positivas para N-cadherina formarán miocitos auriculares o ventriculares, mientras que las negativas para N-cadherina constituirán el revestimiento endocárdico y más tarde las células de los cojinetes endocárdicos (v. pág. 428). Las células del sistema de conducción cardíaco proceden de miocitos cardíacos auriculares y ventriculares modificados.

El corazón inicial no se forma de manera aislada. En su extremo caudal, los tubos endocárdicos no se fusionan sino que se extienden hacia la parte posterior del cuerpo, donde forman el infundíbulo venoso de entrada del corazón (v. fig. 6.17A). De manera similar, el tubo endotelial que sale del corazón en su extremo craneal da lugar a una serie de arcos vasculares que rodean a la faringe. Las células de la cresta neural en fase de migración forman la mayor parte de las paredes de estos vasos. Hacia el día 21 o 22 después de la fecundación, la diferenciación de las células musculares cardíacas en el miocardio está lo suficientemente avanzada como para permitir que el corazón empiece a latir.

### Sangre y vasos sanguíneos

La formación de la sangre y de los vasos sanguíneos comienza en la pared mesodérmica del saco vitelino y en la pared del corion que queda fuera del embrión en sí mismo. En el mesodermo espláncnico extraembrionario del saco vitelino aparecen numerosos **islotos sanguíneos** pequeños, constituidos por células progenitoras denominadas **hemangioblastos** y estimulados por una interacción inductiva con el endodermo del propio saco vitelino y probablemente también con el endodermo visceral (fig. 6.19). Datos experimentales recientes indican que la señal inductiva procedente del endodermo del saco vitelino es la molécula de señal **Indian hedgehog**. El mesodermo del saco vitelino responde a esta señal produciendo **BMP-4**, que se estimula a sí misma. A través de un mecanismo aún no definido, esta interacción inicia la formación de los islotos sanguíneos en el interior del mesodermo del

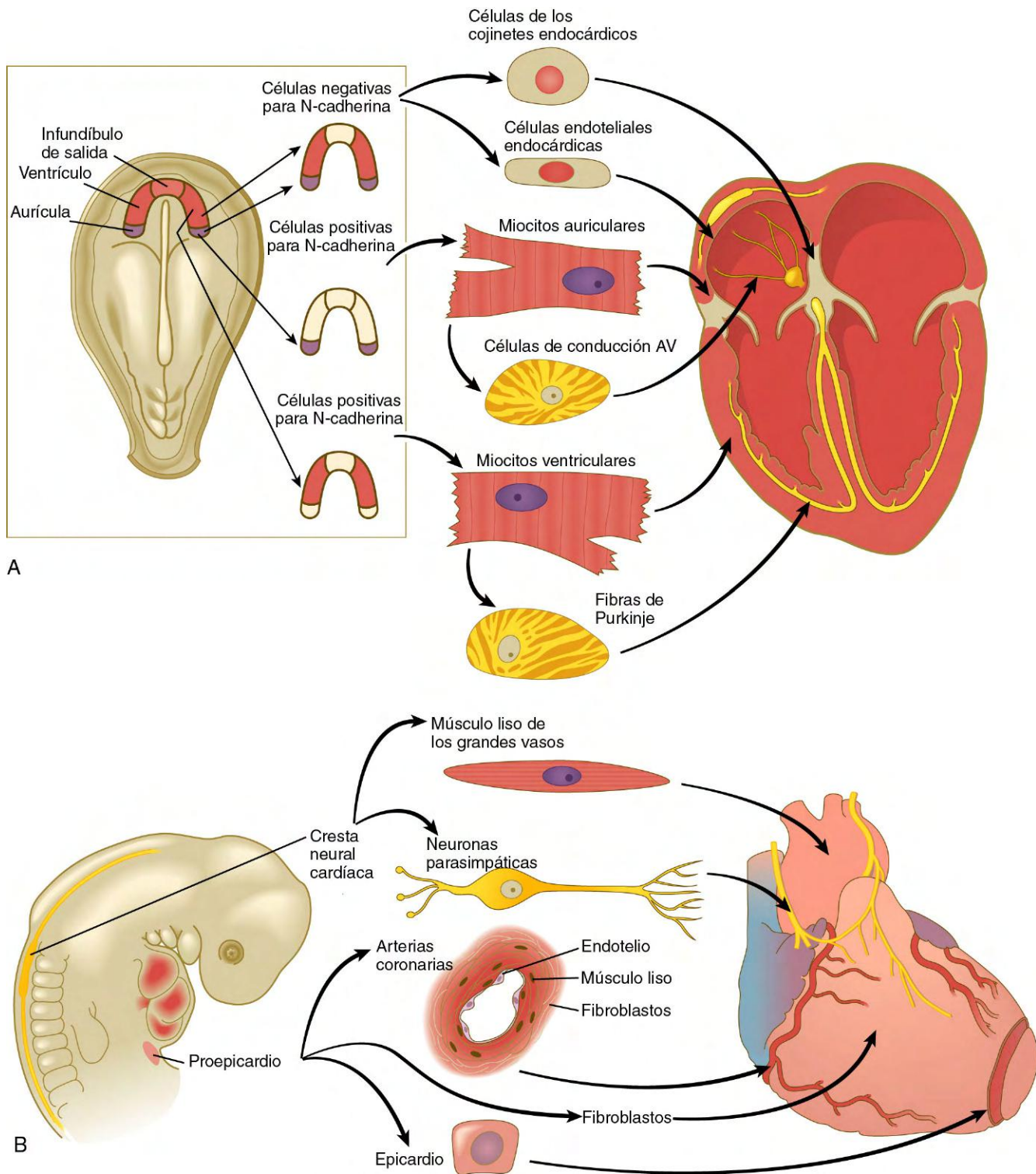
saco vitelino. Una vez que esto ha sucedido, las células centrales se convierten en formadoras de sangre (**hemocitoblastos**), mientras que las de la parte externa adquieren las características de células de **revestimiento endotelial**, que forman las paredes internas de los vasos sanguíneos. A medida que los islotes sanguíneos vesiculares de la pared del saco vitelino se fusionan forman canales vasculares primitivos que se extienden hacia el cuerpo del embrión. Se establecen conexiones con los tubos endoteliales asociados al corazón tubular y a los vasos principales, y empieza a tomar forma el plan primitivo del sistema circulatorio.

### Desarrollo del endodermo

Conforme transcurre la gastrulación el intestino se va regionalizando en sentido craneocaudal en diferentes zonas discretas. La formación del endodermo depende de la señal de **nodal**. En un ambiente de alto nivel de nodal, como es la región adyacente al nódulo primitivo, las células endodérmicas adquieren un fenotipo craneal, mientras que en regiones más caudales (posteriores) las células endodérmicas recién formadas, las cuales están expuestas a un bajo nivel de nodal y a la presencia de **FGF-4**, están destinadas a formar estructuras caudales. El intestino caudal responde expresando el factor de transcripción **Cdx-2**, que fomenta la identidad caudal suprimiendo el programa de diferenciación craneal del intestino. Dentro del dominio craneal el intestino expresa **Hex**, **Sox-2** y **Foxa-2**. Estas primeras divisiones del intestino establecen un escenario para una posterior regionalización más fina que depende de la acción de los genes **Hox** (v. fig. 15.2) y de los procesos inductivos que especificarán ciertos derivados intestinales como el hígado, el páncreas y los pulmones.

