



Universidad de Chile
Facultad de Medicina
Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo

EMBRIOLOGÍA HUMANA

Dra. Mariana Rojas
Lab. Embriología Comparada.
2015

Embriología Humana

Colaboradores

Daniel Conei. Interno Obstetricia y Puericultura Lab. Embriología Comparada. Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Manuel Meruane. Magister en Cs Biológicas con Mención Morfología, Facultad de Medicina. Universidad de Chile

Ruth Prieto. Matrona Depto de Pediatría, Universidad de La Frontera. Temuco.

Mariana Rojas. Profesora de Embriología, Jefe del Lab Embriología Comparada. Facultad de Medicina, ICBM Universidad de Chile.

Ignacio Roa. Magister en Cs Biológicas con Mención Morfología, Facultad de Medicina. Universidad de Chile

Gustavo Saint-Pierre. Interno de Medicina Investigador científico. Lab. Embriología Comparada. Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo. Facultad de Medicina. Universidad de Chile

Carolina Smok. Magister en Cs Biológicas con Mención Morfología, Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Investigador científico del. Lab. Embriología Comparada. Facultad de Medicina. Universidad de Chile

Prólogo

Los avances en embriología, biología y genética, han permitido comprender cómo transcurren los procesos fundamentales del desarrollo embrionario normal y la génesis de las malformaciones congénitas. Por otra parte, los sistemas ecográficos de alta resolución, equipados con transductores transvaginales, proporcionan nuevos métodos para visualizar y evaluar el desarrollo intrauterino del embrión y del feto.

Los estudios que se están realizando actualmente con técnicas moleculares nos conducen a una nueva era en el diagnóstico y en el tratamiento de muchas enfermedades congénitas. Actualmente se ha logrado aplicar los conocimientos derivados de ella, con incipiente éxito, en la terapia de distintas enfermedades de la especie humana.

Es bien conocido que el período embrionario se inicia con la fecundación y termina 8 semanas después (10^o semana de amenorrea), lo que coincide con el comienzo de la formación de la médula ósea, que es evidente en embriones de aproximadamente 30 mm de longitud. El período fetal se extiende desde la novena semana de vida post-fecundación (décimo primera semana de amenorrea) hasta el término de la gestación, y se caracteriza por el rápido crecimiento del cuerpo y la progresiva maduración de los diferentes órganos.

Durante el primer trimestre de gestación, el embrión humano experimenta una serie sucesiva de cambios fenotípicos, altamente coordinados en el espacio y en el tiempo. Para facilitar su estudio se ha subdividido este período embrionario en tres etapas que son las siguientes:

1. Período Presomítico, se extiende desde la fecundación hasta la aparición de los primeros somitos (día 1-19 días), y comprende la segmentación o clivaje, implantación, gastrulación.
2. Período Somítico se inicia el día 20 con la aparición de tres pares de somitos, cada día se forman tres nuevos pares de somitos hasta el día 35. Este período se caracteriza por la presencia de somitos, arcos faríngeos y un corazón tubular.
3. Período Prefetal. Se extiende desde los 36 a 56 días. Se forma la cara, el cuello, y los miembros como también la mayor parte de los órganos y sistemas. Es un período de gran susceptibilidad a aquellos teratógenos que pueden generar malformaciones congénitas.

Prólogo

La edad gestacional o semanas de amenorrea - término que se utiliza en Obstetricia y Ecografía Obstétrica- se refiere a la edad medida desde el primer día de la última menstruación hasta el momento en que se está evaluando la gestación; sin embargo, este término en Embriología es sinónimo de edad fetal y se refiere a la edad real calculada desde el momento de la fecundación. El concepto de edad fetal no se utiliza en la práctica clínica, debido a la dificultad que existe para establecerla con precisión, a menos que la paciente haya sido sometida a fertilización asistida o tenga periodos menstruales regulares y conozca el día de la concepción. Con todo, es factible restar dos semanas de la edad menstrual para calcular la edad fetal.

Esperamos que este libro sea de utilidad para complementar las clases y un estímulo para acercarse al fascinante mundo de la Embriología y Biología del Desarrollo.

Dra. Mariana A Rojas

**Jefe del Laboratorio de Embriología Comparada
Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo.
ICBM..Facultad de Medicina, Universidad de Chile**

Índice de contenidos

Capítulo 1	Desde la Embriología a la Medicina Regenerativa Mariana Rojas & Manuel Meruane	5
Capítulo 2	Las tres primeras semanas del desarrollo embrionario humano Mariana Rojas, Ignacio, Roa, Carolina Smok	13
Capítulo 3	El embrión humano desde la cuarta a la quinta semana Mariana Rojas, Ruth Prieto & Carolina Smok	23
Capítulo 4	Sexta a octava semana de desarrollo post-fecundación. Mariana Rojas, Carolina Smok	
Capítulo 5	Periodo fetal Mariana Rojas, Gustavo Saint-Pierre, Daniel Conei.	38
Capítulo 6	Desde el agua al aire. El recién nacido normal Ruth Prieto	45
Lecturas recomendadas		51

Desde la Embriología a la Medicina Regenerativa

Mariana Rojas & Manuel Meruane.

Laboratorio de Embriología Comparada, Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo, ICBM.
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

RESUMEN: A las células derivadas del blastocisto las denominaremos células madres embrionarias, ellas son pluripotentes, debido a que tienen la capacidad de generar todas las estirpes celulares y al resto, se les conoce como células madres adultas porque tienen un potencial de diferenciación mucho más restringido. Dentro de las células adultas podemos reconocer las células madre hematopoyéticas de la médula ósea y las células madres mesenquimales presentes en casi todos los tejidos conectivos adultos y destinadas a regenerar y reparar tejidos. Se las ha descrito formando parte de la médula ósea, el mesénquima del cordón umbilical, en el tejido adiposo y en el tejido nervioso. La obtención y utilización de células madres de tejidos embrionarios y adultos es el tema de interés actual, en una nueva área de la medicina que pretende regenerar órganos y funciones. En este capítulo se analizan los aspectos más interesantes de la obtención de células madres, con sus respectivas proyecciones en medicina humana.

Introducción

El cigoto da origen a todas las células embrionarias y extraembrionarias. A medida que se avanza en la ontogenia celular, las células van perdiendo la potencialidad de dar origen a toda la gama de tipos celulares posibles. De totipotenciales, pasan a ser pluripotenciales, luego multipotenciales, hasta perder toda potencialidad de ser algo distinto a ella. Si los programas celulares son combinatorias de expresión o represión estable de genes, se puede plantear que una célula pluripotencial expresa más genes que una célula terminalmente diferenciada, sin potencial.

En un modelo de diferenciación "in vitro", se ha visto que en el paso de una célula troncal embrionaria a una célula progenitora de neuronas, la relación entre silenciamiento de genes versus la activación es de 23:1, es decir, para que una célula adquiera un compromiso de linaje es mucho más voluminosa la represión que la activación de genes. Por el contrario, la reprogramación celular se ha definido como la readquisición de potencialidad de diferenciación y por lo tanto la reactivación de programas genéticos.

Las células conservan la información genética capaz de llevar adelante el desarrollo de un organismo completo. En otras palabras la información genética no se pierde, se expresa y luego se silencia o viceversa, su expresión puede estar reprimida y en algún momento de la ontogenia celular se comienza a expresar. La selección de los genes que se expresan o se silencian en una célula determinada es el “**programa celular**”. Este programa debe ser lo suficientemente estable como para ser transmitido a través de la mitosis,

permitiendo que las distintas células del organismo adquieran compromisos de linaje durante el desarrollo embrionario y se vayan diferenciando en las células que conforman los distintos tejidos y órganos. Sí se reprograman las células a un estado pluripotencial y se le dan las señales adecuadas para que se rediferencien en el tipo celular de interés, se podría obtener el sustrato para regenerar la función de distintos órganos que han fallado (Muñoz & Concha, 2011).

Las Células Totipotentes

Se dice que el huevo fecundado es totipotente porque tiene la capacidad de generar un individuo completo junto a sus anexos embrionarios, esta totipotencialidad se mantiene durante las primeras divisiones de segmentación (Figura 1-1). Las blastómeras pierden su totipotencialidad en el momento de la primera diferenciación después de completar 8 blastómeras y se inicia un proceso llamado compactación. Durante este proceso se forman medios de unión entre las blastómeras externas, determinando la constitución de dos poblaciones celulares diferentes. La población externa formará la pared del blastocisto (Figura 1-2). En cambio, las células que quedan ubicadas internamente originarán al embrioblasto llamado también macizo celular interno (MCI). Poco tiempo después se forma una cavidad central formando el blastocisto, el MCI está constituido por células pluripotenciales que originarán las tres hojas

embrionarias del embrión, el amnios, saco vitelino y alantoides. El trofoblasto, en cambio, formará el corion y la placenta.



Figura 1-1. Corte histológico de un embrión en etapa de dos blastómeras. Cada blastómera es totipotente. Técnica tricrómico. 400X

Las Células Madres Pluripotenciales

Se denomina célula madre o troncal a una célula indiferenciada capaz de autoreplicarse por largos períodos de tiempo y diferenciarse en un amplio rango de células especializadas dependiendo del medio que la rodea (citoquinas, factores de crecimiento) y su consecuente alteración de la expresión génica.

Pluripotente: Puede diferenciarse en cualquier tipo de célula de las tres hojas embrionarias, pero no pueden generar un individuo completo, corresponden a las células madres obtenidas del embrioblasto (masa celular interna) del blastocisto (Fig.1-2).

Multipotente: Sólo pueden diferenciar células de la misma hoja embrionaria. La mayor parte de las células encontradas en los tejidos adultos corresponde a este tipo. Un ejemplo son las células osteoprogenitoras que se pueden diferenciar en células adiposas, cartilaginosas u óseas (Fig.1-3)

Unipotentes: Poseen la habilidad de autorrenovación pero sólo se pueden diferenciar en un linaje, por ejemplo la células epidérmicas basales (Fig.1-4).

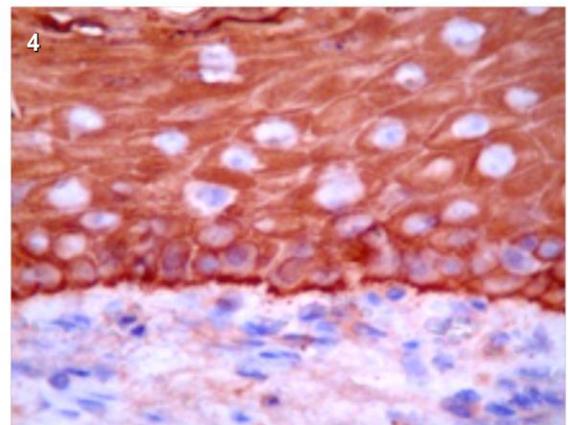
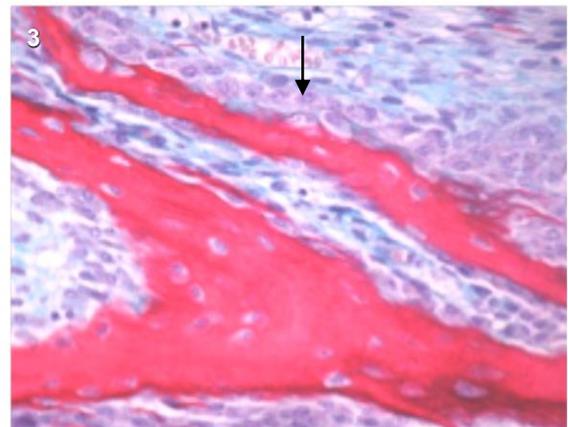
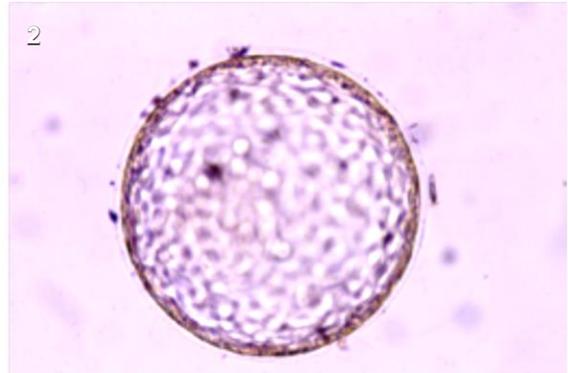


Figura 1-2 Blastocisto constituido por células internas pluripotentes que formarán el embrioblasto, externamente se encuentra el trofoblasto. Figura 1-3 trabécula ósea revestidas por células osteógenas multipotentes. Técnica tricrómico, 200X Figura 1-4 Corte de piel. Se observan células epiteliales basales unipotentes. Técnica anticitokeratina 22.

Si bien las células madres pueden obtenerse a partir de casi todos los tejidos de un individuo y a cualquier edad, con el tiempo se va restringiendo el potencial de diferenciación. Inicialmente un oocito fecundado es totipotente, un blastocisto es pluripotente, luego podemos obtener células desde el cordón umbilical y a partir de tejidos adultos como la médula ósea y tejido adiposo pero éstas son multipotentes, cada vez con capacidad de proliferación y diferenciación más limitada.

A las células derivadas del blastocisto las denominaremos células madres embrionarias (Embryonic Stem Cells, ESCs) y al resto, células madres adultas. Dentro de las células adultas las que forman parte del mesénquima de los tejidos y no forman elementos hematopoyéticos, las denominaremos Células Madres Mesenquimales (*Mesenchymal stem cells, MSCs*).

Células madres embrionarias

Las células madres obtenidas de embriones en la etapa de blastocisto (ESCs) tienen la capacidad para formar todas las células del cuerpo, porque mantienen un cariotipo normal, y una telomerasa altamente activa, además logran en el cultivo, un notable potencial de proliferación durante un largo período de tiempo, dando la posibilidad de una expansión ilimitada.

Las ESCs se obtienen del MCI (embrioblasto) del blastocisto y deben cultivarse "in vitro" para obtener líneas de células pluripotenciales. Estas células madre pueden seguir una de dos rutas: a) mantenerse en un estado indiferenciado, o bien b) diferenciarse en líneas celulares más específicas, por ejemplo cardíacas, neurales, sanguíneas, etc., dependiendo del medio de cultivo que se utilice.

Aún cuando la mayoría de los estudios se han realizado en animales, en 1998 dos laboratorios informaron que habían obtenido células madres de embriones humanos. En estos casos, las células

madres fueron obtenidas a partir de células germinales primordiales derivadas de fetos abortados espontáneamente. En ambos casos las células embrionarias fueron pluripotentes, y capaces de proliferar y diferenciarse en el cultivo y también de formar otras células madres que producían neuronas y sangre (Geahart, 1998; Thomson et al., 1998; Gilbert, 2005). En nuestro laboratorio hemos obtenido células pluripotenciales a partir de células germinales primordiales de embriones de conejo (Rojas et al, 2001).

