

Modelando el Cuerpo del Embrión Durante el Periodo Somítico

Modeling the Body of the Embryo during the Somitic Period

Mariana Rojas^{*,**} & Carolina Smok^{*}

ROJAS, M. & SMOK, C. Modelando el cuerpo del embrión durante el periodo somítico. *Int. J. Med. Surg. Sci., 1(1):57-62, 2014.*

RESUMEN: El período somítico o estadio filotípico es semejante en muchas especies de vertebrados, desde los peces hasta el hombre. Los somitos son engrosamientos del mesodermo, se forman de a pares, uno a cada lado de la notocorda, de manera simultánea. 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. La formación del somito tiene lugar donde FGF-8 tiene un umbral bajo. La identidad posicional de los somitos se especifica por la expresión combinada de genes de los complejos Hox. Los somitos de cordados dan origen al esqueleto axial (vértebras y costillas), todos los músculos esqueléticos incluidos los de los miembros y pared del cuerpo, además la mayor parte de la dermis. La proteína WNT induce la formación de células precursoras musculares a partir de la parte dorsomedial del somita y la expresión del gen MIF5. El dermatoma del somito se convierte en dermis por acción de la neurotrofina 3 (NT-3) secretadas por la parte dorsal del tubo neural. La proteína Sonic hedgehog elaborada por la notocorda y tubo neural induce la formación del esclerotoma a partir de la parte ventral del somito y la expresión de PAX 1 que, a su vez, controla la condrogénesis y la formación de las vértebras.

PALABRAS CLAVE: Embrión Somitos; Esclerotomo; Miotomo; Dermatomo.

I. Periodo somítico: La etapa común en todos los vertebrados.

Durante las primeras etapas del desarrollo, los embriones de peces, anfibios, aves y mamíferos son muy diferentes entre sí. A medida que nos acercamos al periodo somítico, o estadio filotípico (que es el estado común de todos los vertebrados), las semejanzas entre los embriones van aumentando y de este modo es posible considerar el establecimiento del patrón del plan corporal de los vertebrados de un modo general (Wolpert, 2009).

Este estadio filotípico o período somítico es semejante en muchas especies de vertebrados, desde los peces hasta el hombre, con sólo pequeñas diferencias (Fig. 1). Durante este periodo, los embriones presentan una organización propia de un animal acuático (em-

brión 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. Además, aparece metamerización de la región branquial, donde se forman estructuras como los arcos branquiales o faríngeos (Fig. 1). En la especie humana este período transcurre entre los 21 a 35 días.

II. Formación de los somitos y establecimiento del patrón anterosuperior.

Los somitos se forman de a pares, uno a cada lado de la notocorda, de manera simultánea (Fig. 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