El desarrollo de la capa germinal endodérmica continúa con la transformación de la banda endodérmica intraembrionaria plana en un intestino tubular, debido al plegamiento lateral del cuerpo embrionario y a la curvatura ventral de los extremos craneal y caudal del embrión en una estructura con forma de C (fig. 6.20; v. fig. 6.7). Una consecuencia morfológica principal de estos procesos de plegamiento es la clara delimitación del **saco vitelino** respecto al tubo digestivo.

Al inicio de la tercera semana, cuando aparecen por primera vez las tres capas germinales embrionarias, el endodermo



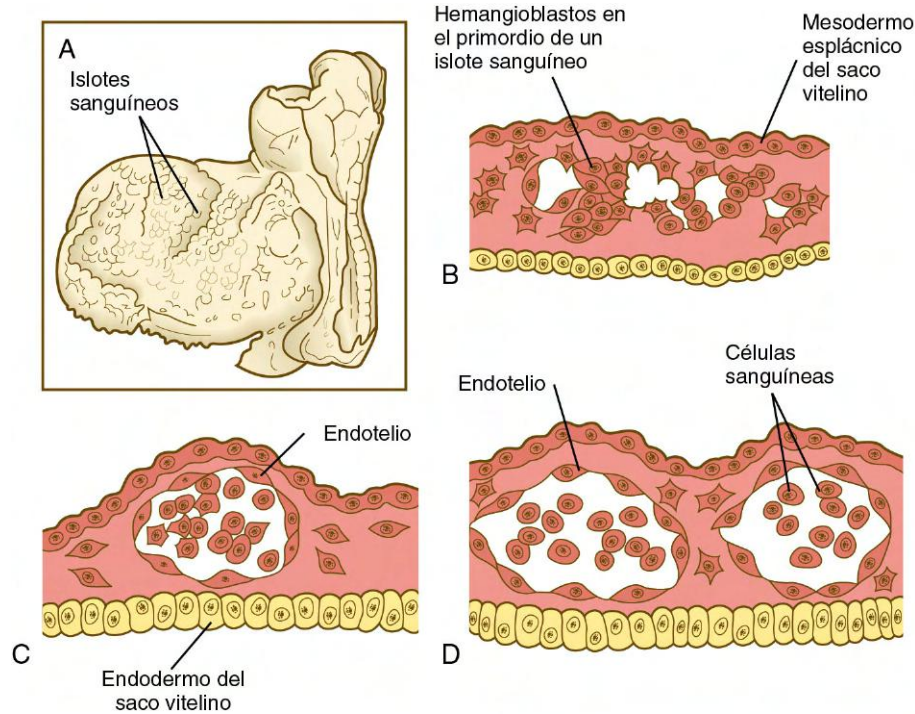
**Fig. 6.18 Líneas celulares en el corazón en desarrollo.** **A**, Derivados de las células mesodérmicas cardíogenas. **B**, Contribuciones celulares al corazón de la cresta neural cardíaca y del proepicardio. AV, auriculoventricular. (De Mikawa T. En Harvey RP, Rosenthal N, eds.: Heart development, San Diego, 1999, Academic Press.)

intraembrionario constituye el techo de la estructura más o menos esférica correspondiente al saco vitelino (v. fig. 6.20). La expansión de cualquiera de los extremos de la placa neural, sobre todo el tremendo crecimiento de la futura región cerebral, da lugar a la formación del **pliegue de la cabeza** y del **pliegue de la cola** a lo largo del plano sagital del embrión. Este proceso, junto con el pliegue lateral concomitante, hace que se empiecen

a formar las estructuras tubulares del **intestino anterior** y del **intestino posterior**. También es un proceso que comienza a diferenciar el saco vitelino del propio intestino.

La secuencia de pasos en la formación del intestino tubular se puede comparar con un nudo de cuerda que aprieta la región ventral del embrión, aunque el mecanismo real está más relacionado con el crecimiento global del embrión que con una





**Fig. 6.19** Desarrollo de los islotes sanguíneos en el saco vitelino de los embriones humanos. **A**, Aspecto macroscópico de un embrión humano de 10 somitos en el que se observa la localización de los islotes sanguíneos en el saco vitelino. **B-D**, Fases sucesivas en la formación de los islotes sanguíneos. (Dibujada de Corner G: *Carnegie Contr Embryol* 20:81-102, 1929.)

constricción real. La región del nudo de cuerda imaginario se convierte en el **tallo vitelino** (también denominado **conducto onfalomesentérico** o **vitelino**), de manera que el intestino embrionario queda por encima y el saco vitelino por debajo (v. figs. 6-7D y 6.20D). La porción del intestino que todavía se abre en el saco vitelino se denomina **intestino medio**, y los puntos de transición entre el intestino medio abierto en el suelo y las regiones tubular anterior y tubular posterior del intestino se llaman **aberturas intestinales anterior** y **posterior** (v. fig. 6.20B).

Los bordes endodérmicos de dichas aberturas son también zonas de expresión de la molécula de señal **Sonic hedgehog**. En la abertura intestinal posterior, la aparición de Sonic hedgehog en el endodermo da paso al poco tiempo a la expresión de otra molécula de señal, BMP-4. Ésta precede a la aparición de un gradiente de expresión mesodérmica de los grupos parálogos 9 a 13 de los genes *Hox* (v. fig. 4.5 respecto a los grupos parálogos), de manera que *Hoxa-d9* se expresa en una localización más craneal, mientras que *Hoxa-d13* lo hace en una más caudal, cerca de la cloaca. Esta distribución de la expresión génica *Hox* asociada con la formación del intestino posterior es similar a la ya descrita para la región del rombencéfalo inicial (v. pág. 96).