Debido a que estas células pueden proliferar indefinidamente en un medio de cultivo y luego diferenciarse en múltiples tipos celulares, las células humanas potencialmente pueden proveer de un aporte ilimitado de tejidos para trasplantes humanos. La terapia de trasplante basado en estas células, es una promesa de tratamiento exitoso para una variedad de enfermedades como Parkinson, diabetes, alteraciones cardíacas, alteraciones degenerativas del cerebro o lesiones de la médula

espinal, y también para producir nuevas células sanguíneas en personas con anemia; sin embargo aun hay barreras que superar para un tratamiento clínico exitoso, principalmente debido a la presencia de anomalías cariotípicas en algunos cultivos y a la eventual producción de teratomas (Mitalipova et al., 2005; Leeb et al, 2010). Recientemente la FDA ha autorizado un estudio multicéntrico de fase I en pacientes con lesión de médula espinal, realizado por la compañía biotecnológica Geron. Posiblemente si se demuestra seguridad en estos estudios se iniciarán otros.

También se ha desarrollado la idea de clonar un embrión temprano a partir de las células somáticas del paciente y así generar sus propias células madre. French et al. (2008) obtuvieron un blastocisto humano posterior a la transferencia nuclear de un fibroblasto en un oocito, esto se denomina transferencia nuclear celular somática (Somatic Cell Nuclear Transfer, SCNT). El resultado es un grupo de células pluripotentes idénticas genéticamente al dador de fibroblastos, el procedimiento se conoce también como clonación terapéutica. Las desventajas de esta técnica es que son muy laboriosas e intensivas, dañinas para la

célula y muy ineficientes; además se requiere una gran cantidad de oocitos.

Reprogramación celular. Se define la reprogramación celular como la adquisición de características de célula troncal embrionaria. Estas células se definen por dos capacidades esenciales: la pluripotencialidad, que es la capacidad de diferenciarse en distintos tipos celulares. La otra característica es la capacidad de autorrenovarse.

Esto se logra mediante una división mitótica asimétrica, conservando una de las células hijas las características de su madre, es decir sigue siendo célula troncal, y la otra adquiere nuevas características que la van diferenciando hacia un cierto linaje celular. La primera se mantiene siempre en el ciclo celular con una capacidad de generar una progenie en forma indefinida, la segunda en algún momento de su ontogenia pasa a G0. Utilizando estos criterios de reprogramación se pudo reproducir los resultados de la transferencia nuclear mediante técnicas que se fueron desarrollando sucesivamente a medida que los avances de la biología molecular lo permitieron (Muñoz & Concha, 2011).

Células madres adultas

Los tejidos ya especializados están compuestos principalmente de células ya restringidas en su potencial de diferenciación, pero en su evolución los organismos han incorporado también células madres somáticas adultas en los tejidos con el fin de renovar y reparar en condiciones fisiológicas y patológicas.

2.1 Células madres de la médula ósea

Durante varios años se consideró la célula madre hematopoyética como la única célula en la médula ósea con capacidad generativa y se pensaba que sólo era multipotencial. Sin embargo hoy se sabe que la composición de la médula ósea es más compleja, pues en ella se han identificado un grupo

heterogéneo de células madres adultas compuesto por las células hematopoyéticas (hematopoietic stem cells, HSC), población lateral, células progenitoras adultas multipotentes (MAPC) y las células mesenquimales (*Mesenchymal stem cells, MSCs*).

Las células madres hematopoyéticas (HSC) se han utilizado desde hace más de 50 años en el trasplante de médula ósea y han demostrado su efectividad en el tratamiento de diversas enfermedades como leucemias y mielomas.

Las células madres mesenquimáticas derivadas de la médula ósea, son otro tipo de célula adulta multipotente capaz de diferenciarse en todos los linajes mesodérmicos y son similares a las aisladas en otros órganos (Koerner et al., 2006).

2.2 Células madres del cordón umbilical: (UCB-SCs)

Otra fuente de células madres es la sangre que fluye por el cordón umbilical, En un ml de sangre del cordón umbilical hay aproximadamente 8000 progenitores de eritrocitos, entre 13 y 24 mil progenitores mieloides, y entre 1000 y 10.000 células madres pluripotenciales. Se las considera células madres adultas “jóvenes”, dentro de sus ventajas destaca que tienen telómeros más largos, alto potencial de proliferación, reducción del riesgo de contaminación viral y mejor tolerancia al antígeno de histocompatibilidad HLA (Gilmore et al., 2000). Esta forma de obtención de células madres estaría mucho más de acuerdo con diversas regulaciones éticas. A la fecha se estima que 600.000 unidades de UCB han sido almacenadas en bancos y unas 20.000 unidades han sido

utilizadas para trasplantes en adultos y niños con enfermedades malignas y no malignas con buenos resultados (Wagner & Gluckman, 2010). Actualmente hay varios bancos para almacenar UCB, y muchos padres tienen la opción de congelar un UCB de sus hijos y mantenerlos allí hasta el momento en que ellos pudieran necesitar algún trasplante de células.

2.3 Células madres de otros tejidos adultos (MSC)

Denominaremos célula madre mesenquimal (MSC) a un tipo de célula madre adulta presente en casi todos los tejidos conectivos adultos principalmente de origen mesodérmico destinada a regenerar y reparar (Young et al., 2002). Se las ha descrito formando parte de la médula ósea (BM-MSCs), en el cordón umbilical (Figura 1-5), en el tejido adiposo (Figura 1-6) (Zuk et al., 2001) (Adipose Derived Stem Cells, ASCs) y en el tejido nervioso.

Un hecho importante es el carácter de “inmunoprivilegiadas” de la mayoría de las MSCs, al carecer de HLA II, además tienen la habilidad de suprimir la reacción linfocítica mixta, en consecuencia se las puede injertar en forma alogénica (Puissant et al., 2005; Uccelli et al., 2007).

Dentro de las propiedades funcionales de las ASCs y BM-MSCs está la capacidad de secreción de potentes factores de crecimiento como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor de crecimiento hepatocítico (HGF) y factor de crecimiento similar a la insulina, especialmente en respuesta a la hipoxia (Rehman et al., 2004; Wang et al., 2006).

La utilización de MSCs con fines regenerativos y en enfermedades inmunológicas va en aumento, ante lo cual es necesario citar los criterios de Gimble et al. (2007) quien sugiere que cualidades debe tener una célula troncal para se utilizadas con fines médicos, estas son:

1. Presencia en cantidades muy abundantes (millones a billones de células)
2. Aislables con procedimientos mínimamente invasivos.
3. Diferenciables en múltiples linajes celulares de manera regulable y reproducible.
4. Transplantables en forma autóloga o alogénica.
5. Manipulables de acuerdo a las actuales Guías de Buena Práctica.

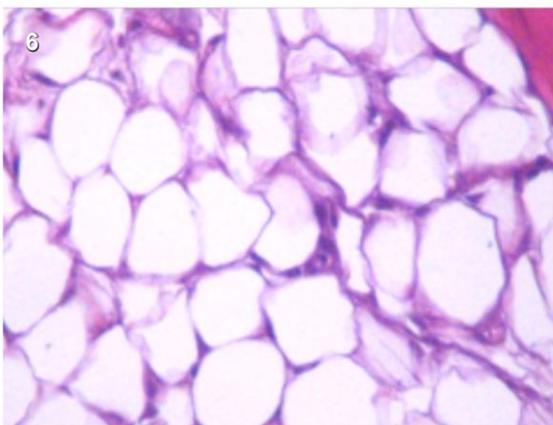


Figura 1-5. Cordón umbilical humano contiene células mesenquimales en el tejido conectivo, además se identifica dos arterias y una vena donde también fluyen células madre. Figura 1-6 Tejido adiposo de donde se obtienen las células ASCs durante la liposucción.

Al hablar de lesiones ortopédicas tales como desgarramientos de tendón, fracturas y degeneración de cartilago, existen mayores adelantos para aplicar en equinos y caninos que en humano. Esto se debe a que la medicina veterinaria posee regulaciones menos severas a la hora de tratar a los animales con terapias experimentales. Aunque las células madre embrionarias tienen mayor potencialidad de diferenciación, tienen algunas desventajas asociadas porque proceden de otro animal, por lo tanto se consideran material extraño y el cuerpo puede rechazarlas. Las células madre adultas, en cambio, tienen la ventaja de que son fáciles de obtener, y como vienen del mismo animal, no hay ninguna posibilidad de rechazo. Con una sola inyección de células troncales derivadas del tejido adiposo, algunos perros con claudicación muestran una mejoría durante varios meses a más de un año.

Mediante el uso de (ASCs) no es necesario realizar un cultivo tradicional, que generalmente toma una semana o más. Esto significa que una vez que el tejido adiposo se obtiene del paciente, el tiempo para poder tratarlo con sus propias células es 48 horas. Las células madre pueden aliviar la osteoartritis liberando factores tróficos, que estimulan las células de toda el área. También tienen propiedades anti-inflamatorias y pueden diferenciarse en otra célula para estimular la

reparación de tejidos dañados. (Gimble et al, 2007)

El proceso que está involucrado con el uso de estas células para tratar la artritis en los perros es relativamente simple. El primer paso es la recolección del tejido adiposo, este es un procedimiento quirúrgico estéril que requiere que el perro sea anestesiado. Las células adiposas se obtienen de la región inguinal, la región torácica, o la grasa falciforme, que es en el abdomen. Se requiere sólo 15 g. de tejido adiposo. Luego se procesa el tejido en medios de cultivo en una incubadora y 48 horas después puede ser inyectado en las articulaciones afectadas. La inyección de las células se puede hacer con sólo sedación. Aunque las células se pueden inyectar en el torrente sanguíneo y tendrá un efecto en las articulaciones artríticas, se ha encontrado que es más eficaz si se inyecta directamente en las articulaciones afectadas. Los resultados toman alrededor de un mes para manifestarse plenamente y pueden durar varios meses a más de un año en algunos pacientes. Una serie de estudios en animales han demostrado que estas terapias con células madre son efectivas, permitiendo que cada vez más animales vuelvan a correr, reduciendo las tasas de repetición de lesiones, y acortando los tiempos de curación.

En el laboratorio de Embriología Comparada hemos logrado con éxito el aislamiento, cultivo y la caracterización de células troncales derivadas del tejido adiposo humano (ASCs) (Meruane & Rojas, 2010) inicialmente tienen un aspecto redondeado y en la medida que pasan las horas dentro de la

placa de cultivo toman un aspecto fibroblástico (Figura 1- 7). Adicionalmente hemos desarrollado esta técnica de obtención celular en ratas, utilizando estas células troncales para mejorar la cicatrización en áreas de piel que tenían un sustituto dérmico con buenos resultados. Existen empresas destinadas a terapia con células madres para equinos, perros y gatos que sufren injurias de tendón, ligamento y articulaciones.

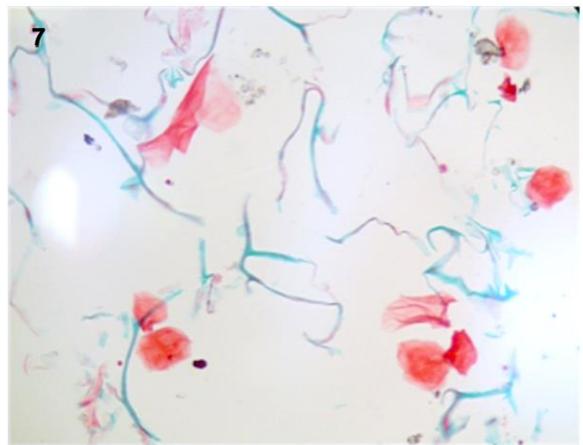


Figura 1-7. Células ASCs (color rojo) cultivadas in vitro sobre un sustituto dérmico (color verde) para mejorar la cicatrización de la piel.

Para concluir, diremos que las células embrionarias del blastocisto son las que tienen capacidad de generar todas las células del organismo, las otras células madres como las del cordón umbilical y la médula ósea del adulto tienen un potencial más restringido.

Las expectativas que se han hecho respecto al potencial terapéutico de la micromanipulación embrionaria son enormes, sin embargo quedan dilemas éticos y científicos por resolver.

Las tres primeras semanas del desarrollo embrionario humano

⁽¹⁾ Mariana Rojas, ⁽²⁾ Ignacio Roa, ⁽¹⁾ Carolina Smok.

⁽¹⁾ Laboratorio de Embriología Comparada, Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo, ICBM. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

⁽²⁾ Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Chile.

RESUMEN: El período presomítico se extiende entre la primera y la tercera semana post-fecundación, abarca las etapas de segmentación, implantación del blastocisto y gastrulación. 1) La segmentación ocurre durante la primera semana y consiste en una serie de divisiones celulares del huevo fecundado para formar primero una mórula y luego un blastocisto. 2) La implantación del blastocisto ocurre bajo el predominio de la hormona ovárica llamada progesterona, en esta fase el blastocisto se introduce en la capa compacta del endometrio, Al mismo tiempo se forma el embrión bilaminar constituido por epiblasto (hoja superior) e hipoblasto (hoja inferior). Durante la tercera semana ocurre la gastrulación, que se caracteriza por movimientos celulares, destinado a formar una tercera hoja embrionaria denominada mesodermo. Al término de este período el embrión será trilaminar y estará constituido por ectodermo, mesodermo y endodermo.

Segmentación

Durante la primera semana ocurre la segmentación, este proceso se desarrolla en las tubas uterinas. La segmentación consiste en una serie de divisiones celulares asincrónicas. No hay crecimiento celular entre una mitosis y la siguiente, por lo tanto las células denominadas blastómeras, son cada vez más pequeñas y, se restablece la relación núcleo citoplasmática que estaba perdida en el ovocito. (Figura 2-1).

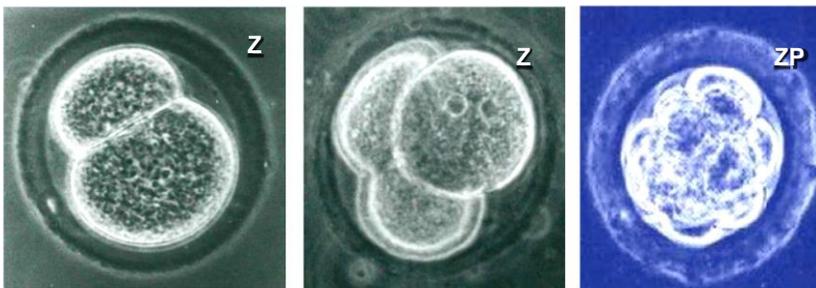


Figura 2-1 Etapas de la segmentación. A medida que las blastómeras van aumentando en número, van disminuyendo en tamaño, Observe la presencia de la zona pelúcida en todas las etapas de la segmentación (zp)

El embrión se desplaza a través de las tubas uterinas en dirección a la cavidad uterina acompañado siempre por la zona pelúcida. El transporte se ve facilitado por los cilios y por las contracciones de la pared muscular de las tubas uterinas. En algunas ocasiones este transporte no ocurre normalmente, y la mórula se implanta en las tubas uterinas, dando lugar al embarazo tubario.

Al observar las primeras divisiones de segmentación, con una lupa estereoscópica se puede identificar nítidamente cada blastómera. Estas blastómeras son indiferenciadas y totipotentes, esto último quiere decir, que cada célula es capaz de generar a un individuo normal y sano, A este concepto se le denomina totipotencialidad de las blastómeras (Figuras 1-1, y 2-1).