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

** Programa de Doctorado en Ciencias Morfológicas, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

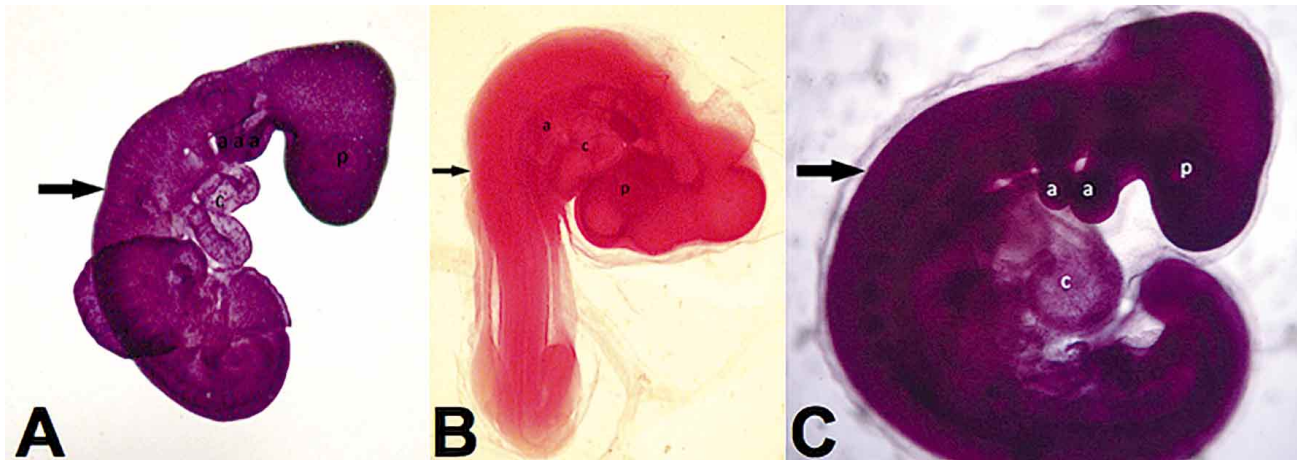


Fig. 1. Embriones somíticos de distintas especies. A) Lagartija (*Liolaemus graveshorti*); B) Pollo (*Gallus gallus*); C) Mamífero (*Octodon degus*). Todos presentan arcos branquiales (a), somitos en la región dorsal (flecha), corazón tubular (c), y placoda óptica (p).

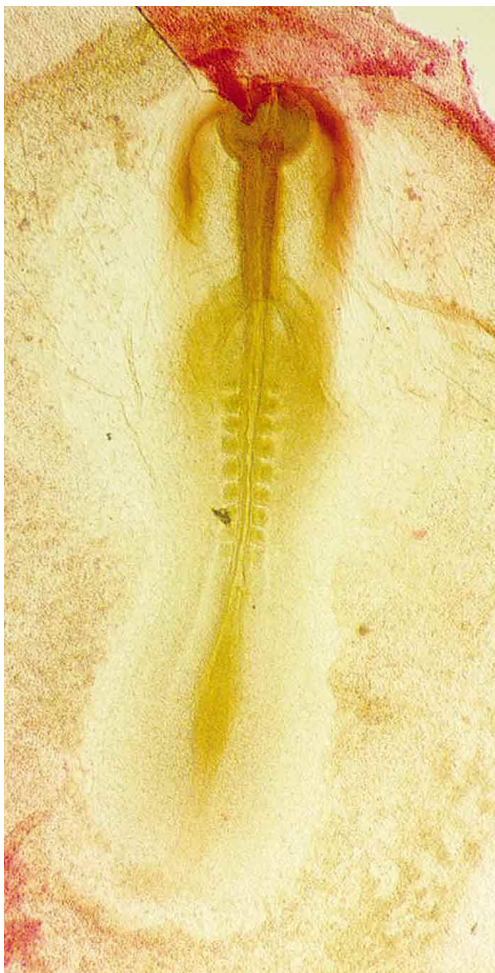


Fig. 2. Formación de somitos en pollo. Se observan los somitos (S) como estructuras pares a ambos lados del tubo neural (T). 32X.

minutos en el ratón, cada 45 minutos en *Xenopus* y cada 30 minutos en pez cebra (Wolpert). 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 (Rojas *et al.*, 2011). El número de somitos presentes en el embrión humano permite determinar la edad embrionaria. Cuando presenta 10 pares de somitos se estima que tiene 22 días de gestación. Comparando este mismo estadio con otros mamíferos, se ha calculado una edad gestacional de 21 días para bovinos, 19 para el equino, 16 para el ovino, 15 para el suino, 18 días para el canino, 16 para el felino, 9 para lagomofos (conejo) y 8,5 días de gestación para roedores (ratón) (Nodem & De Lahunta, 1990).

Los somitos se diferencian en estructuras axiales distintas según su posición a lo largo del eje anteroposterior: Los somitos más anteriores contribuyen al cráneo (somitos occipitales), los que le siguen formarán las vértebras cervicales, y los mas posteriores se desarrollan como vértebras torácicas articuladas con costillas, continúan las lumbares, sacras y coccígeas. El número de somitos depende de la especie. Las aves y mamíferos tienen alrededor de 44-50, mientras que los ofidios tienen varios centenares (Olivares & Rojas, 2013).