En algunos casos, el desarrollo normal del intestino y de sus estructuras relacionadas sólo puede tener lugar cuando se inhibe la señal Sonic hedgehog. Como se expondrá con mayor detalle en la página 355, el esbozo pancreático dorsal (v. fig. 6.20D) es inducido por la notocorda. Un resultado directo de esta inducción es la represión de la señal Sonic hedgehog en el interior del endodermo intestinal, en la zona del páncreas dorsal. Esta represión facilita la expresión de los genes asociados a la formación del páncreas. Más o menos al mismo nivel anteroposterior, pero en el lado ventral del intestino, donde se

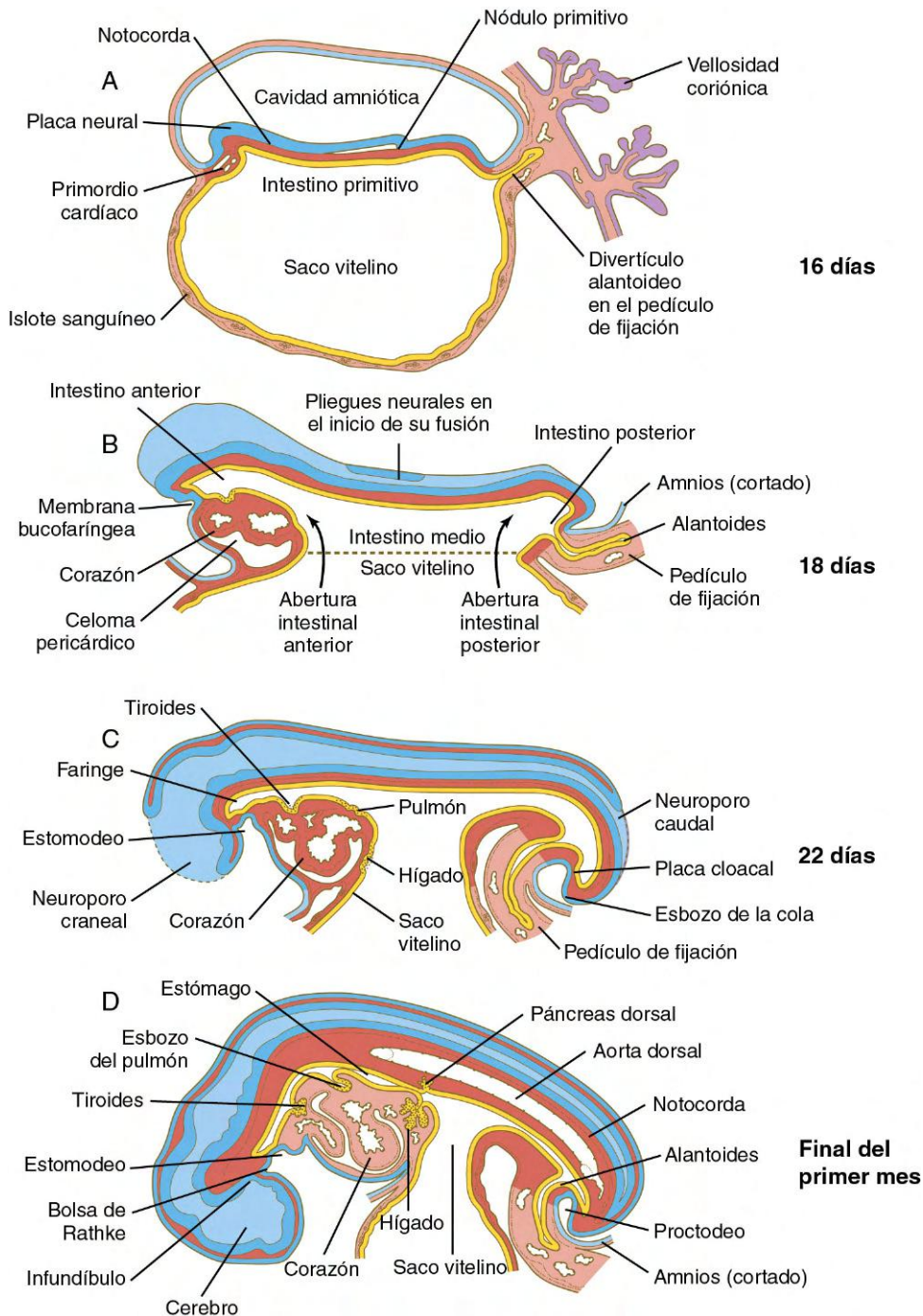
formará el hígado, el endodermo hepático expresa **albúmina** en respuesta a las señales procedentes del mesodermo precardiaco adyacente.

El extremo anterior del intestino permanece sellado temporalmente por una bicapa ectodermo-endodermo denominada **membrana orofaríngea** (v. fig. 6.20B). Esta membrana separa la boca futura (**estomodeo**), que está revestida por ectodermo, de la **faringe**, que representa la parte anterior del intestino revestida por endodermo. Dado que no existe una capa intermedia de mesodermo, esta bicapa de dos bandas epiteliales es inestable de manera inherente y al final desaparece. Como se verá en el capítulo 14, el endodermo del intestino anterior actúa como un poderoso centro señalizador. Los arcos faríngeos se forman y especifican morfológicamente gracias a señales moleculares derivadas del intestino.

La rápida protrusión de la región cefálica, junto con la constricción de la región ventral, induce un efecto topográfico fundamental sobre la región cardíaca en desarrollo rápido. En el embrión inicial, el primordio cardíaco se localiza por encima del intestino primitivo. Sin embargo, las fuerzas que configuran el intestino anterior tubular hacen que el primordio cardíaco bilateral gire 180° en dirección craneocaudal mientras que los tubos cardíacos bilaterales se desplazan aproximándose entre sí en la línea media ventral (v. fig. 6.16).

En la región del intestino posterior, la expansión del cuerpo del embrión no es tan prominente como en el extremo craneal, pero en dicha región también tiene lugar un plegamiento ventral menos intenso. Mientras están tomando forma los primeros signos del pliegue de la cola, una evaginación tubular del intestino posterior se extiende hasta el mesodermo del pedículo de fijación. Esta evaginación se denomina **alantoides** (v. fig. 6.20B). En la mayor parte de los mamíferos y las aves, el alantoides representa una adaptación estructural principal para