El concepto de totipotencialidad de las blastómeras puede ser representado por los siguientes ejemplos: Después de la cópula de una coneja se obtiene una etapa de dos blastómeras, luego se destruye una blastómera, la otra junto a la zona pelúcida intacta, se coloca en una hembra receptora, que ha sido hormonalmente tratada, Al cabo de 30 días nace un conejo completamente normal. (Figura 2-2)

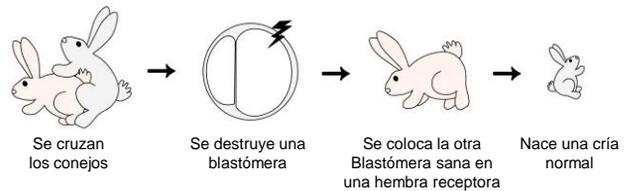


Figura 2-2 Experimento que demuestra la totipotencialidad de las blastómeras.

Las blastómeras pierden su totipotencialidad en el momento de la **compactación**, Después de completar 8 células, se constituye una mórula y se inicia un proceso llamado compactación, en el cual se forman medios de unión entre las blastómeras externas, esto determina la constitución de dos poblaciones celulares diferentes. La población externa dará origen principalmente al **trofoblasto**. En cambio, las células que quedan ubicadas internamente originarán al **embrioblasto** llamado también **macizo celular interno**. Cuando ocurre la compactación significa que las células han sufrido su primera diferenciación y pierden su totipotencialidad. (Figura 2-3)

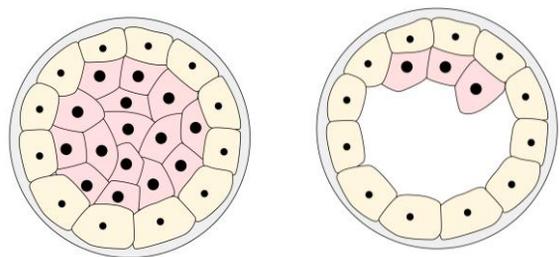


Figura 2-3 . Corte transversal de una mórula, se observan las células externas unidas por medios de unión, internamente se observan células sin medios de unión. Figura 2-4. Un corte a través de un blastocisto. Se observa trofoblasto formando la pared externa (color amarillo) y, embrioblasto o macizo celular internamente. (color rosa)

Cuándo la mórula se encuentra en el útero aproximadamente 4 días después de la fecundación (pero antes de implantarse) ingresa al interior de ella, líquido proveniente de la secreción de las glándulas endometriales. A medida que este líquido aumenta, aparecen espacios que confluyen para formar una cavidad central. A este proceso se le denomina cavitación. Se forma así el **blastocisto**, el cuál esta constituido por un **embrioblasto** que originará al embrión, y una pared que es el **trofoblasto**, el cuál originará parte de la placenta. Al centro se encuentra una cavidad central (Figura 2-4).

En la etapa de blastocisto se recupera la totipotencialidad embrionaria, pero no la de las blastómeras en particular, esto quiere decir, que al ser escindido el blastocisto en dos partes iguales, cada una de ellas originará un embrión. Además es muy inportante destacar que las células del embrioblasto son **pluripotenciales** es decir son capaces de generar todos los tejidos del embrión.

Entre el 5° y 6° día, a partir de la fecundación, el blastocisto se adhiere a la mucosa uterina. El lugar normal de contacto es la parte superior de la pared posterior del cuerpo del útero. Las células del trofoblasto ubicadas junto al embrioblasto se diferencian en dos capas. Una de ellas se denomina **citotrofoblasto** y la otra **sincitotrofoblasto**.

Implantación del Blastocito

La implantación embrionaria, también denominada nidación consiste en la fijación del embrión en etapa de blastocisto, al útero materno que se encuentra en fase receptiva, ambos tienen diferente dotación genética e inmunológica.

La implantación debe ocurrir de forma sincronizada tanto en el tiempo como en el espacio. El período de tiempo en que se produce debe coincidir con la fase de máxima receptividad uterina, conocido como ventana de implantación. (aproximadamente en el día 20 de un ciclo de 28 días).

La implantación consta de tres fases distintas, relacionadas y consecutivas, denominadas aposición, **adhesión** e **invasión**. Durante la aposición, el blastocisto encuentra su lugar de implantación orientándose con su polo embrionario dirigido hacia el epitelio endometrial superficial (Figura2-5).

El endometrio está preparado para recibir al embrión, encontrándose en fase secretora, con glándulas grandes y tortuosas, secreción en el lumen y edema en el estroma, el epitelio de revestimiento presenta unas saculaciones llamadas pinópodos que aumentan la adhesividad superficial, el estroma endometrial debe presentar edema lo cuál se logra con un aumento del ácido hialurónico.

En la especie humana, el embrión, es capaz de elaborar una serie de factores de crecimiento, varias hormonas como la gonadotropina coriónica y también enzimas como las colagenasas, estromalinas y gelatinasas que le permitirán pasar a través de la membrana basal y del estroma de la capa compacta endometrial.

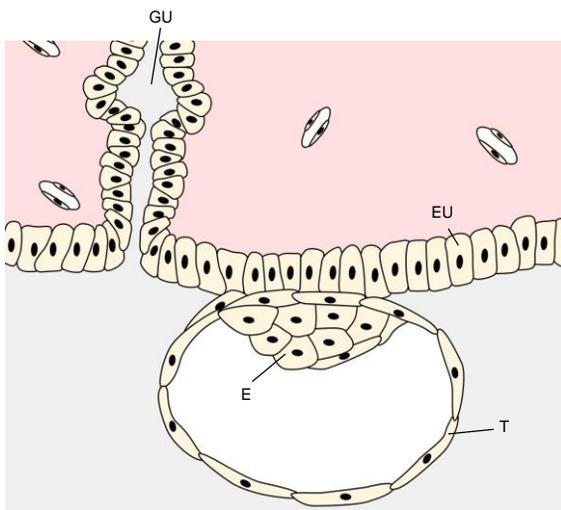


Figura 2-5 Se observa fase de aposición entre el blastocisto que contacta por el lado del embrioblasto y el epitelio del endometrio que se ha preparado previamente para este momento.

En la fase de **adhesión** se produce el contacto directo entre el epitelio endometrial y el trofoblasto del blastocisto, con lo que el embrión queda inicialmente “pegado” al útero”. En la especie humana, ambas fases ocurren entre el sexto y séptimo día después de la fertilización. (figura2-5)

Finalmente, durante la invasión el trofoblasto embrionario penetra y destruye el epitelio endometrial, y la membrana basal introduciéndose poco a poco en el estroma uterino e invadiendo los vasos uterinos. Paralelamente en el endometrio de algunas especies se desencadena la reacción decidual, generándose así una “capa compacta” de células que acumulan glucógeno y lípidos. Los leucocitos del estroma endometrial secretan interleucina 2, que impide el reconocimiento materno del embrión como un cuerpo extraño.

El sitio normal de la implantación es el tercio superior de la pared anterior o posterior del cuerpo uterino. Específicamente la implantación ocurre en la capa compacta del endometrio, aunque también puede ocurrir en otras localizaciones fuera del útero. La implantación representa un momento crítico en la selección natural de embriones que continuarán su desarrollo y los que serán abortados.

Cuando el blastocisto invade el endometrio, el trofoblasto se diferencia en dos capas: una interna de límites celulares definidos llamada citotrofoblasto y otra externa sin límites celulares que se llama sinciotrofoblasto (figura 2-6) El sinciotrofoblasto, además de invadir el estroma endometrial, secreta la gonadotropina coriónica (CG) hormona que mantiene el cuerpo lúteo funcional durante el desarrollo embrionario.

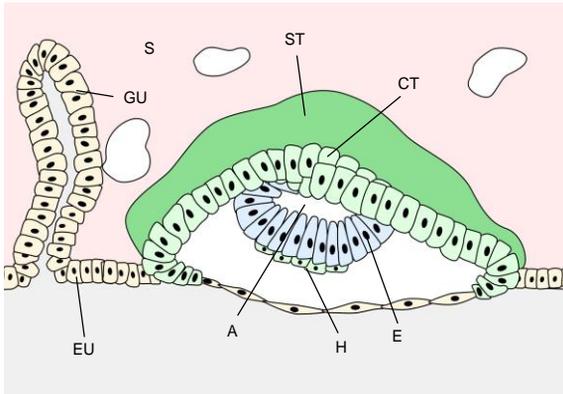


Figura 2-6: Blastocisto implantándose en el endometrio materno. EU: epitelio uterino, S: estroma endometrial, GU: glándula uterina. Blastocisto constituido por CT: citotrofoblasto, ST: sinciotrofoblasto, A: amnios, E: epiblasto, H: hipoblasto. D

Mientras esto ocurre, en la región del embrioblasto que mira hacia la cavidad del blastocisto, comienzan a diferenciarse las células del hipoblasto que constituirán transitoriamente la hoja inferior del embrión. En la parte superior del embrioblasto aparece un espacio que corresponde al inicio de la formación de la cavidad amniótica. De esta manera, se forma el embrión bilaminar, constituido por una hoja superior llamada epiblasto y una hoja inferior llamada hipoblasto (figuras 2-6 y 2-7). El epiblasto que constituye la hoja superior del embrión forma el piso del amnios. El hipoblasto que es la hoja inferior del embrión constituye parte del saco vitelino. (pero esta hoja es transitoria y será reemplazado por endodermo).

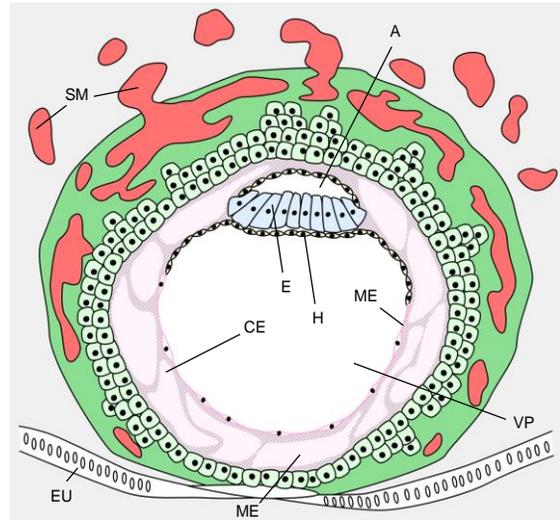


Figura 2-7. Formación del saco vitelino primitivo y diferenciación del mesodermo extraembrionario. E: epiblasto, H: hipoblasto, ME: mesodermo extraembrionario, A: amnios, VP: saco vitelino primitivo, constituido por células del hipoblasto y una membrana delgada que delimita el mesodermo extraembrionario.. EU: epitelio uterino, CE: cavidades que originarán la cavidad coriónica, SM: sangre materna.

Gastrulación

La **gastrulación** se refiere a los movimientos celulares que ocurren en el embrión bilaminar y que están destinados a la formación de una nueva hoja embrionaria denominada mesodermo, para establecer al embrión trilaminar. Los movimientos celulares que se producen son los siguientes: convergencia, invaginación, divergencia, elongación, epibolía.

En el epiblasto existen los siguientes territorios presuntivos: epidermoblasto, neuroblasto, cordoblasto, placa precordial, mesoblasto somítico y mesoblasto lateral (Figura 2-8), estos nombres se asignaron porque se vió experimentalmente que más adelante en el desarrollo originarán la epidermis, sistema nervioso, notocorda, mesodermo somítico y lateral.

La gastrulación empieza en el epiblasto, primero se forma la **línea primitiva**, debido a la **convergencia** de las células del mesoblasto lateral y somítico hacia la línea media, entonces es posible ver un engrosamiento de células en el centro del extremo caudal del epiblasto, lo cual define los lados derecho e izquierdo del embrión. Luego estas mismas células se invaginan formando el **surco primitivo** (Figura 2-8). Cuando esto sucede, las células del epiblasto pierden sus características de epitelio y adquieren forma mesenquimal (forma estrellada y capacidad de migrar individualmente). La migración de las células durante la gastrulación forma el mesodermo intraembrionario. Este proceso se ve facilitado por el ácido hialurónico, elaborado previamente por las células del epiblasto. Las células de la capa mesodérmica recientemente formada, migran lateralmente, mediante el movimiento de divergencia y también hacia el polo cefálico. Hacia el final de la tercera semana, se observa mesodermo en todo el disco embrionario, excepto en dos zonas: una cefálica que constituirá la **membrana bucofaríngea** y una caudal que constituirá la **membrana cloacal**.

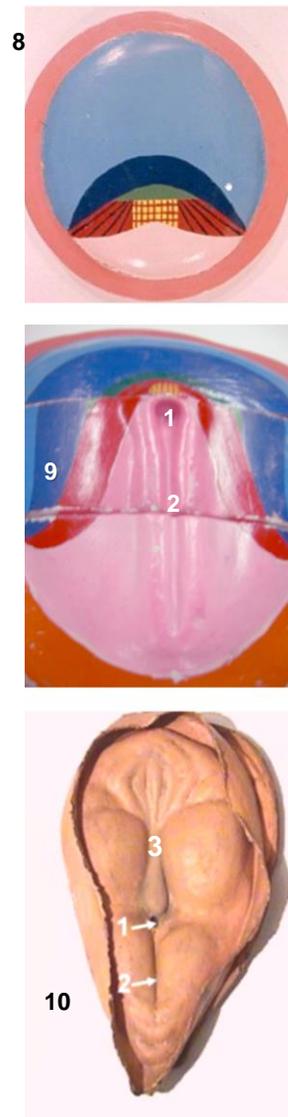


Figura 2-8. Epiblasto con territorios presuntivos epidermoblasto (celeste), neuroblasto, (azul) cordoblasto (verde), placa precordial (amarillo y rojo), mesoblasto somítico (rojo) y mesoblasto lateral (rosado). Figura 2-9 El mesoblasto lateral se está invaginando por el surco primitivo (2), además se observa la fosita primitiva (1). Figura 2-10 Modelo de embrión humano donde se observa: fosa primitiva (1), surco primitivo (2), la prolongación notocordal (3) se encuentra en la capa media pero se vé por transparencia desde el epiblasto..

En el extremo craneal de la línea primitiva encontramos un montículo de células, el nudo o nudo primitivo que se forma por la convergencia del cordoblasto y placa precordial en la línea media. Después estas células se invaginan formando la fosita primitiva (figuras 2-8, 2-9 y 2-10), y una vez en la capa media migran directamente en dirección cefálica, dando origen a la prolongación cefálica o notocordal (figura 2-10), la cuál formará la placa precordial y la notocorda, esto corresponde a “los organizadores del futuro sistema nervioso” (figura 2-11).

11



12

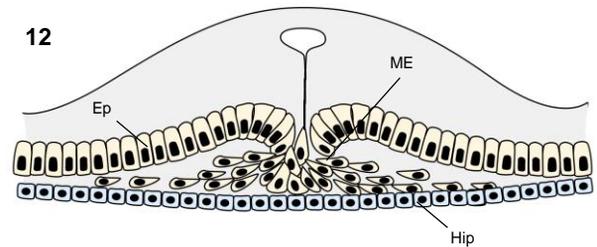


Figura 2-11. Esquema que representa un corte sagital de embrión trilaminar durante la gastrulación. Se observa que la placa precordial (1) y el cordoblasto (2) se han invaginado por la fosita primitiva y avanzan en dirección cefálica, quedando ubicados en íntimo contacto por debajo del ectodermo (3). El mesodermo somítico se está invaginando por el surco primitivo.

Figura 2-12. Esquema de un corte transversal del embrión trilaminar. Se observan la invaginación de células epiblasticas (Ep) a través del surco primitivo para formar el mesodermo (Me). Además se ve el hipoblasto (Hip).

Poco antes de este proceso de formación del mesodermo, el hipoblasto es reemplazado por células que provienen del epiblasto (Figura 2-13). De acuerdo a esto las tres hojas del embrión tienen el origen epiblastico.

13

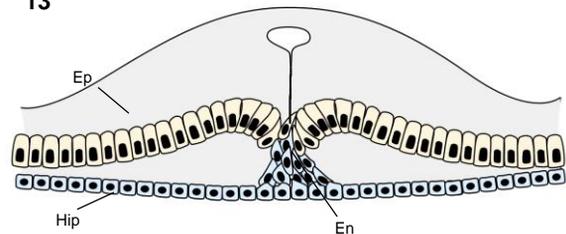


Figura 2-13. Corte transversal de embrión bilaminar, previo a la formación del mesodermo, las células del epiblasto (Ep) se invaginan por el surco primitivo, para reemplazar las células del hipoblasto (Hip), para formar el endodermo (En).

Cuando ha terminado la gastrulación, el embrión está formado por tres hojas embrionarias: una hoja superior llamada ectodermo, una hoja media el mesodermo, y una hoja inferior llamada endodermo. Al centro del mesodermo se encuentra la notocorda.

¿Quién induce la formación del sistema nervioso?.

En los mamíferos se han identificado dos moléculas de señales específicas que provocan inducción neural: la nogina y la cordina, ambas producidas por la notocorda. Primero se pensó que estas dos moléculas estimulaban directamente a las células del ectodermo para que formaran tejido nervioso, pero investigaciones posteriores demostraron que estos inductores actúan bloqueando la acción de un inhibidor que es la proteína morfogenética del hueso (BMP-4), en el ectodermo dorsal. En ausencia de la actividad de la BMP-4, el ectodermo dorsal forma tejido neural. Un segundo paso importante es la regionalización del sistema nervioso central.

En el proceso de la neurulación, la hoja superior del embrión está formada por el ectodermo, que origina la epidermis y el neurectodermo, que es el tejido que origina el sistema nervioso. Este último se

ubica sobre la notocorda y se extiende desde el nodo hacia el polo cefálico. Las células neuroectodérmicas aumentan de altura, por inducción de la notocorda y constituyen la placa neural. (Figura 2-14). Algunos días después, los bordes laterales de la placa neural se levantan, dando el aspecto de una pseudoestratificación y quedando la zona central deprimida longitudinalmente. Los bordes solevantados reciben el nombre de pliegues neurales y la parte deprimida de surco neural.

14

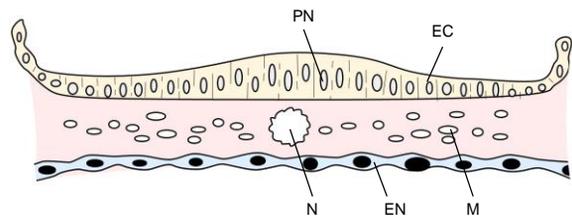


Figura 2-14 **Formación de la placa neural.** Se han constituido las tres hojas embrionarias: EC ectodermo, M: mesodermo, EN: endodermo. En la hoja media se encuentra la notocorda (N), que induce la diferenciación de la placa neural sobre ella (PN)

Eventos que alteran el plan normal del desarrollo durante el período presomático.

Durante las primeras semanas pueden ocurrir algunos de los siguientes eventos que alteran el plan normal del desarrollo.

1.- Fecundación sin contribución cromosómica materna. Constituirá los embarazos molares donde se desarrollan elementos trofoblásticos como el saco coriónico, pero no se encuentra el embrión. Se debe a que penetraron dos espermatozoides formando dos pronucleos masculinos y hay ausencia de pronucleos femeninos.

2.- Fecundación de varios ovocitos generando un embarazo múltiple. Este tipo de fecundación tiene un fuerte componente genético. Además ocurre con frecuencia en los casos de fecundación asistida y cuando se interrumpen los tratamientos anticonceptivos.

3.- Fecundación de un ovocito con posterior separación de las blastómeras corresponde a un embarazo gemelar monocigótico. En este caso los embriones tienen el mismo sexo e idéntica constitución genética. Se debe destacar que la formación de gemelos monocigóticos puede ocurrir en distintos momentos desde la etapa de dos

blastómeros hasta la etapa de blastocisto. La separación de las blastómeras, debido a la pérdida de la zona pelúcida, se traduce en el desarrollo individual de cada uno de ellos y en un embarazo múltiple.

Los **gemelos monocigóticos** pueden producirse 1° por la separación de las blastómeras en etapas muy tempranas de la embriogénesis (2-3 días), 2° por duplicaciones del embrioblasto (4-6 días), 3° por duplicaciones del disco embrionario durante la gastrulación (posterior a los 13 días). Estos embriones pueden desarrollarse separados uno de otro, o fusionados (gemelos unidos).

Gemelos unidos o siameses. Es una variedad de gemelación monoamniótica, afecta a uno de cada 900 embarazos gemelares. La clasificación de ellos depende del sitio de la unión anatómica de los fetos, dando lugar a cinco tipos de gemelos siameses:

- Toracópago (40%) unidos por el torax.
- Onfalópago (35%) unidos por la pared abdominal anterior
- Pigópago (18%) unidos por las nalgas.
- Isquiópago (6%) unidos por el isquion.
- Craneopago (2%) unidos por la cabeza).

El diagnóstico prenatal se hace por ultrasonografía. En estos casos se debe realizar una detallada inspección del torax y abdomen de cada uno de los fetos, con el objeto de determinar si los gemelos comparten órganos vitales. Una vez realizado el diagnóstico de gemelos siameses, se obtienen otros exámenes como tomografía computarizada y

resonancia magnética para demostrar con mayor certeza la existencia y localización de zonas de unión entre los fetos.

Para los sobrevivientes la separación quirúrgica es la única manera de tener vida independiente. La ausencia de malformaciones congénitas, y de uniones óseas y la presencia de miocardios separados, son los indicadores más importantes para un resultado quirúrgico favorable.

Gemelo acárdico En estos casos uno de los gemelos no posee estructura cardíaca y su circulación es mantenida por el corazón del otro gemelo. La carga circulatoria para el gemelo normal es muy grande, siendo muy alta la posibilidad de

desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva, con una mortalidad de hasta 50%.

4.- Embarazos tubarios, se generan durante la primera semana debido a la implantación anómala del embrión en las tubas uterinas y a la capacidad de las células de la mucosa tubaria de decidualizarse igual como ocurre con el estroma uterino.

Las anomalías congénitas que afectan el período de la segmentación, ocurren con mayor frecuencia en los embarazos gemelares y múltiples que en los embarazos con fetos únicos. Las anomalías exclusivas del embarazo gemelar son los gemelos siameses y los acárdicos.

El embrión humano desde la cuarta a la quinta semana

Mariana Rojas & Carolina Smok.

Laboratorio de Embriología Comparada, Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo, ICBM. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

RESUMEN: Durante este período, el embrión no tiene cara, cuello, ni miembros, además posee un corazón tubular, es decir, un tubo cardíaco con una serie de cavidades dispuestas en sentido lineal. además de la formación de somitos y la metamerización del embrión, se completa la neurulación que se había iniciado en la gástrula tardía, se delimita el cuerpo del embrión y se establece la circulación embrionaria, Los somitos dan origen a los músculos estriados, esqueleto axial y a la dermis. El sistema nervioso es inducido en el ectodermo dorsal por señales enviadas desde los tejidos adyacentes.

Periodo somítico: La etapa común en todos los vertebrados

Durante este período, los embriones presentan una organización propia de un animal acuático (embrión ictiomórfico, con aspecto de pez). Una de las características más notorias es la metamerización no sólo del mesoderma, sino también de otros órganos como la piel, los músculos, los nervios, los vasos sanguíneos, etc. Además, aparece metamerización de la región branquial, donde se forman estructuras como los arcos faríngeos (Fig. 3-1).



Figura 3-1- Embrión somítico. Rojas, Montenegro y Morales, Embryonic development of the degu, 1983.

Neurulación

Al final de la Gastrulación, el embrión está constituido por 3 hojas embrionarias (ectodermo, mesodermo y endodermo). La hoja superior o ectodermo, está representada por el **neurectodermo**, ubicado en la zona media por sobre la notocorda, y por el ectoderma, que ocupa el resto de la hoja (Fig. 2-13)

Por un efecto inductor de la notocorda, las células del neuroectodermo (ectoderma neural) se hacen altas, cilíndricas, ordenándose como en empalizada, de manera que esta zona se ve engrosada constituyendo la placa neural (Fig. 2-13). Este cambio morfológico en las células de la placa neural, se debe a la formación y disposición de microfilamentos y microtúbulos alineados en forma paralela en el eje mayor de la célula.

Los bordes laterales de la placa neural se solevantan formando los **pliegues neurales**, mientras que su zona central queda deprimida originando el **surco neural**. Posteriormente los pliegues neurales se siguen solevantando, acercándose en la línea media para finalmente unirse y fusionarse, constituyendo el **tubo neural**. El tubo neural comienza a cerrarse en la región cervical y desde aquí el cierre continúa hacia cefálico y caudal en múltiples puntos (Fig. 3-2 y 3-3). Transitoriamente, el tubo neural comunica con la cavidad amniótica por sus extremos cefálico y caudal, mediante los neuroporos anterior y posterior. A medida que el cierre del tubo neural avanza, los neuroporos van

siendo desplazados hacia cefálico y caudal respectivamente.

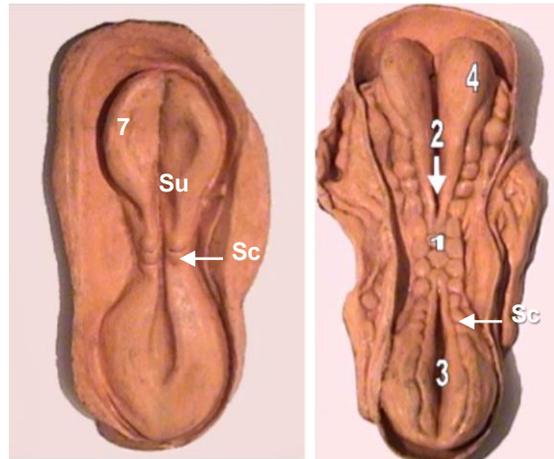


Figura 3-2. Modelos de embrión somítico. Surco neural (Su). Somitos (So). Figura 3-3 Tubo neural (1), surco neural y neuroporo anterior (2), surco neural y neuroporo posterior (3), pliegues neurales cefálicos (4).

En la región cefálica, el tubo neural se dilata dando origen a las vesículas encefálicas: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. El resto del tubo neural dará origen a la médula espinal (Figura 3-4)

Durante el período en que se está cerrando el surco neural, desde sus bordes laterales se desprenden grupos de células que se disponen como bandas a ambos lados del tubo neural. Estos cordones celulares constituyen las **crestas neurales** (Fig. 3-5).

De las crestas neurales se originarán estructuras nerviosas como los ganglios raquídeos, simpáticos y parasimpáticos, elementos celulares como melanocitos, células de Schwann y de la médula

suprarrenal. Además, en la región cefálica, algunas células migran hacia la región facial donde constituyen la mayor parte del mesénquima de los procesos faciales y de los arcos branquiales y originarán los huesos, cartílagos y tejido conectivo de la cara y el cuello.

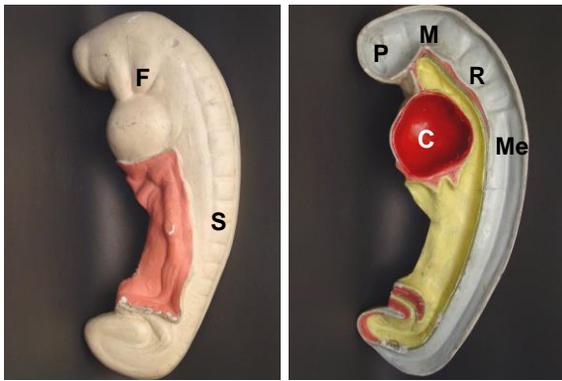


Figura 3-4. Embrión somático. Presenta somitos (s), arcos faríngeos (f), corazón (C), Vesículas encefálicas: Prosencéfalo (P), Mesencéfalo (M), Rombencéfalo (R). Médula espinal (Me).

El resto del ectoderma forma el recubrimiento externo del embrión y en la región cefálica diferencia las placodas auditivas y del cristalino, esbozos de los órganos de los sentidos correspondientes. Las placodas aparecen como engrosamientos del ectoderma en respuesta a un estímulo inductor del Sistema Nervioso en desarrollo.

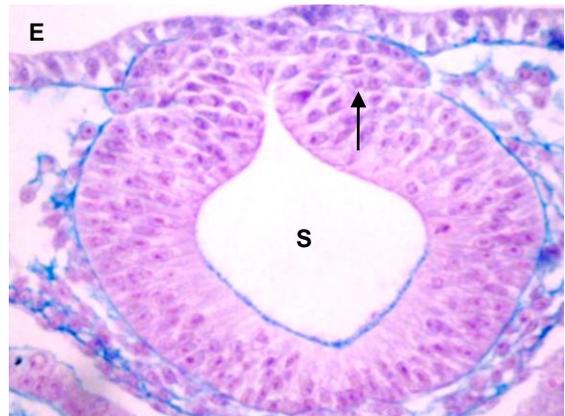


Figura 3-5. Células de la cresta neural. Ectoderma (E), Surco Neural (S), Cresta neural (flecha).

Formación de los somitos y establecimiento del patrón anteroposterior

Los somitos se forman de a pares, uno a cada lado de la notocorda, de manera simultánea (Fig.3-2). La formación del somito comienza en el extremo anterior o cefálico y avanza en dirección posterior o caudal. Se constituye un somito cada 90 minutos en el pollo, cada 120 minutos en el ratón. En el embrión humano la formación de somitos se inicia el día 20, originándose un número de tres pares de somitos por día con un total de 44 ± 2 pares de somitos, lo que se completa alrededor de los 35 días de gestación. El número de somitos presentes en el embrión humano permite determinar la edad embrionaria.

Los somitos se diferencian en estructuras axiales distintas según su posición a lo largo del eje anteroposterior: Los somitas más anteriores contribuyen al cráneo (somitos occipitales), los que le siguen formarán las vértebras cervicales, y los más posteriores se desarrollan como vértebras torácicas articuladas con costillas, continúan las lumbares, sacras y coccígeas. El número de somitos depende de la especie.