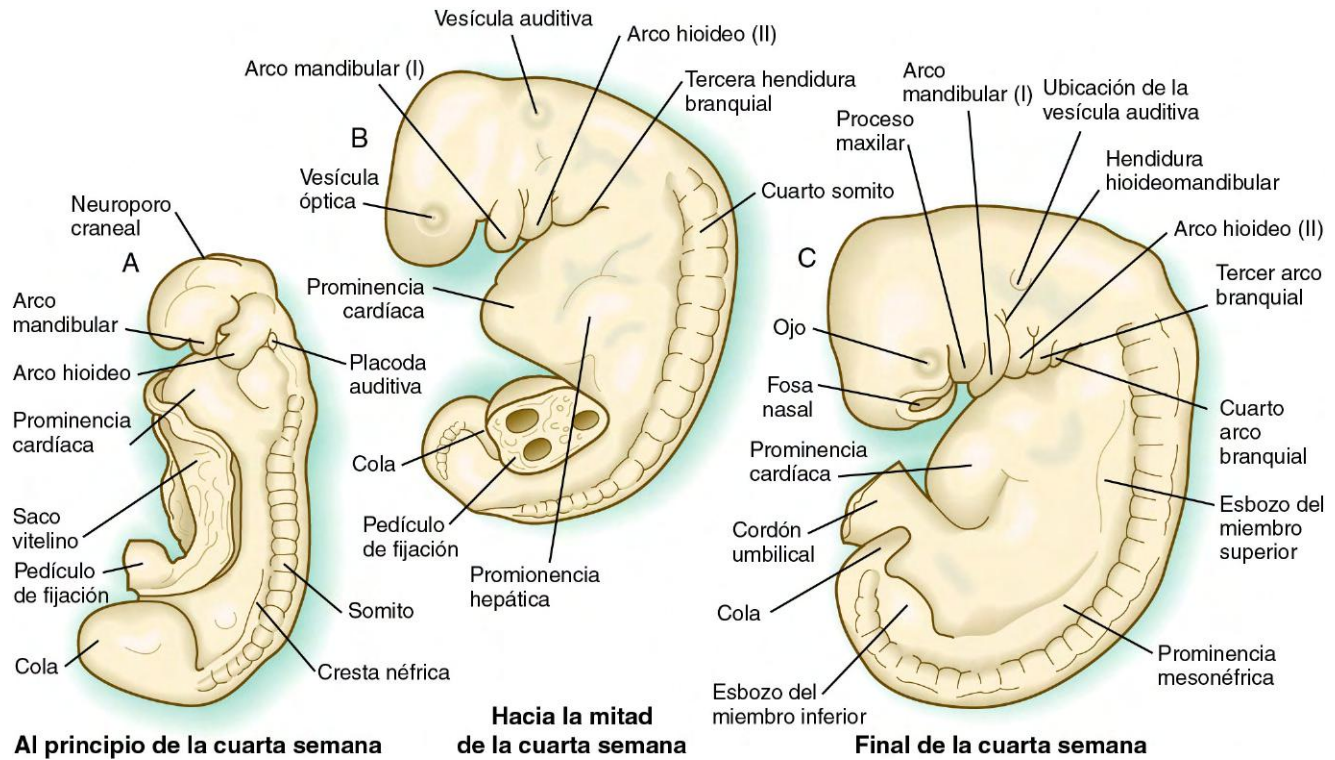
**Fig. 6.20** Cortes sagitales a través de embriones humanos que muestran el establecimiento inicial del sistema digestivo. **A**, A los 16 días. **B**, A los 18 días. **C**, A los 22 días. **D**, Al final del primer mes. (De Patten. Carlson BM: Patten's foundations of embryology. 6.ª ed., Nueva York, 1996, McGraw-Hill.)

el intercambio de gases y la eliminación de desechos urinarios. No obstante, dada la eficacia de la placenta, el alantoides nunca llega a ser una estructura destacada en el embrión humano. Con todo, debido a los vasos sanguíneos asociados a ella, el alantoides sigue siendo una parte vital de la relación entre el embrión y la madre (v. cap. 7).

En localización caudal al alantoides existe otra bicapa ectodermo-endodermo denominada **placa cloacal** o **membrana proctodeal** (v. fig. 6.20C). Esta membrana, que desaparece en última instancia, cubre la cloaca que en el embrión inicial representa un tracto de salida común para los sistemas digestivo

y urogenital. La depresión superficial que queda por fuera de la membrana proctodeal se denomina **proctodeo**.

A medida que el intestino adquiere una configuración cada vez más tubular, una serie de interacciones inductivas locales entre el epitelio del sistema digestivo y el mesénquima circundante inicia la formación de la mayor parte de las glándulas digestivas y endocrinas (p. ej., la tiroides, las glándulas salivales, el páncreas), del sistema respiratorio y del hígado. En la región del estomodeo, una inducción entre el prosencéfalo y el ectodermo estomodeal inicia la formación de la hipófisis anterior. (En los caps. 14 y 15 se analiza el desarrollo de estos órganos.)



**Fig. 6.21** Desarrollo macroscópico de embriones humanos durante el inicio de la organogénesis. **A**, Al principio de la cuarta semana. **B**, Hacia la mitad de la cuarta semana. **C**, Al final de la cuarta semana.

## Estructura básica del embrión de 4 semanas

### Aspecto macroscópico

Hacia el final de la cuarta semana de gestación, el embrión, que todavía tiene una longitud aproximada de 4 mm, ha establecido los rudimentos de la mayor parte de los órganos y sistemas, excepto de los miembros (que todavía no existen) y del sistema urogenital (que ha desarrollado sólo los esbozos iniciales de los riñones embrionarios). Desde el punto de vista externo, el embrión tiene forma de C, con una fila prominente de somitos situada a lo largo de cada lado del tubo neural (figs. 6.21 y 6.22). Excepto por los rudimentos de los ojos y los oídos, y por la membrana bucofaríngea que está empezando a desaparecer (fig. 6.23), la cabeza no presenta otros aspectos característicos. En la región cervical son visibles los **arcos branquiales** (fig. 6.24; v. fig. 6.21B y C). El pedículo de fijación ocupa todavía una parte significativa de la pared corporal ventral, y por encima del mismo el corazón y el hígado causan una protusión prominente en los contornos de dicha pared. Por detrás del pedículo de fijación, el cuerpo muestra un afilamiento en una cola en espiral, que destaca en los embriones de esta edad.

Otra característica llamativa aunque poco conocida de dichos embriones es un anillo de ectodermo engrosado, denominado **cresta wolffiana**, que rodea la parte lateral del cuerpo (fig. 6.25). Su función no ha sido establecida, pero la cresta está en contacto con los primordios de muchas estructuras (p. ej., la nariz, los ojos, el oído interno, los arcos faríngeos, los miembros) que requieren interacciones tisulares para su desarrollo inicial. La cresta wolffiana está marcada molecularmente por la expresión de los miembros de la vía de señalización de Wnt. No se ha determinado todavía la función del ectodermo engrosado en la organogénesis inicial.

### Sistema circulatorio

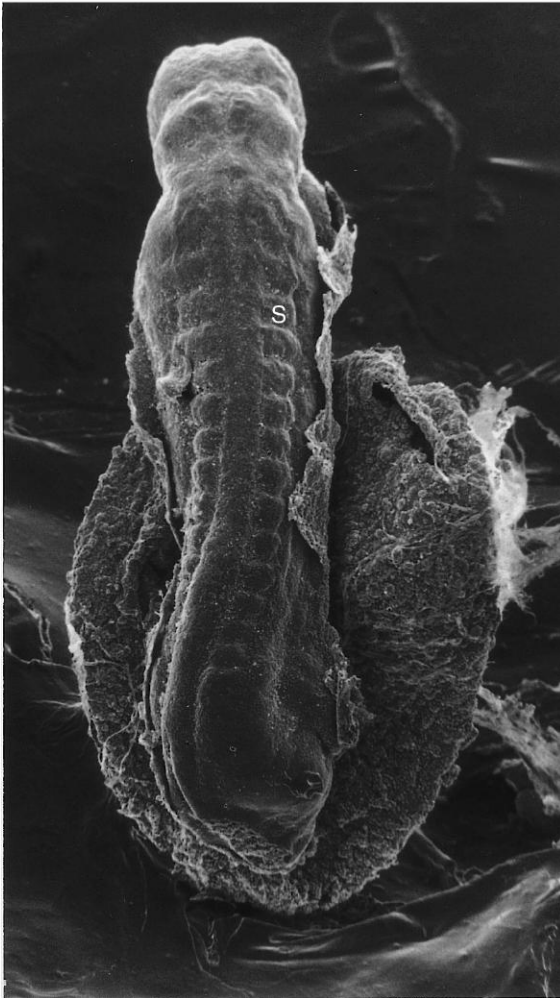
A las 4 semanas de edad, el embrión presenta un corazón funcional de dos cámaras, así como un sistema vascular sanguíneo constituido por tres arcadas circulatorias separadas (fig. 6.26). La primera es la **arcada circulatoria intraembrionaria**, organizada de manera similar a la de los peces. Un tracto de salida aórtico ventral procedente del corazón se ramifica en una serie de arcadas aórticas que pasan alrededor de la faringe, a través de las arcadas faríngeas, para después volver a unirse en una aorta dorsal bilateral que distribuye la sangre por todo el cuerpo. Un sistema de venas cardinales recoge la sangre y la devuelve al corazón a través de un infundíbulo de entrada común.