La identidad de los somitos a lo largo del eje anteroposterior es especificado por la expresión de los Genes Hox

El carácter regional del mesodermo que da origen a los somitos es especificado incluso antes de la formación de estos. La identidad posicional de los somitos es especificada por la expresión combinada de genes de los complejos Hox a lo largo del eje anteroposterior, desde el romboencéfalo hasta el extremo posterior y el orden de expresión de estos genes a lo largo del eje se corresponde con su orden a lo largo del cromosoma. La mutación o sobreexpresión de un gen Hox da como resultado defectos localizados en las partes anteriores de las regiones en las que el gen es expresado, y puede causar transformaciones homeóticas (Wolpert).

La notocorda o cuerda dorsal da el nombre al grupo de los vertebrados

Durante la gastrulación, la parte del mesodermo que se localiza justo a lo largo de la línea medio dorsal del embrión, bajo el ectodermo, dará origen a la notocorda (Fig. 3-6). La notocorda de los animales terrestres es transitoria y tiene una importante función durante este período, ya que actúa como inductor del sistema nervioso y de los somitos, después involucrena y queda incluida entre las vértebras formando el núcleo pulposo en mamíferos.

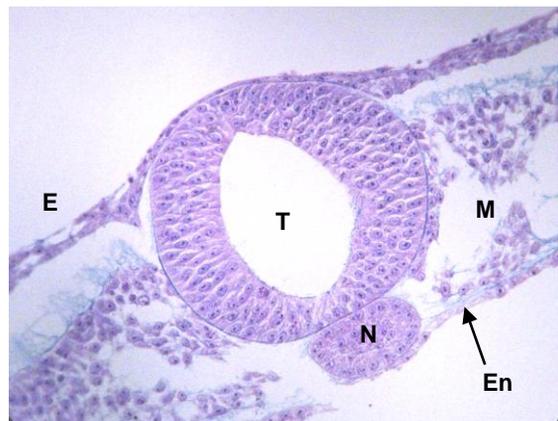


Figura 3-6 Corte transversal de embrión de pollo. Se observa tubo neural (T) y notocorda (N). Ectodermo (E), Mesodermo (M), Endodermo (En).

Mesodermogénesis

En el embrión trilaminar, el mesoderma está ubicado en la hoja media a ambos lados de la notocorda, donde forma una capa de tejido mesenquimático a cada lado de la línea media. Este mesoderma intraembrionario diferencia tres zonas: mesoderma somítico o para-axil, mesoderma intermedio y mesoderma lateral (Fig.3-7).

El mesoderma somítico ubicado inmediatamente a ambos lados de la notocorda, se fragmenta en pequeños grupos celulares llamados somitos. Estos engrosamientos, de disposición epitelial, repiten su estructura en forma idéntica a lo largo del embrión, es decir son metaméricos.

Cada somito a su vez diferencia tres regiones. Las células ubicadas en posición ventral y medial, forman un tejido laxo que migra para rodear la notocorda y el tubo neural. Esta parte interna del somito se denomina esclerotomo y dará origen a estructuras óseas como vértebras y costillas.

La zona media del somito constituye el miotomo y dará origen a la musculatura estriada, de modo que cada miotomo proporciona la musculatura para el segmento que le corresponde

La zona externa del somito, el dermatomo, dará origen a células que se extienden por debajo del ectoderma subyacente formando la dermis de la piel.



Figura 3-7 . Corte transversal de embrión somítico: mesoderma somítico o para-axil (S), mesoderma intermedio (Mi) mesoderma lateral somítico (MLS), mesoderma lateral esplácnico (MLE). Celoma intraembrionario (C). Endodermo (En).

El mesoderma somítico se adelgaza gradualmente hacia los lados para originar el **mesoderma intermedio o nefrotomo** (Fig. 3-7), que dará origen a los riñones, glándula suprarrenal y gónadas.

El mesoderma lateral se delamina en dos hojas (Fig. 3-7): **mesoderma lateral somático**, adosado al ectoderma y **mesoderma lateral esplácnico** relacionado con el endoderma. Entre ambas hojas, queda un espacio denominado celoma intraembrionario. Estas hojas darán origen a la somatopleura y esplacnopleura que formarán las hojas parietal y visceral de las serosas (las pleuras, el pericardio y el peritoneo) (Montenegro et al.).

En los bordes laterales del embrión, el mesoderma lateral intraembrionario se continúa imperceptiblemente con el mesoderma extraembrionario. Así mismo, el celoma intraembrionario se continúa con el celoma extraembrionario.

Una pequeña cantidad de mesoderma intraembrionario no se fragmenta, sino que migra hacia la región más anterior del embrión para dar origen a la placa cardiogénica, esbozo del corazón. Del mismo modo, células mesodérmicas distribuidas en todo el embrión, forman acúmulos llamados islotes vasculares que originarán los primeros vasos sanguíneos embrionarios.

El destino de las células de los somitos está determinado mediante señales originadas en los tejidos adyacentes

Los somitas dan origen al esqueleto axial (vértebras y costillas), todos los músculos esqueléticos incluidos los de los miembros y la mayor parte de la dermis.

Las células localizadas en las regiones dorsal y lateral de un somita recién formado producen el dermamiotomo, que expresa el gen Pax-3. Un gen que contiene la caja homeótica de la familia paired. El dermamiotomo está formado por el miotomo que da origen a las células musculares y el dermatomo que es una lamina epitelial sobre el miotomo que da origen a la dermis.

Las células de la región medial del somita forman los músculos axiales y los del dorso, y expresan el factor de transcripción específico de músculo **MyoD** y proteínas relacionadas, mientras que las células laterales migran y forman los músculos abdominales y de los miembros.

La parte ventral del somito medial contiene las células del esclerotomo que expresan el gen Pax-1 y migran ventralmente rodeando a la notocorda y se desarrollan en vértebras y costillas (Fig. 3-8).

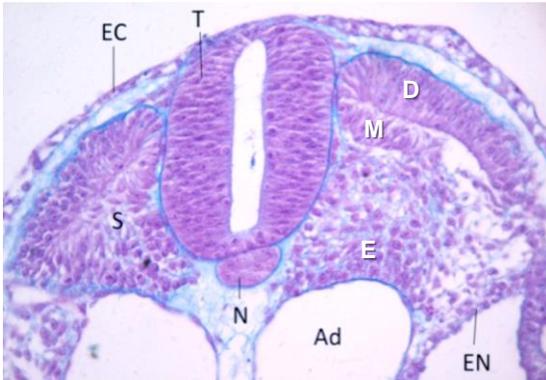


Figura 3-8. Corte transversal de embrión somítico. Tubo neural (T), Ectodermo (EC), Notocorda (N), Somito (S). Endodermo (En) En el somito se diferencia Dermatoma (D), Miotomo (M) y esclerotomo (E). Aorta dorsal (Ad).

En el pollo, la notocorda y la placa del piso expresan el gen Sonic hedgehog, el cual codifica un proteína que es clave para la señalización posicional la cuál induce la formación del

esclerotoma a partir de la parte ventral del somito, como también induce la expresión de PAX1 que controla la condrogénesis y la formación de las vértebras (Fan & Tessier-Lavigne, 1994, Resende et al., 2010)

Las señales originadas en el tubo neural dorsal y el ectodermo no neural que lo recubren especifica la región dorsal. Las proteínas de señalización secretadas de la familia Wnt se constituyen en las señales dorsales y laterales, activando PAX3, que delimita el dermatoma.

Los tendones se originan a partir de células que provienen del dominio dorsolateral del esclerotoma y expresan específicamente el factor de transcripción Scleraxis. Esta región progenitora de tendón es inducida por la señal de Fgf en el límite de esclerotoma y del miotoma (Brent et al., 2003; 2005).

		DORSAL			
INTERNO		Dermatoma	Dermatoma	EXTERNO	
		Dermis	Dermis		
		Músculos intrínsecos de la espalda	Músculos de las extremidades. Músculos de la pared ventrolateral del cuerpo.		
		Esclerotoma	Esclerotoma		
		Cuerpo vertebral	Arco vertebral		
		Disco intervertebral	Pedículo de la vértebra		
		Parte proximal de la costilla	Parte distal de la costilla		
		Tejido conectivo	Tejido conectivo alrededor de los ganglios de las raíces dorsales		
			VENTRAL		

Delimitación del cuerpo embrionario y formación del intestino primitivo

A comienzos del período somítico, el embrión trilaminar y de aspecto discoidal, se encuentra extendido sobre el saco vitelino y unido a él y al amnios, por sus bordes.

Este embrión plano, adopta una disposición tubular, separándose al mismo tiempo de sus anexos, debido a la formación del intestino primitivo y a los plegamientos que experimenta (Figs.3-9).

Por delante de la placa cardiogénica se forma un pliegue subcefálico, con lo cual el endoderma se cierra en un tubo que termina en un extremo ciego anterior, dando origen al intestino anterior. Del mismo modo, en la región caudal se forma un pliegue subcaudal y el intestino posterior.

Lateralmente, también aparecen pliegues laterales dando un aspecto tubular al disco embrionario. El endoderma se cierra continuando la formación del intestino. Todo esto determina que la comunicación con el saco vitelino se estreche, circunscribiéndose a la región del intestino medio (Fig. 3-10).

Finalmente la conexión del saco vitelino con el intestino medio se reduce al conducto onfalo-mesentérico o conducto vitelino. Después de estos cambios, la zona de inserción del amnios se circunscribe a una zona relativamente angosta, el cordón umbilical.

Del intestino primitivo endodérmico se originarán los sistemas digestivo y respiratorio, además de la vejiga.

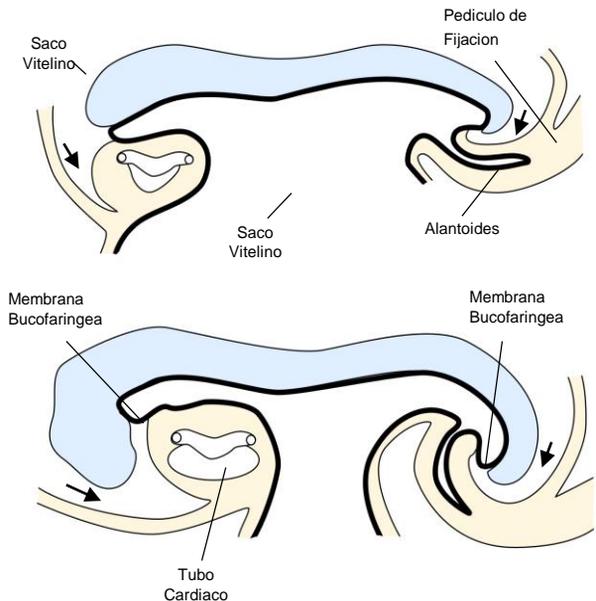


Figura 3-9. Esquemas que representan las flexiones céfálica y caudal de un embrión.

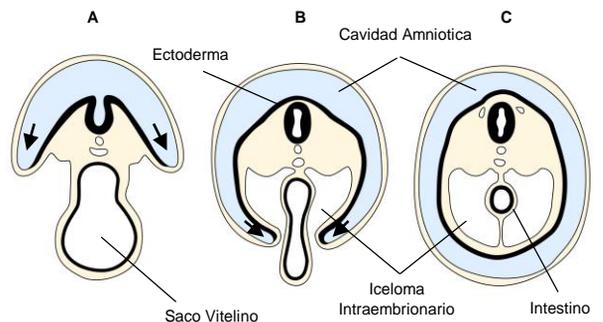


Figura 3-10. El acelerado crecimiento del tubo nervioso especialmente en la región céfálica, determina que el embrión haga eminencia en la cavidad amniótica mostrando un plegamiento muy marcado en las zonas céfálica y caudal.

Arcos Faringeos

Los arcos faríngeos son engrosamientos de tejido mesenquimático, derivado en su mayor parte de células que migraron desde las crestas neurales. Aparecen como protuberancias ubicadas ventralmente y lateral a la faringe (Fig. 3-11).

En embriones de fines del período somítico, se pueden observar cuatro arcos branquiales bien definidos, separados por surcos externos ectodérmicos, llamados hendiduras branquiales. Internamente, los arcos también están separados por surcos o depresiones de la faringe endodérmicas, que se denominan bolsas faríngeas (Figura 3-11).

Además del tejido mesenquimático, con células de la cresta neural, cada arco contiene un vaso sanguíneo, rama de la arteria aorta, llamado arco aórtico y un nervio craneal mixto que inervará todo lo que deriva de ese arco. En cada arco se diferencia una barrita cartilaginosa y posteriormente se forman huesos y músculos de la cara y del cuello. Desde el primer arco branquial se forma la mandíbula y maxila.

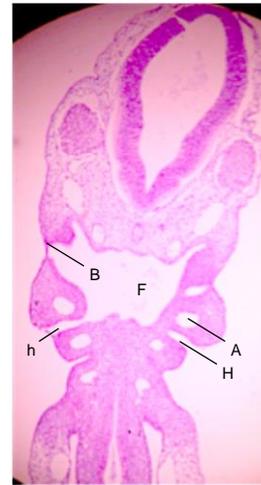


Figura 3-11. Corte coronal de embrión de pollo. Faringe (F), bolsas faríngeas (B). Hendiduras faríngeas (h), arcos aórticos (a)

Al inicio del período somítico el embrión no tiene cara, cuello, ni miembros. Se forma un corazón tubular con cinco cavidades dispuestas en sentido lineal, se puede identificar su pulsación y se establece la circulación embrionaria.

Durante este período, además de la formación de somitos y la metamerización del embrión, se completa la neurulación que se había iniciado en la gástrula tardía.

El mesodermo se diferencia en mesodermo somítico, intermedio y lateral, se delimita el cuerpo separándose del saco vitelino. El embrión adquiere aspecto tubular, debido al cierre de sus paredes corporales laterales. Se diferencian los arcos faríngeos en la región del futuro cuello y se inicia la formación de la cara.

Sexta a octava semana de desarrollo post-fecundación

⁽¹⁾Carolina Smok; ⁽²⁾Ruth Prieto & ⁽¹⁾Mariana Rojas

⁽¹⁾Laboratorio Embriología Comparada. Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo, Facultad de Medicina, ICBM. Universidad de Chile. ⁽²⁾Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Chile.

RESUMEN: En el período conocido como prefetal o metamórfico, el embrión cambia sus características ictiomórficas (forma de pez) comunes a todos los vertebrados y adquiere gradualmente las formas propias de la especie humana. Durante este período se forma la cara, involucionan los arcos branquiales formándose el cuello, aparecen los miembros e involuciona la cola. Se constituye, además, la hernia umbilical fisiológica, que consiste en la presencia de asas intestinales en el cordón umbilical. El sistema nervioso origina las vesículas telencefálica y diencéfalo, mesencefalo, metencéfalo, y mielencéfalo. Es necesario destacar que durante el período prefetal, al mismo tiempo que el embrión cambia su aspecto externo, van evolucionando los esbozos de los órganos internos. Este periodo corresponde a una etapa de máxima susceptibilidad ante los teratógenos que pueden generar malformaciones congénitas.

Cambios experimentados por el embrión durante el período prefetal

Formación de la cara. Al inicio del período prefetal, el estomodeo o boca primitiva se encuentra rodeado por cinco prominencias: La prominencia fronto-nasal impar, ubicada en la línea media, dos prominencias maxilares, derivadas del primer arco branquial, que limitan lateralmente al estomodeo, y 2 prominencias derivadas también del primer arco, las cuales determinan el límite caudal del estomodeo.

En el período anterior, durante la quinta semana, el mesénquima de los bordes de las placodas olfatorias prolifera, lo que origina elevaciones en forma de herradura denominadas prominencias nasales medial y lateral (figura 4-1). A medida que se fusionan las prominencias nasales mediales entre sí, se forma el segmento intermaxilar (figura 4-2), para originar el philtrum del labio, la parte premaxilar de la maxila, incluida la encía y el paladar primario.

Durante la sexta semana se observan profundas fisuras entre los procesos faciales, es así como un surco nasolagrimal separa el proceso nasolateral del maxilar del lado correspondiente y una fisura oronasal separa la prominencia

nasomediana del maxilar correspondiente. Internamente desde los procesos maxilares crecen los procesos palatinos laterales y desde el proceso frontal en el medio del techo de la boca se forma un tabique nasal.

A partir de las prominencias maxilares se forman: las partes laterales del labio superior, la mayor parte del maxilar y el paladar secundario. Los labios y mejillas primitivos son invadidos por mesénquima proveniente del segundo arco faríngeo, el cual diferenciará los músculos faciales. Estos músculos de la expresión facial recibirán su inervación del nervio del segundo arco llamado facial.

La prominencia frontonasal forma la frente, el dorso y la punta de la nariz. Las alas de la nariz derivan de las prominencias nasales laterales. El tabique nasal se desarrolla a partir de prominencias nasales mediales. Los esbozos maxilares determinan la diferenciación de la mejilla y la mayor parte del labio superior. Las prominencias mandibulares dan lugar al mentón, labio inferior y regiones bajas de las mejillas.

Los procesos maxilares de cada lado experimentan crecimiento acelerado y se dirigen hacia la línea media, poniéndose en contacto con el proceso nasal lateral, y, después, con el nasal medial correspondiente. Por su parte, los procesos mandibulares se han fusionado en la línea media, completándose el límite inferior del estomodeo.

Durante la sexta semana, del desarrollo facial, las diferentes prominencias o procesos se encuentran separados por surcos bien definidos: cada

prominencia nasal lateral está separada de la prominencia maxilar por el surco naso-lacrimal, al igual que los otros procesos, que están separados de sus vecinos por hendiduras profundas (oronasal). Durante la séptima semana, los surcos desaparecen sin dejar rastros, sin embargo, en condiciones anormales, se puede producir persistencia de ellos.

Paralelamente, la cara crece en sentido transversal, lo que determina que los ojos migren hacia el centro, contribuyendo a darle un aspecto de acuerdo a la especie.

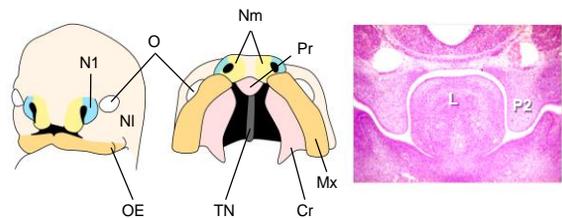


Figura 4-1. Formación de la cara durante la sexta semana. Se observan las fositas olfatorias y las prominencias nasomedianas (amarillo) y las nasolaterales (celeste). Un surco nasolagrimal (NL) separa el proceso nasolateral del maxilar del lado correspondiente. La fisura oronasal separa los procesos maxilares de los nasomedianos (Nm) (ver flechas). Ojo (o) Figura 4-2 Se observa el paladar primario (Pp), Desde los procesos maxilares (M) crecen los procesos palatinos laterales en sentido vertical (P2). Desde el proceso frontal en el medio del techo de la boca se forma un tabique nasal (TN). Figura 4-3 Corte coronal de cara. Lengua (L), prominencias palatinas verticales P" a ambos lados de la lengua. (Esquemas modificados de Gomez-Dunn)

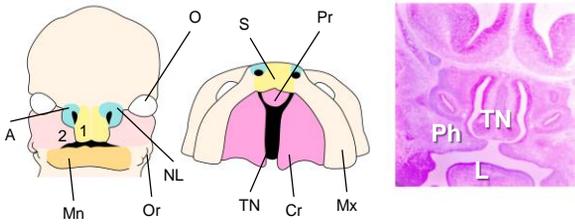


Figura 4-4 Formación de la cara durante la séptima semana. El surco nasolagrimal origina el conducto nasolagrimal (NL). El labio superior se forma por la fusión de los procesos nasomedianos (1) y lateralmente a expensas de los procesos maxilares (2). Los procesos nasolaterales (celestes) desarrollan alas de la nariz. Figura 4-5. Los procesos nasomedianos (amarillo) tienden a fusionarse en la línea media para constituir el segmento intermaxilar. A partir de esta formación crece el paladar primario. Las crestas palatinas (Cr) provienen de las prominencias maxilares (Mx) crecen horizontalmente y tienden a fusionarse entre sí en la línea media, con el paladar primario (Pr) por delante, y con el tabique nasal (TN). Figura 4-6. Corte coronal de cara: Se observa tabique nasal (TN), lengua (L), prominencias palatinas horizontales (PH). (Esquemas modificados de Gomez-Dunn)

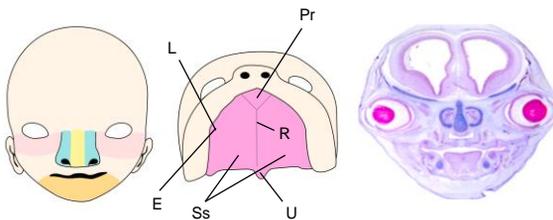


Figura 4-7. Desarrollo de la cara durante la 10ª semana. La nariz es aplanada y ancha. Los ojos están más juntos, las fisuras se han borrado. Figura 4-8. Ambas prominencias palatinas se fusionaron entre sí (en la línea media), y por delante se fusionaron con el paladar primario. Un surco separa el labio superior (L) de la encía (E). Figura 4-9. Prominencias palatinas fusionadas. (Esquemas modificados de Gomez-Dunn)

Formación del cuello

En el segundo mes, la región de los arcos faríngeos evoluciona paralelamente con la región cefálica. El primer arco se bifurca, constituyendo los procesos maxilar y mandibular, que participan en forma importante en la formación de la cara. En el intertanto, desde el II arco, (llamado también arco hioideo), crece un opérculo en dirección caudal, cubriendo la superficie del tercero y cuarto arcos, con los respectivos surcos que los acompañan, fusionándose caudalmente con el relieve epicárdico en la región inferior del cuello (Figura 4-10). Se constituye así una cavidad pasajera, el seno cervical, revestido de ectoderma, el cual contiene a el tercero y cuarto surco branquial. Estos cambios morfológicos le dan a la región un contorno uniforme, marcando la aparición del cuello.

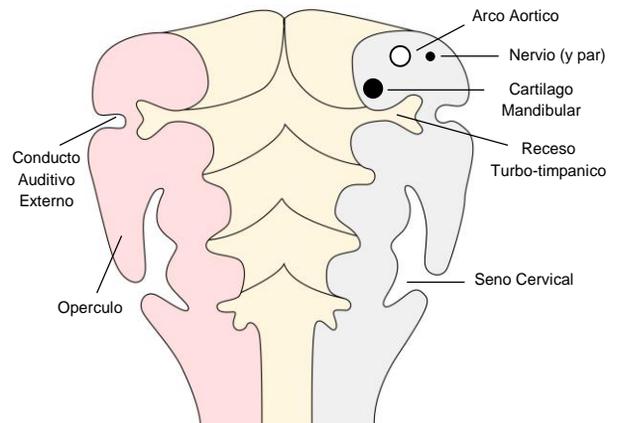


Figura 4-10. Corte de arcos faríngeos. Desde el primer surco faríngeo se forma el conducto auditivo externo. La primera bolsa faríngea forma el receso tubo-timpánico. El segundo arco crece hacia abajo para formar el opérculo (O). El opérculo va a tapar los surcos 2, 3 y 4º formando el seno cervical.

Formación de los miembros

Los esbozos de los miembros aparecen como engrosamientos laterales en forma de remo: primero los esbozos de los miembros superiores (a nivel de la eminencia cardíaca). y después los esbozos de los miembros inferiores (caudalmente a la inserción del cordón umbilical). (Figura 4-11) Cada esbozo está constituido por un núcleo mesenquimático, que proviene de la proliferación del mesoderma lateral somático, revestido externamente por un epitelio ectodérmico que, en su extremo más distal, se encuentra engrosado, constituyendo la cresta apical ectodérmica (Figura 4-12). (Carlson, 2009; Gilbert, 2005).

Los esbozos de los miembros comienzan a crecer activamente, posteriormente, el extremo distal de ellos se aplana, constituyendo una especie de paleta que corresponde al esbozo de la mano (o pie) (figura 4-13); más tarde, el mesénquima de ellos se condensa, constituyendo los rayos digitales, núcleos mesenquimáticos que representan los esbozos de los dedos (figura 4-14).

Al mismo tiempo que se diferencia el extremo distal del miembro, el resto del esbozo se ve subdividido en dos porciones correspondientes a brazo y antebrazo o a muslo y pierna, según se trate del esbozo anterior o posterior (figura 4-13 y 4-14).

Posteriormente, el extremo distal de cada esbozo experimenta involución del tejido mesenquimático interdigital, lo cual determina que, a fines de la octava semana, la extremidad recién formada cuente con dedos separados, además de sus tres porciones características. (figura 4-15)

En relación a su origen, los huesos, ligamentos y vasos sanguíneos de los miembros se forman a partir del mesoderma lateral somático, mientras que el tejido muscular se forma a partir del miotomo del mesoderma somático.

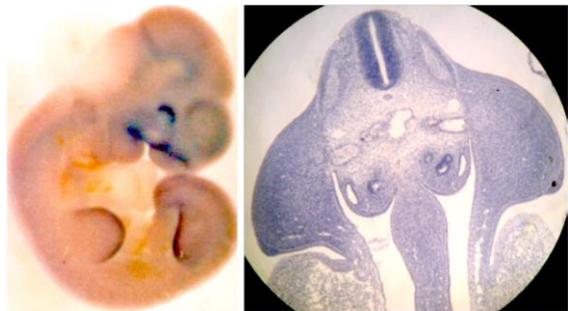


Figura 4-11. Embrión en etapa pre-fetal. Se observan esbozos de miembros superiores e inferiores. Figura 4-12. Corte transversal de embrión. Esbozo de miembros, cresta apical.

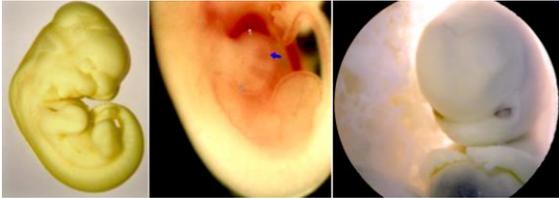


Figura 4-13 embrión metamórfico “in toto” se ven los miembros subdivididos en dos porciones correspondientes a brazo y antebrazo o a muslo y pierna. Figura 4-14 se ven los rayos interdigitales en las manos. Figura 4-15. Los dedos se han separado.

Formación de la hernia umbilical fisiológica

En el período prefetal, el embrión no crece mucho, a diferencia de lo que ocurre con los órganos internos que experimentan un gran desarrollo. El intestino aumenta la longitud y no puede ser contenido dentro de la cavidad abdominal debido al gran desarrollo del hígado y del mesonefros, de modo que se hernia hacia el exoceloma del cordón umbilical, constituyendo la hernia umbilical fisiológica, lo que ocurre entre la 7ma y la 10ma semana (Figura 4-16).

Diferenciación del sistema nervioso

En el embrión prefetal, el prosencéfalo da origen a dos dilataciones llamadas vesículas telencefálicas que son laterales, y al diencefalo que es central, continúa el mesencéfalo igual y el rombencéfalo se diferencia en metencéfalo y mielencéfalo (Figura 4-16).

Desde la pared del diencefalo se forman: el epitálamo, el tálamo y el hipotálamo. El tálamo crece con rapidez protruyendo el tercer ventrículo (luz del diencefalo). El hipotálamo da origen a la estructura adulta del mismo nombre, mientras que el epitálamo da origen a la glándula pineal.

Placodas. Las placodas se forman por inducción de las vesículas encefálicas del sistema nervioso sobre el ectoderma subyacente. Durante el período embrionario se identifican las placodas olfatorias asociadas al telencéfalo, las placodas ópticas asociadas al diencefalo y las placodas óticas asociadas al romboencéfalo.

Durante este periodo el tubo neural se diferencia en capas ependimaria, del manto (futura sustancia gris) y velo marginal (futura sustancia blanca). El tubo neural se divide también en una placa alar dorsal y una placa basal ventral, ésta última corresponde al componente motor de la médula espinal, mientras que la placa alar es sensitiva. Además se constituye la placa del techo y la placa del piso.

Este período embrionario se considera como la fase de la organogénesis o la fase crítica del desarrollo, ya que es la etapa en la cual se están formando los esbozos de todos los órganos y tejidos, y por ello puede ser alterada por agentes teratogénicos. En la especie humana se sabe que el alcohol y nicotina, drogas como la cocaína, fármacos como anticonceptivos orales que contienen progestágenos y estrógenos, ácido retinoico en grandes dosis, cafeína, alimentos o agua contaminada con residuos industriales como mercurio orgánico o bifenilos policlorinados pueden actuar como agentes teratogénicos.

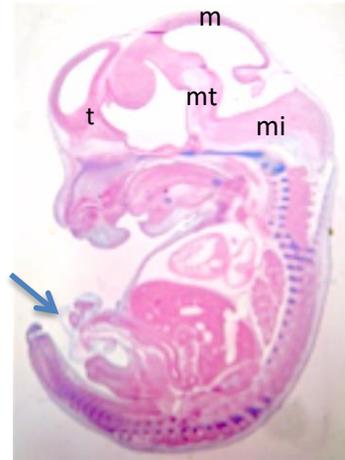


Figura 4-16. Corte sagital de embrión de ratón. Cordón umbilical con hernia umbilical fisiológica (flecha). Telencéfalo (t), mesencéfalo (m), metencéfalo (mt), mielencéfalo (mi)

Periodo Fetal

Mariana Rojas, Gustavo Saint-Pierre, Daniel Conei

Laboratorio de Embriología Comparada, Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo.

Facultad de Medicina. Universidad de Chile

RESUMEN. El período fetal se inicia durante la novena semana post-fecundación, durante este período se forman todos los huesos y la médula ósea, los esbozos de los órganos maduran y se especializan. Desde la novena semana los fetos experimentan movimientos generales, de sobresalto y estiramiento que son imperceptibles para la madre. A partir de la décimo tercera semana el feto presenta movimientos de bostezo y de succión. Posteriormente se forma el lanugo fetal y unto sebáceo para proteger la piel. A los seis meses y medio, los pulmones elaboran un surfactante pulmonar que permiten la vida del recién nacido.