La segunda arcada, que suele denominarse **arcada vitelina** u **onfalomesentérica**, es básicamente un sistema circulatorio extraembrionario que irriga el saco vitelino (v. fig. 6.26). La tercera arcada circulatoria, también extraembrionaria, está constituida por los vasos asociados a la alantoides. En el ser humano, esta tercera arcada está formada por los **vasos umbilicales**, que discurren a través del pedículo de fijación y se extienden en una intrincada red en la placenta y en los tejidos coriónicos. Este grupo de vasos representa la auténtica interfase entre el embrión y la madre. Aunque las dos arcadas circulatorias extraembrionarias no persisten como tales tras el nacimiento, las porciones intraembrionarias de las mismas permanecen en forma de vasos o ligamentos en el cuerpo del adulto.

### Derivados de las capas germinales embrionarias

Hacia el final de la cuarta semana de desarrollo, los primordios de la mayor parte de las estructuras y órganos corporales ya han sido establecidos, en muchos casos a consecuencia de interacciones inductivas locales. Cada una de las capas germinales embrionarias contribuye a la formación de muchas de estas estructuras. En la

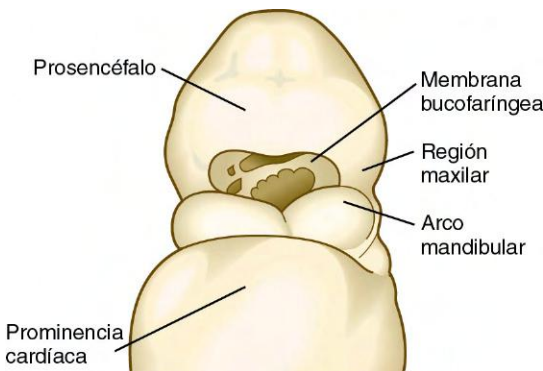




**Fig. 6.22** Imagen de microscopía electrónica de barrido correspondiente a un embrión humano de 3 mm y de unos 26 días. S, somito. (De Jirásek JE: Atlas of human prenatal morphogenesis, *Ámsterdam*, 1983, *Martinus Nijhoff*.)



**Fig. 6.24** Imagen de microscopía electrónica de barrido que presenta un embrión humano de 4 mm y de 30 días. C, corazón; Números de 1 a 3, arcos branquiales. (De Jirásek JE: Atlas of human prenatal morphogenesis, *Ámsterdam*, 1983, *Martinus Nijhoff*.)



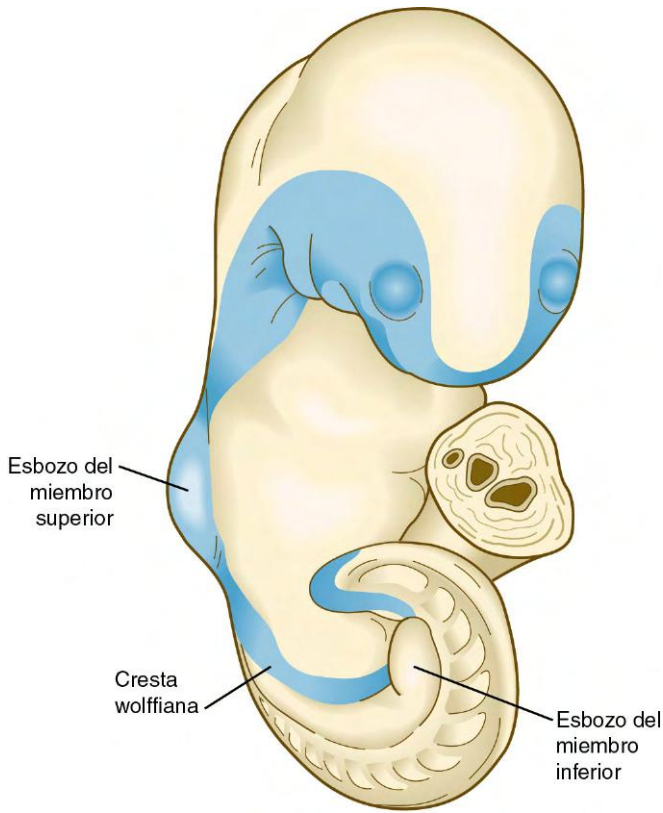
**Fig. 6.23** Región facial de un embrión humano durante la cuarta semana de desarrollo, que muestra la degradación de la membrana bucofaríngea.

figura 6.27 se resumen los orígenes a partir de las capas germinales de la mayor parte de las estructuras principales del cuerpo embrionario. Esta figura pretende ser una guía para facilitar la contemplación de las estructuras específicas que se están estudiando en el contexto del conjunto corporal, más que algo que debería recordarse en esta fase. Los estudiantes han señalado que este tipo de tabla es útil para el repaso al final de un curso de embriología.