El período fetal, se inicia durante la novena semana post fecundación y se caracteriza por el crecimiento del cuerpo y por la maduración fisiológica de órganos y sistemas. La cabeza constituye la mitad de la longitud cráneo-rabadilla del feto. El crecimiento que es lento inicialmente (9-16 semanas de amenorrea) tiene por base la hiperplasia o multiplicación celular. A partir de las 16 semanas se inicia una fase de crecimiento rápido caracterizado fundamentalmente por hipertrofia (aumento de tamaño de las células) y también por aumento de la matriz extracelular. (Rojas et al, 2011)

La interferencia del crecimiento celular durante la fase de hiperplasia, puede traducirse en una falta de crecimiento permanente, cuya cuantía es proporcional a la duración del período de desnutrición. Mientras que una restricción tardía tiene como única consecuencia la aparición de

células más pequeñas que recobran su tamaño normal al mejorar las condiciones ambientales.

El crecimiento fetal está regulado por genes localizados en el cromosoma 11, pero existen algunos factores de riesgo como hipertensión, obesidad, desnutrición y tabaquismo de la madre que modifican las medidas antropométricas.

La raza y origen étnico influyen también sobre el crecimiento. En estudios sobre crecimiento intrauterino realizados en Chile, se observó que la relación tronco-estatura indica una menor longitud de las extremidades inferiores. Esto explicaría la diferencia de estatura con otras etnias, pues se ha demostrado que el menor tamaño de las extremidades inferiores es una fuente determinante de las diferencias de estatura entre poblaciones (Montenegro y col, 1990).

Novena a décimo segunda semanas post fecundación

Desde la novena semana se inician los movimientos del feto aunque son imperceptibles para la madre. En la tabla 1 se indica los distintos movimientos que experimenta el feto y la semana de inicio.

Es posible identificar por ecografía los rasgos de la cara. La cuál es ancha, de órbitas muy separadas, orejas de implantación baja y párpados fusionados. Las piernas son cortas y los muslos pequeños. Aún se observan las espirales intestinales en el extremo proximal del cordón umbilical. (hernia umbilical fisiológica) la cual se formó en el período anterior (Figura 1). Al término de la décima semana el intestino ha regresado al abdomen. Al final de las 12 semanas, los miembros superiores alcanzan la longitud relativa, pero los inferiores aún no se desarrollan bien. Aparecen los centros de osificación primarios en cráneo y huesos largos. Los genitales externos se ven similares en ambos sexos.



Figura 1. Feto con hernia umbilical fisiológica en el extremo proximal del cordón umbilical. Los miembros inferiores están menos desarrollados que los superiores.

Movimientos de sobresalto. Movimientos rápidos que comienzan en las extremidades y pueden extenderse al tronco y cuello	9 sem.
Movimientos generales Movimientos amplios y lentos en los cuales participa todo el cuerpo	10 sem.
Hipo Contracciones repetitivas del diafragma	10 sem.
Movimientos aislados del brazo o la pierna Se realizan sin movimiento del tronco.	10 sem
Anteflexión de la cabeza Es una inclinación lenta de la cabeza hacia adelante	11 sem
Contacto mano cara Contacto que se presenta siempre que la mano en movimiento toca la cara o la boca	11 sem
Estiramiento Movimiento complejo que comprende hiperextensión de la columna, y elevación de los brazos	11 sem
Bostezo Movimiento en el cuál la boca se abre lentamente y se cierra rápido después de unos pocos segundos	12 sem
Succión Episodios de movimientos ritmicos de la mandíbula que en ocasiones va seguido de la deglución. (el feto puede estar bebiendo líquido amniótico)	13 sem

El crecimiento normal de los pulmones fetales depende de que contengan una cantidad adecuada de líquido amniótico. Desde la décimo primera semana el feto comienza a tener movimientos respiratorios, aun cuando los pulmones no participan en el intercambio gaseoso, gracias a estos movimientos los pulmones se llenan de líquido amniótico lo que permite su maduración.

Los movimientos respiratorios responden a factores

maternos, estos se aceleran después que la madre ha comido por un aumento de la concentración de glucosa en la sangre materna. Por el contrario el tabaquismo causa una rápida disminución de la frecuencia respiratoria durante una hora (Carlson 2009).

El tracto digestivo del feto no es funcional porque sus funciones las cumple la placenta, pero experimenta la maduración de los sistemas enzimáticos para la digestión y la absorción.

Durante este período el principal sitio de hematopoyesis es el hígado. A las 12 semanas post-fecundación los hepatocitos comienzan a producir bilis, en parte como producto de la degradación de la hemoglobina. La bilis se almacena en la vesícula biliar. Conforme la bilis va liberándose en el intestino, va tiñendo el contenido intestinal de color verde oscuro, que es una característica del meconio

Los riñones definitivos comienzan a funcionar entre las novena y décimo segunda semana post-fecundación, aunque continúan formándose nuevos nefrones hasta el nacimiento. La formación de orina comienza entre las semanas 9-12 y se elimina hacia el líquido amniótico. El feto deglute este líquido. La función renal no es necesaria para la vida fetal porque los embriones con agenesia renal bilateral sobreviven "in útero".

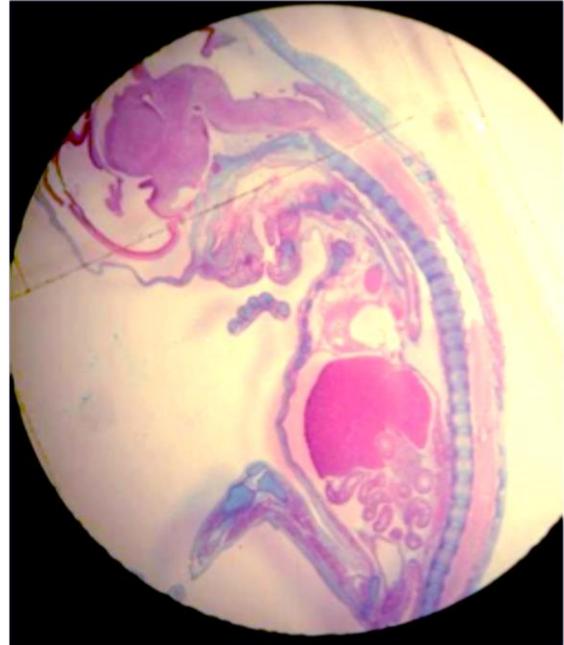


Figura 2a: feto de 14 semanas los ojos están cerrados, oreja formada, cabeza grande en relación al cuerpo. Figura 2b Corte histológico El modelo cartilaginosa de la columna vertebral y miembros se está osificando.

La gónada masculina se diferencia durante la octava semana del desarrollo, en este momento elabora testosterona y hormona antimülleriana, La testosterona permite que el conducto mesonéfrico se diferencia en epidídimo, conducto deferente, vesículas seminales y conducto eyaculador. La hormona antimülleriana gatilla la eliminación del conducto paramesonefrico en el varón, debido a esto los varones no tienen útero. En cambio, la diferenciación del ovario ocurre más tardíamente durante la novena semana. La diferenciación de los genitales externos masculinos ocurre entre la décimo primera y décimo cuarta semana del

desarrollo, cuando la testosterona es transformada en dihidrotestosterona y gatilla la diferenciación de genitales indiferenciados en sentido masculino. La diferenciación de los genitales femeninos es posterior.

Decimoséptima a vigésima semana post-fecundación

El feto aumenta su longitud craneo-nalgas. Los miembros inferiores alcanzan sus proporciones finales relativas. La piel se cubre de un material grasoso que se conoce como vernix caseosa o unto sebáceo constituido por una combinación de secreción de las glándulas sebáceas de la piel y células epidérmicas muertas. Esta sustancia protege la piel fetal de lesiones que resultan de su exposición al líquido amniótico. Hacia las 20 semanas post fecundación el cuerpo de los fetos se recubre de un vello fino llamado lanugo que ayuda a conservar el vernix caseoso en la piel. Además aparecen las cejas y el cabello.



Figura 3. Feto de 20 semanas en posición fetal. Es delgado, párpados cerrados, presencia de cejas.

Durante las semanas 17 a 20 post-fecundación se forma la grasa parda, sitio de producción de calor, en particular en recién nacidos. Este tejido adiposo especializado produce calor por oxidación de ácidos grasos. La grasa parda se encuentra en la base del cuello, atrás del esternón y en el área perirrenal.

En relación a la hematopoyesis. La producción de eritrocitos por parte del hígado comienza a declinar en el sexto mes. En este momento la formación de los glóbulos rojos pasa al bazo y luego a la médula ósea. Estos cambios son controlados por el cortisol glucocorticoide secretado por la corteza suprarrenal del feto.

Hacia las 18 semanas se forma el útero y se canaliza la vagina, hacia las 20 semanas comienza el descenso de los testículos desde la pared abdominal posterior.

Entre las 18 semanas a 20 semanas, la madre puede empezar a percibir los movimientos fetales, estos movimientos fetales aumentan cuantitativamente con la edad gestacional alcanzando su máximo a las 28-32 semanas.

Vigésima cuarta semana

En el pulmón, las células epiteliales que forman los alvéolos, llamadas neumocitos tipo II, comienzan a secretar una sustancia tensoactiva que conserva la permeabilidad de los alvéolos pulmonares. Un feto de esta edad puede vivir si nace prematuramente pero con cuidados intensivos y con riesgo para su supervivencia.

Vigésima sexta a vigésima novena semana de vida embrionaria

A partir de las 26 semanas, los pulmones y los capilares sanguíneos se han desarrollado lo suficiente para proporcionar un intercambio de gases adecuados y los neumocitos tipo II secretan el surfactante pulmonar. Los pulmones ya son capaces de respirar aire en el caso de un nacimiento. El sistema nervioso central ha madurado lo indispensable y puede dirigir movimientos respiratorios rítmicos y controlar la temperatura corporal. A las 26 semanas, se abren los ojos. Se puede observar las uñas de dedos de manos y pies y una gran cantidad de grasa subcutánea bajo la piel.

Trigésima quinta a trigésima octava semanas de vida embrionaria

El sistema nervioso ha madurado y puede llevar a cabo algunas funciones integrativas. Hacia las 36 semanas, las circunferencias de cabeza y abdomen son casi iguales. Finalmente a las 38 semanas, la piel es rosada y las mamas sobresalen en ambos sexos de manera ligera, los testículos suelen encontrarse en el escroto. En la figura 4. se observa el unto sebáceo cubriendo la piel.



Figura 4. Recién nacido. Se observa abundante unto sebáceo

Cambios circulatorios postnatales

En el momento del nacimiento ocurren cambios repentinos en el sistema vascular, ocasionados por

la interrupción de la circulación sanguínea placentaria y por el comienzo de la respiración pulmonar. Con la primera inspiración, los pulmones se expanden y, consecuentemente, los vasos pulmonares aumentan de tamaño. Esto se acompaña de descenso de la resistencia vascular pulmonar, con aumento notable de su caudal sanguíneo. La sangre que viene del ventrículo derecho, por la arteria pulmonar, fluye ahora hacia los pulmones y deja de pasar por el ductus arteriosus, el cual se oblitera por contracción de su pared. En el adulto, el conducto arterioso, obliterado, constituye el ligamento arterioso.

Este aumento de caudal sanguíneo provoca un aumento de la presión en la aurícula izquierda. Al mismo tiempo disminuye la presión en la aurícula derecha, como consecuencia de la interrupción de la circulación placentaria. Esto hace que el septum primum se adose al septum secundum, cerrando el foramen oval. Las arterias umbilicales se contraen rápidamente en el cordón, no permitiendo que la sangre abandone el cuerpo del niño. La vena umbilical y el conducto venoso también se contraen, pero no tan rápidamente como las arterias. Más tarde se produce una obliteración de los vasos umbilicales. (Illanes y Montenegro, 2012).

Desde el agua al aire

Ruth Prieto G

.Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Chile.

Laboratorio de Embriología Comparada, Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo.

Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

RESUMEN. Una correcta evaluación del recién nacido permitirá concluir si está sano y entregarlo a sus padres para mantener un apego y vinculación saludable. En este capítulo se indican las características del niño o niña recién nacido

El recién nacido de término

El feto crece y se desarrolla en el útero materno, luego del parto, nace la niña o el niño (Fig. 1). Una vez ratificada la respiración espontánea, confirmamos el sexo, la hora del nacimiento, observamos el color de la piel, el número de sus dedos; y hacemos en esta instancia una primera evaluación del estado general del niño/a al nacer.



Fig. 1 Al nacer RNT (recién nacido de término) respira, llora y está cubierto de unto sebáceo, el que desaparece dentro de las primeras 24 horas.

Al observar la facies del recién nacido (RN) esta es simétrica y la postura de sus miembros en las primeras horas, de hipertonia muscular (Fig. 2). Son también características la flexión, semiflexión y extensión de los miembros. La asimetría de los miembros es patológica. Los RN responden fácilmente a estímulos y lloran como respuesta de la excitabilidad motora.



Fig. 2 Recién nacido, de sexo masculino, cordón umbilical ligado, con flexión de sus 4 miembros, la piel es de color rosado pálido.

La cabeza del RN corresponde a un cuarto de su cuerpo, a diferencia del adulto (1/8). Su forma es ovalada o redonda, dependiendo del tipo de parto o la duración de este. La dividiremos en cráneo y cara para su descripción.

En el cráneo describiremos el cuero cabelludo, las suturas, las fontanelas y el pelo del RN: el cuero cabelludo al examen debe estar indemne, libre de rasguños o cortes. Las suturas, especialmente la sagital pueden estar juntas o contactadas, separadas en mm o cabalgadas. Los puntos de unión de las suturas, coronal, sagital y lambda, forman las fontanelas, anterior o bregmática de forma romboidea, que mide entre 1 y 4 cm; es blanda, pulsátil y levemente depresible. La fontanela posterior o lambda, de forma triangular, habitualmente mide menos de 1 cm y puntiforme a la palpación

La cara es pequeña en relación con la bóveda craneana, debido al desarrollo de la maxila y la mandíbula; La maxilar es pequeña y la rama de la mandíbula forma un ángulo obtuso con el cuerpo de la misma, a diferencia del adulto. Esto hace que se faciliten los movimientos de succión.

Los ojos generalmente están cerrados en los primeros días, presentan edema palpebral, el iris es de color grisáceo y las pupilas reaccionan normalmente a la luz y son iguales (isocoria). La nariz, es pequeña, poco desarrollada, con las fosas nasales dirigidas hacia delante; sobre las alas de la nariz se observa (Fig.7) un punteado fino de color blanco amarillento llamado millum sebáceo

(glándulas sebáceas obstruidas y distendidas). Frente a dificultad respiratoria descartar atresia de coanas.



Fig. 6: Observe el nivel de la inserción normal de las orejas en el RN, el círculo individualiza presencia de lanugo en los hombros.

La boca, es grande en relación al tamaño de la cara, los labios rojos, gruesos e indemnes. Con el inicio del amamantamiento aparece una prominencia en la piel del labio superior, el callo de succión o ampolla labial, que luego del primer mes desaparece. En el surco medio del paladar pueden observarse pequeñas pápulas blanquecinas de alrededor de 1 cm de diámetro, llamadas Perlas de Epstein.

La oreja, el pabellón auricular y el lóbulo de la oreja son de forma variable en relación a factores genéticos e indeformables en el recién nacido de término. El conducto auditivo externo es tortuoso, lo que dificulta la observación del tímpano.



Fig.7 Presencia de Millium sebáceo (m) en la nariz. Detalle del largo de las uñas (←) cubren el pulpejo de los dedos, signo de madurez. En b surcos palmares profundos y pliegues del antebrazo. En c distribución de los pliegues plantares en dos tercios de la planta.

El cuello es corto, grueso, móvil, simétrico y sin masas palpables. Descartar presencia de bocio, quiste tirogloso y fístulas. Ocasionalmente puede presentarse asimetría con desviación hacia un lado, que se debe con mayor frecuencia a una postura fetal persistente con la cabeza ladeada (asinetismo).

El tórax es de forma cilíndrica (diámetros antero posteriores son iguales), simétrica y con movimientos respiratorios simétricos visibles, las costillas tienen una disposición horizontal, que establece una respiración de predominio abdominal en el recién nacido.

Como parte del esqueleto que da forma al tórax están las clavículas, de superficie recta, lisa, uniforme e indemnes, descartar fractura y edema del Esternocleidomastoideo, que es la hemorragia del músculo contenido en la vaina, su causa más frecuente es el desgarro del músculo o de su aponeurosis por hiperextensión del cuello en maniobras de extracción de hombros o de la cabeza del RN. Se aprecia un aumento de volumen en la parte media del músculo, fusiforme, indoloro y se acompaña con desviación de la cabeza hacia el lado comprometido. Suele regresar en forma espontánea entre 4 a 6 semanas; puede complicarse con tortícolis. Diferenciar de un quiste branquial o bocio

El tamaño del nódulo mamario o "botón mamario", palpable y con idénticas características rudimentarias en niños y niñas, depende de la edad gestacional, y la nutrición de la madre durante el embarazo. Con frecuencia es posible observar salida de leche, resultado de los niveles de hormonas maternas existentes en el recién nacido, este fenómeno desaparece entre la 2a y 4a semana de vida.

Entre el tercer y cuarto espacio intercostal y la línea media clavicular se encuentra el acmé para auscultar la frecuencia cardíaca del RN, que tiene un rango de 120 a 140 latidos por minuto.

El abdomen es globuloso, debido al gran tamaño del hígado y a la presencia de las vísceras intestinales (poco desarrollo de la cavidad pelviana). El cordón umbilical ligado (Fig.8a), inicia su proceso de momificación (Fig.8b), terminando en

promedio ente el 7 a 10 días de vida. El abdomen contiene el hígado, su polo inferior palpable bajo el reborde costal derecho, el bazo palpable a izquierda y la maniobra de los riñones se hace con técnica bimanual (la mano menos diestra sobre el órgano y la otra en el dorso).



Fig. 8 Proceso de momificación del cordón umbilical en un RN de término. En a cordón umbilical recién ligado al nacer y en b recién nacido de 48 horas de vida

La inspección de los genitales del RNT se definen por sus características morfológicas aparentes como femeninos, masculinos y ambiguos.

Los genitales de recién nacidos de sexo masculino (Fig.9) presentan un escroto bien desarrollado, rugoso, pigmentado, los testículos descendidos en la bolsa escrotal e hidrocele fisiológica.

El frío estimula el ascenso de los testículos al canal inguinal. El prepucio cubre el glande, generando una fimosis fisiológica, normal durante el primer año de vida. Cuando el meato se abre ventralmente, hablamos de hipospadia, este defecto nos obliga siempre a descartar una ambigüedad sexual, sobre todo si se asocia a criptorquidia. La epispadia es una alteración muy rara, expresada en la falta de cierre de la uretra dorsal.

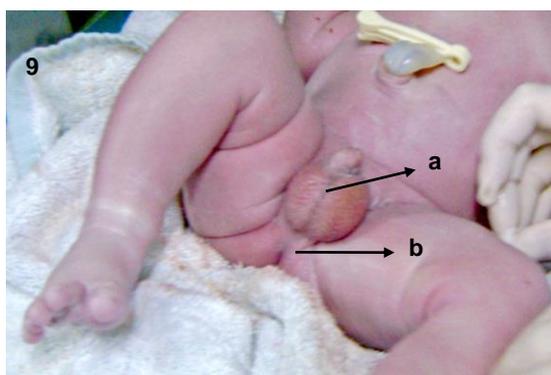


Fig. 9 Genitales de un RN masculino. En a se obs. escroto rugoso, pigmentado y con hidrocele fisiológica. En b el rafe, distancia entre la bolsa escrotal y el ano, mide más de 1 cm.

Los recién nacidos de sexo femenino evidencian su madurez en labios mayores que cubren a los menores y el introito vaginal. Es habitual encontrar una secreción mucosa blanquecina, que dura alrededor de una semana. Algo menos constante es la procidencia del repliegue posterior del himen. La hipertrofia del clítoris es signo importante en el pseudohermafroditismo femenino.

El ano es permeable, los pliegues perianales son estrellados, contráctil al estímulo táctil y se ubica a

nivel de la línea entre los isquiones. La distancia entre el ano y la horquilla vulvar, en las niñas, mide 1 cm o más. Cuando esta distancia es menor, descartar fístulas rectoperineales. En el niño la imperforación anal se acompaña de una hipertrofia del rafe escroto perineal. Suelen observarse fístulas recto-vesicales y recto-uretrales, los que se diagnostican por la presencia de meconio en la orina.

En el dorso se aprecia el lanugo, que lentamente desaparecerá. La columna vertebral móvil y los procesos espinosos normales. A nivel del coxis es frecuente apreciar una depresión infundibuliforme, llamada fosita coxígea, con ausencia de pelo y fosita pilonidal con presencia de pelos, la que se asocia con malformaciones relacionadas con la formación de quistes pilonidales en la edad adulta.

Los recién nacidos de término adoptan la postura fetal (intrauterina), sus miembros evidencian hipertonia fisiológica. Los miembros superiores son simétricos en longitud y número de pliegues, al tomar sus manos se activa el reflejo de prehensión palmar, sus uñas cubren el pulpejo o lo sobrepasan (Fig. 7^a, 7^b y 7^c) y los surcos palmares son marcados y profundos; posee cinco dedos en cada mano. Descartar polidactilia, sindactilia y membranas interdigitales. Otro reflejo positivo es el reflejo de moro (abducción, aducción y llanto) o "abrazo del RN". En alteraciones como la lesión del plexo braquial se produce una posición típica del miembro lesionado: extensión, abducción, rotación interna y pronación. Esta misma posición la adopta un niño con una osteocondritis luética

(pseudoparálisis de Parrot) o con fractura del húmero.

Los miembros inferiores son de igual longitud y altura de las rodillas al flectarlas. Cinco dedos en cada pié, las uñas cubren o sobrepasan el orjejo de los dedos. La planta del pie posee surcos en los dos tercios o en su totalidad, de acuerdo a edad gestacional. Respuesta positiva a reflejos de prehensión plantar (Fig.10) y Babinski, (dedos en abanico como respuesta). El único signo negativo es el de Ortolani, con alto valor diagnóstico para displasia de caderas, en su realización no confundir sonidos o crujidos propios del RN en este periodo. Los pulsos femorales están presentes y simétricos.



Fig. 10 Reflejo de prehensión plantar en un recién nacido de 3 días de vida.

Una correcta evaluación del recién nacido permitirá concluir si está sano y entregarlo a sus padres para mantener un apego y vinculación saludable.

• Lecturas recomendadas

- Antonelli, M.; Rosas, C. & Rojas, M. Desarrollo de los miembros en los vertebrados. *Int. J. Morphol.*, 30(4):1512-1519, 2012.
 - French, A. J.; Adams, C. A.; Anderson, L. S.; Kitchen, J. R.; Hughes, M. R. & Wood, S. H. Development of human cloned blastocysts following somatic cell nuclear transfer with adult fibroblasts. *Stem Cells*, 26:485-93, 2008.
 - Geahart, J. New potential for human embryonic stem cells. *Science*, 282:1061-2, 1998.
 - Gilbert, S. F. *Development Biology*. Sunderland, MA, Sinauer Associates, 2005.
 - **Gimble & Bunnell, 2007).**
 - Gimble, J. M.; Katz, A. J. & Bunnell, B. A. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ. Res.*, 100:1249-60, 2007.
 - Koerner, J.; Nesic, D.; Romero, J. D.; Brehm, W.; Mainil-Varlet, P & Grogan, S. P. Equine peripheral blood-derived progenitors in comparison to bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, 24:1613-9, 2006.
 - Leeb, C.; Jurga, M.; McGuckin, C.; Moriggl, R. & Kenner, L. Promising new sources for pluripotent stem cells. *Stem Cell Rev.*, 6:15-26, 2010.
 - Meruane, M. & Rojas, M. Células troncales derivadas del tejido adiposo. *Int. J. Morphol.*, 28(3):879-89, 2010.
 - Meruane, MA; Rojas, M; Marcelain, K. Use of adipose tissue-derived stem cells within a dermal substitute improves skin regeneration by increasing neoangiogenesis and collagen synthesis. *Plast. Reconstr. Surg.*, 30(1):53-63, 2012.
 - Meruane, M. & Rojas, M. Desarrollo de la piel y sus anexos en vertebrados. *Int. J. Morphol.*, 30(4):1422-1433, 2012.
 - Meruane, M.; Smok, C. & Rojas, M. Desarrollo de cara y cuello en vertebrados. *Int. J. Morphol.*, 30(4):1373-1388, 2012.
 - Mitalipova, M. M.; Rao, R. R.; Hoyer, D. M.; Johnson, J. A.; Meisner, L. F.; Jones, K. L.; Dalton, S. & Stice, S. L. Preserving the genetic integrity of human embryonic stem cells. *Nat. Biotechnol.*, 23:1920, 2005
-

- Muñoz, L. & Concha, M. L. Células troncales en el desarrollo y las perspectivas de reprogramación celular para la regeneración. *Int. J. Morphol.*, 30(4):1343-1347, 2012.
 - Ojeda, G.; Lopez, Y.; Diaz, M. & Rojas, M. Efecto de la administración de ácido retinoico sobre el desarrollo del esqueleto axial en embriones de ratón *Mus musculus*. *Int. J. Morphol.*, 32(4):1449-1456, 2014.
 - Puissant et al., 2005; Puissant, B.; Barreau, C.; Bourin, P.; Clavel, C.; Corre, J.; Bousquet, C.; Taureau, C.; Cousin, B.; Abbal, M.; Laharrague, P.; Penicaud, L.; Casteilla, L. & Blancher, A. Immunomodulatory effect of human adipose tissue-derived adult stem cells: comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. *Br. J. Haematol.*, 129:118-29, 2005.
 - Rehman, J.; Traktuev, D.; Li, J.; Merfeld-Clauss, S.; Temm-Grove, C. J.; Bovenkerk, J. E.; Pell, C. L.; Johnstone, B. H.; Considine, R. V. & March, K. L. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation*, 109:1292-8, 2004.
 - Roa, I. & Meruane, M. Desarrollo del aparato digestivo. *Int. J. Morphol.*, 30(4):1285-1294, 2012.
 - Rodriguez, A. R.; Dominguez, S.; Cantin, M. & Rojas, M. Embriología del sistema nervioso. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 2(1):385-400, 2015.
 - Rojas M & Troncoso, P. Desarrollo embrionario y fetal del aparato genital femenino. En Meneghello: Tratado de Pediatría. Eds Paris E et al., 6 ed. Editorial Médica Panamericana. 2013.
 - Rojas M, Prieto R. "Embriología del aparato genital de la mujer". En Ginecología. Eds Pérez Sanchez, 4ª ed Editorial Mediterráneo. 2014.
 - Rojas, M & Smok, C Modelando el cuerpo del embrión durante el período somítico. *Int.J. Med.Surg.Sci* 1(1) 57-62, 2014.
 - Rojas, M. & Meruane, M. Potencialidad celular evolutiva y medicina regenerativa. *Int. J. Morphol.*, 30(4):1243-1251, 2012.
 - Rojas, M. & Rodriguez, A. Anexos embrionarios. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 1(4):301-309, 2014.
 - Rojas, M. & Walker, L. Malformaciones congénitas: aspectos generales y genéticos. *Int. J. Morphol.*, 30(4):1256-1265, 2012.
-

- Rojas, M. A.; Vignon, X.; Montenegro, M. A.; del Sol, M.; BustosObregón, E. & Fléchon, J. Caracterización, aislamiento y cultivo de células germinales primordiales de conejo. *Rev. Chil. Anat.*, 19(2):213-20, 2001.
 - Rojas, M.; Signore, I. A. & Mejías, R. Morfógenos durante el desarrollo embrionario de vertebrados. *Int. J. Morphol.*, 32(1):319-326, 2014.
 - Smok, C.; Roa, I & Rojas, M. Desarrollo fetal en mamíferos. *Int.J.Med.Surg.Sci* 1(2)139-145, 2014.
 - Takahashi, K. & Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126:663-76, 2006.
 - Thomson, J. A.; Itskovitz-Eldor, J.; Shapiro, S.; Waknitz, M.; Swiergiel, J.; Marshall, V. & Jones, J. Embryonic stem cells line derived from human blastocyst. *Science*, 282:1145-7, 1998.
 - Uccelli, A.; Pistoia, V. & Moretta, L. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? *Trends Immunol.*, 28(5):221-6, 2007.
 - Vidal, M.A., Kilroy, G.E; Lopez, M.J; Johnson, J.R; Moore R.M. & Gimble J.M. Characterization of equine adipose tissue-derived stromal cells: Adipogenic and osteogenic capacity and comparison with bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *Vet. Surg*, 36(7):613-22, 2007.
 - Wagner, J. E. & Gluckman, E. Umbilical cord blood transplantation: the first 20 years. *Semin. Hematol.*, 47(1):3-12, 2010.
 - Wang, M.; Crisostomo, P.; Herring, C.; Meldrum, K. K. & Meldrum, D. R. Human progenitor cells from bone marrow or adipose tissue produce VEGF, HGF and IGF-1 in response to TNF by a p38 mitogen activated protein kinase dependent mechanism. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 291:880-4, 2006.
 - Young, H. E.; Mancini, M. L.; Wright, R. P.; Smith, J. C.; Black, A. C. Jr.; Reagan, C. R. & Lucas, P. A. Mesenchymal stem cells reside within the connective tissues of many organs. *Dev. Dyn.*, 202:13744, 1995.
 - Zuk, P. A.; Zhu, M.; Mizumo, H.; Huang, J.; Futrell, J. W.; Katz, A. J.; Benhaim, P.; Lorenz, H. P. & Hedrick, M. H. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.*, 7:211-28, 2001.
-