### Resumen

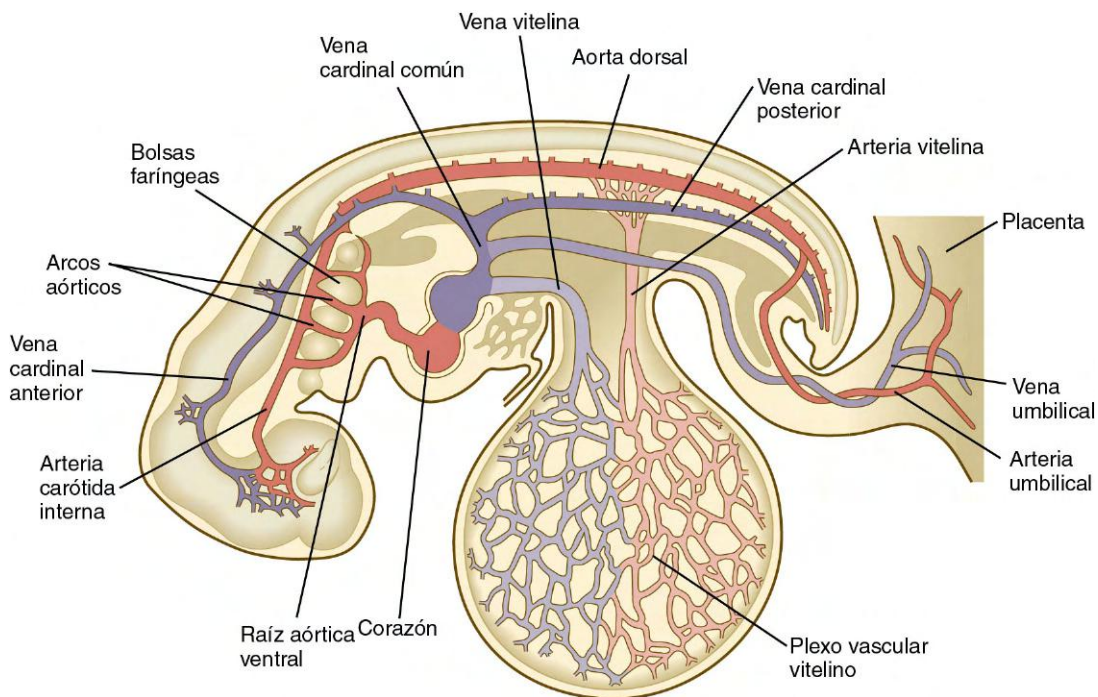
- La respuesta de las células ectodérmicas dorsales frente a la inducción primaria es un engrosamiento, con formación de la placa neural. La neurulación consiste en el plegamiento sinclinal de la placa neural en puntos bisagra para dar lugar a un surco neural. Los lados opuestos del epitelio engrosado del surco neural se unen constituyendo un tubo neural. Los extremos craneal y caudal temporalmente abiertos del tubo neural son los neuroporos craneal y caudal.
- A nivel craneal, el tubo neural se subdivide en un cerebro primitivo de tres partes constituido por el prosencéfalo, el mesencéfalo y el rombencéfalo. La parte caudal del cerebro inicial también se subdivide en segmentos denominados neurómeros, de los cuales los rombómeros son los más destacados. En los rombómeros se expresan en un orden regular genes homeosecuencia específicos. Un centro de señal (el organizador ístmico) localizado en la unión entre el mesencéfalo y el rombencéfalo actúa mediante la producción de Wnt-1 a nivel anterior y de FGF-8 a nivel posterior.
- A medida que se cierra el tubo neural, las células de la cresta neural migran desde el epitelio neural y se diseminan por todo el cuerpo a lo largo de vías bien definidas. Las inducciones



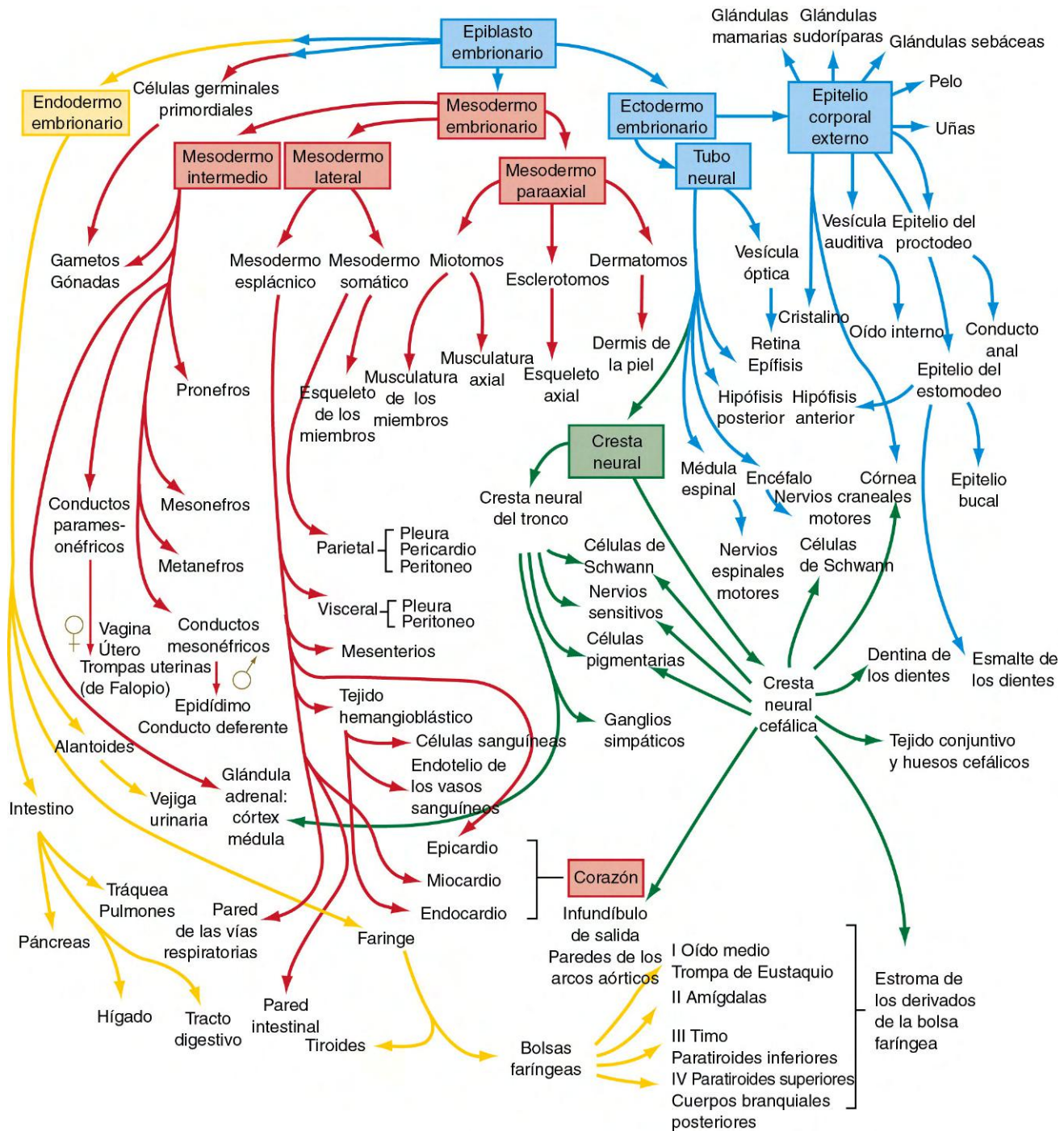


**Fig. 6.25** Visión ventrolateral de un embrión humano de 30 somitos (4,2 mm) en la que se observa el anillo ectodérmico engrosado (azul). La porción del anillo que queda entre los esbozos de los miembros superior e inferior es la cresta wolffiana. (Basada en O’Rahilly R, Gardner E: Anat Embryol 148:1-23, 1975.)

- secundarias que actúan sobre el ectodermo de la región craneal dan lugar a la formación de varias series de placodas ectodérmicas, que son las precursoras de los órganos de los sentidos y de los ganglios sensitivos de los pares craneales.
- El mesodermo embrionario queda subdividido en tres columnas craneocaudales: el mesodermo paraaxial, el intermedio y el de la placa lateral. El primero es el tejido precursor de los somitos bilaterales y de los somítomeros. La segmentación del mesodermo paraaxial en somitos se produce por la acción de un mecanismo de reloj que da lugar a la expresión periódica de c-hairy y de otras moléculas a lo largo de la vía. A consecuencia de una serie compleja de interacciones inductivas que implican a numerosas moléculas de señal, los somitos epiteliales se subdividen en esclerotomos (precursores de los cuerpos vertebrales) y en dermomiotomos, que a su vez forman dermatomos (precursores de la dermis) y miotomos (precursores de los músculos axiales). En otras subdivisiones se encuentran células precursoras de los músculos de los miembros en las mitades laterales de los somitos, así como otras precursoras de los músculos axiales en las mitades mediales de los mismos. La mitad posterior de cada esclerotomo se une a la mitad anterior del somito caudal formando un cuerpo vertebral único.
  - El mesodermo intermedio constituye los órganos del sistema urogenital. El mesodermo lateral se subdivide formando el mesodermo somático (asociado al ectodermo) y el mesodermo esplácnico (asociado al endodermo). El espacio que queda entre ambos se convierte en el celoma. Los esbozos de los miembros se originan en el mesodermo lateral, y el mesodermo extraembrionario forma el pedículo de fijación.
  - Las células y los vasos sanguíneos se forman al principio a partir de los islotes sanguíneos localizados en la pared mesodérmica del saco vitelino. El corazón, que se origina en una



**Fig. 6.26** Arcos vasculares en el embrión humano de 4 semanas.



**Fig. 6.27** Diagrama de flujo en el que se muestra la formación de los órganos y tejidos del embrión a partir de las capas germinales fundamentales. El color de las flechas se relaciona con la capa germinal que ha dado origen a la estructura en cuestión (v. fig. 4.1 respecto al código de colores).

región de mesodermo esplácnico con forma de herradura, situada por delante de la membrana bucofaringea, formados tubos a cada lado del intestino anterior. A medida que el intestino anterior adquiere su configuración, los dos tubos cardíacos se unen y constituyen un corazón tubular único, que comienza a latir más o menos a los 22 días de la fecundación.

- El endodermo embrionario está constituido al principio por el techo del saco vitelino. A medida que el embrión experimenta el plegamiento lateral, el intestino endodérmico forma los tubos craneal y caudal (intestino anterior y posterior), pero la región intermedia (intestino medio) permanece

abierta al saco vitelino por su parte ventral. La especificación regional del intestino comienza con señales Sonic hedgehog procedentes del endodermo de las aberturas intestinales, que son traducidas a gradientes de expresión génica *Hox* en el mesodermo adyacente. A medida que el intestino tubular sigue adoptando su configuración, la conexión con el saco vitelino queda atenuada y se forma el tallo vitelino. La boca futura (estomodeo) está separada del intestino anterior por una membrana bucofaringea, mientras que el intestino posterior lo está del proctodeo por la placa cloacal. Una evaginación ventral del intestino posterior forma el alantoides, que



en muchos animales es una adaptación para la eliminación de los desechos urinarios y respiratorios.

- En un embrión de 4 semanas, el sistema circulatorio comprende un corazón funcional de dos cámaras y un sistema vascular sanguíneo constituido por tres arcadas circulatorias. Además de la circulación intraembrionaria están la arcada circulatoria vitelina extraembrionaria (que irriga el saco vitelino) y la circulación umbilical (que se asocia al alantoides e irriga la placenta).

## Preguntas de repaso

### 1. El esclerotomo se origina a partir de células localizadas en:

- A. La notocorda.
- B. El mesodermo paraaxial.
- C. El mesodermo intermedio.
- D. El mesodermo lateral.
- E. Ninguna de las anteriores.

### 2. La placa cardiogena se origina a partir de:

- A. El endodermo embrionario.
- B. El mesodermo somático.
- C. El mesodermo esplácnico.
- D. El mesodermo intermedio.
- E. La cresta neural.

### 3. ¿Qué estructura produce un estímulo de inducción que potencia la transformación del esclerotomo epitelial en mesénquima secundario?

- A. La cresta neural.
- B. Los somitos.
- C. Las placodas ectodérmicas.
- D. El endodermo embrionario.
- E. La notocorda.

### 4. ¿Cuál de las estructuras embrionarias siguientes no está segmentada?

- A. Los somitómeros.
- B. Los neurómeros.
- C. La notocorda.
- D. Los somitos.

### 5. El mesodermo intermedio es el precursor de:

- A. El sistema urogenital.
- B. El corazón.
- C. Los somitos.
- D. La pared corporal.
- E. Los cuerpos vertebrales.

### 6. ¿Qué fuerzas están implicadas en el plegamiento de la placa neural para formar el tubo neural?

### 7. ¿Qué función desempeñan los neurómeros en la formación del sistema nervioso central?

### 8. ¿A partir de qué estructuras se originan las células que constituyen los músculos esqueléticos?

### 9. ¿Dónde se forman las primeras células sanguíneas del embrión?

## Bibliografía

- Abu-Issa R, Kirby ML: Heart field: from mesoderm to heart tube, *Annu Rev Cell Dev Biol* 23:45-58, 2007.
- Alexander T, Nolte C, Krumlauf R: *Hox* genes and segmentation of the hindbrain and axial skeleton, *Annu Rev Cell Dev Biol* 25:431-456, 2009.
- Andrew DJ, Ewald AJ: Morphogenesis of epithelial tubes: insights into tube formation, elongation, and elaboration, *Dev Biol* 341:34-55, 2010.
- Baker CVH, Bronner-Fraser M: Vertebrate cranial placodes, I: embryonic induction, *Dev Biol* 232:1-61, 2001.
- Bergquist H: Studies on the cerebral tube in vertebrates: the neuromeres, *Acta Zool* 33:117-187, 1952.
- Bothe I and others: Extrinsic versus intrinsic cues in avian paraxial mesoderm patterning and differentiation, *Dev Dyn* 236:2397-2409, 2007.
- Brent AE and others: A somitic compartment of tendon progenitors, *Cell* 113:235-248, 2003.
- Buckingham M, Meilhac S, Zaffran S: Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells, *Nat Rev Genet* 6:826-835, 2005.
- Christ B, Huang R, Scaal M: Amniote somite derivatives, *Dev Dyn* 236:2382-2396, 2007.
- Christ B, Huang R, Scaal M: Formation and differentiation of the avian sclerotome, *Anat Embryol* 208:333-350, 2004.
- Christ B, Scaal M: Formation and differentiation of avian somite derivatives, *Adv Exp Med Biol* 638:1-41, 2008.
- Colas J-F, Schoenwolf GC: Towards a cellular and molecular understanding of neurulation, *Dev Dyn* 221:117-145, 2001.
- Dequéant M-L, others: A complex oscillating network of signaling genes underlies the mouse segmentation clock, *Science* 314:1595-1598, 2006.
- Deschamps J, van Nes J: Developmental regulation of the *Hox* genes during axial morphogenesis in the mouse, *Development* 132:2931-2942, 2005.
- Deyer LA, Kirby ML: The role of secondary heart field in cardiac development, *Dev Biol* 336:137-144, 2009.
- Diez del Corral R, Storey KG: Opposing FGF and retinoid pathways: a signalling switch that controls differentiation and patterning onset in the extending vertebrate body axis, *Bioessays* 26:857-869, 2004.
- Gibb S, Maroto M, Dale JK: The segmentation clock mechanism moves up a notch, *Trends Cell Biol* 20:593-600, 2010.
- Glover JS, Renaud J-S, Rijli FM: Retinoic acid and hindbrain patterning, *J Neurobiol* 66:705-725, 2006.
- Harvey RP, Rosenthal N, eds: *Heart development*, San Diego, 1999, Academic Press.
- Heath JK: Transcriptional networks and signaling pathways that govern vertebrate intestinal development, *Curr Top Dev Biol* 90:159-192, 2010.
- Holley SA: Vertebrate segmentation: snail counts the time until morphogenesis, *Curr Biol* 16:R367-R369, 2006.
- Imura T, Denans N, Porquie O: Establishment of *Hox* vertebral identities in the embryonic spine precursors, *Curr Top Dev Biol* 88:201-234, 2009.
- Jacobson AG: Somitomeres: mesodermal segments of the head and trunk. In Hanken J, Hall BK, eds: *The skull, vol 1, Development*, Chicago, 1993, University of Chicago Press.
- Kulesa PM and others: From segment to somite: segmentation to epithelialization analyzed within quantitative frameworks, *Dev Dyn* 236:1392-1402, 2007.
- Larson KC, Fuchtbauer E-M, Brand-Saberi B: The neural tube is required to maintain primary segmentation in the sclerotome, *Cells Tiss Organs* 182:12-21, 2006.
- Lewis SL, Tam PPL: Definitive endoderm of the mouse embryo: formation, cell fates, and morphogenetic function, *Dev Dyn* 235:2315-2329, 2006.
- Lumsden A, Krumlauf R: Patterning the vertebrate neuraxis, *Science* 274:1109-1115, 1996.
- Martinez S: The isthmus organizer and brain regionalization, *Int J Dev Biol* 45:367-371, 2001.
- Mittapalli VP and others: Arthrotome: a specific joint forming compartment in the avian somite, *Dev Dyn* 234:48-53, 2005.
- Müller F, O'Rahilly R: The timing and sequence of appearance of neuromeres and their derivatives in staged human embryos, *Acta Anat* 158:83-99, 1997.
- Nakatsu T, Uwabe C, Shiota K: Neural tube closure in humans initiates at multiple sites: evidence from human embryos and implications for the pathogenesis of neural tube defects, *Anat Embryol* 201:455-466, 2000.
- O'Rahilly R, Müller F: The origin of the ectodermal ring in staged human embryos of the first 5 weeks, *Acta Anat* 122:145-157, 1985.
- Ordahl CP: ed: Somitogenesis, part 1, *Curr Top Dev Biol* 47:1-316, 2000.
- Ordahl CP: ed: Somitogenesis, part 2, *Curr Top Dev Biol* 48:1-388, 2000.
- Özbudak EM, Pourquie O: The vertebrate segmentation clock: the tip of the iceberg, *Curr Opin Genet Dev* 18:317-323, 2008.
- Pourquie O: Vertebrate segmentation: from cyclic gene networks to scoliosis, *Cell* 145:650-663, 2011.
- Pourquie O: The vertebrate segmentation clock, *J Anat* 199:169-175, 2001.



- Raya A, Izpisua Balmonte JC: Left-right asymmetry in the vertebrate embryo: from early information to higher-level integration, *Nat Rev Genet* 7:283-293, 2006.
- Rhinn M, Brand M: The midbrain-hindbrain boundary organizer, *Curr Opin Neurobiol* 11:34-42, 2001.
- Rhinn M, Picker A, Brand M: Global and local mechanisms of forebrain and midbrain patterning, *Curr Opin Neurobiol* 16:5-12, 2006.
- Roberts DJ and others: Sonic hedgehog is an endodermal signal inducing *Bmp-4* and *Hox* genes during induction and regionalization of the chick hindgut, *Development* 121:3163-3174, 1995.
- Rossant JU, Tam PPL, eds: *Mouse development: patterning, morphogenesis, and organogenesis*, San Diego, 2002, Academic Press.
- Rubenstein JLR and others: The embryonic vertebrate forebrain: the prosomeric model, *Science* 266:578-580, 1994.
- Sawyer JM and others: Apical constriction: a cell shape change that can drive morphogenesis, *Dev Biol* 341:5-19, 2010.
- Scaal M, Christ B: Formation and differentiation of the avian dermomyotome, *Anat Embryol* 208:411-424, 2004.
- Schoenwolf GC: Histological and ultrastructural studies of secondary neurulation in mouse embryos, *Am J Anat* 169:361-376, 1984.
- Skoglund P, Keller R: Integration of planar cell polarity and ECM signaling in elongation of the vertebrate body plan, *Curr Opin Cell Biol* 22:589-596, 2010.
- Takahashi Y: Common mechanisms for boundary formation in somitogenesis and brain development: shaping the “chic” chick, *Int J Dev Biol* 49:221-230, 2005.
- Tam PPL, Quinlan GA, Trainor PA: The patterning of progenitor tissues for the cranial region of the mouse embryo during gastrulation and early organogenesis, *Adv Dev Biol* 5:137-200, 1997.
- Trainor PA, Krumlauf R: Patterning the cranial neural crest: hindbrain segmentation and *Hox* gene plasticity, *Nat Rev Neurosci* 1:116-124, 2000.
- Tremblay KD: Formation of the murine endoderm: lessons from the mouse, frog, fish, and chick, *Prog Mol Biol Transl Sci* 96:1-34, 2010.
- Tümpel S, Wiedemann LM, Krumlauf R: *Hox* genes and segmentation of the vertebrate hindbrain, *Curr Top Dev Biol* 88:103-137, 2009.
- Vincent SD, Buckingham ME: How to make a heart: the origin and regulation of cardiac progenitor cells, *Curr Top Dev Biol* 90:1-41, 2010.
- Wilson V, Olivera-Martinez I, Storey KG: Stem cells, signals and vertebrate body axis extension, *Development* 136:1591-1604, 2009.
- Winslow BB, Takimoto-Kimura R, Burke AC: Global patterning of the vertebrate mesoderm, *Dev Dyn* 236:2371-2381, 2007.
- Wurst W, Bally-Cuif L: Neural plate patterning: upstream and downstream of the isthmic organizer, *Nat Rev Neurosci* 2:99-108, 2001.
- Young T, Deschamps J: *Hox*, *Cdx*, and anteroposterior patterning in the mouse embryo, *Curr Top Dev Biol* 88:235-255, 2009.
- Zorn AM, Wells JM: Vertebrate endoderm development and organ formation, *Annu Rev Cell Dev Biol* 25:221-251, 2009.