El mesodermo presomítico es la región no segmentada que está entre el nodo y el último somito formado. La formación del somito es determinado por un reloj interno en el mesodermo presomítico. Este reloj se halla representado por ciclos periódicos de expresión génica, como el del gen *c-hairy-1* en el embrión de pollo, cuya expresión va desde el extremo anterior al posterior

del mesodermo presomítico. El momento y la posición en la formación del somito están determinados por la interacción del reloj de segmentación con el factor de crecimiento *FGF-8* (Wolpert). En el pollo y el ratón éste forma una gradiente en el mesodermo y ectodermo con su punto más alto en el nodo. El gradiente disminuye en dirección posterior. La razón es que el mRNA para *FGF-8* sólo es producido por las células del nodo y es degradado progresivamente en las células que dejan la región a medida que el nodo se desplaza en dirección caudal. Esto produce una gradiente en el mRNA intracelular de *FGF-8*, que es secretado para dar una gradiente extracelular desde la cabeza hasta la cola. La formación del somito tiene lugar donde el *FGF-8* se halla en un umbral bajo. Existe además un gradiente de ácido retinoico, una pequeña molécula de señalización que deriva de la vitamina A, secretada en dirección opuesta, que antagoniza el gradiente de *FGF*. De esta forma el ácido retinoico impide que la región presomítica sea alargada continuamente. El ácido retinoico es sintetizado en los somitos y se difunde tanto en dirección anterior como posterior (Vermot & Pourquié, 2005; Carlson, 2009; Wolpert).

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 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 (Krumlauf, 1994; Wolpert).

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

Durante la gastrulación, la parte del mesodermo que se localiza a lo largo de la línea medio dorsal del embrión, bajo el ectodermo, dará origen a la notocorda. 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 involuciona y queda incluida entre las vértebras formando el núcleo pulposo en mamíferos. Por el contrario, en peces la notocorda se mantiene durante la vida del individuo, cumpliendo funciones de tipo hidrostáticas. La notocorda da el nombre al grupo de los cordados, entre los cuales se encuentran los urocordados (ascidia), cefalocordados (anfioxo) y vertebrados (peces-mamíferos). Todos tienen en algún estadio embrionario una notocorda, rodeada por músculo y un tubo neural dorsal (Kardong, 2007).

Mesodermogénesis.

En el embrión trilaminar, el mesodermo 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 mesodermo intraembrionario diferencia tres zonas: mesodermo somítico o para-axil, mesodermo intermedio y mesodermo lateral (Fig. 3). El mesodermo 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

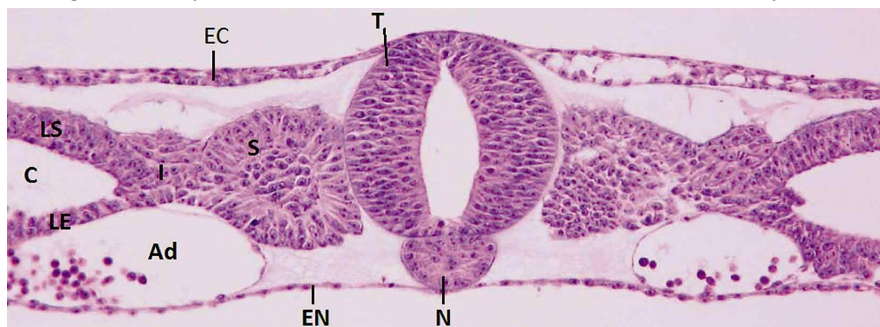


Fig. 3. Embrión trilaminar de pollo de 60 hr. Se observa ectodermo (EC), notocorda (N), tubo neural (T), endodermo (EN), aortas dorsales (Ad) y la diferenciación del mesodermo en mesodermo somítico (S), mesodermo intermedio (I), mesodermo lateral (LS), mesodermo lateral esplácnico (LE) y celoma intraembrionario (C). H-E 400X.

son metaméricos. Cada somito a su vez diferencia tres regiones (Fig. 4). 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 (Rojas *et al*).

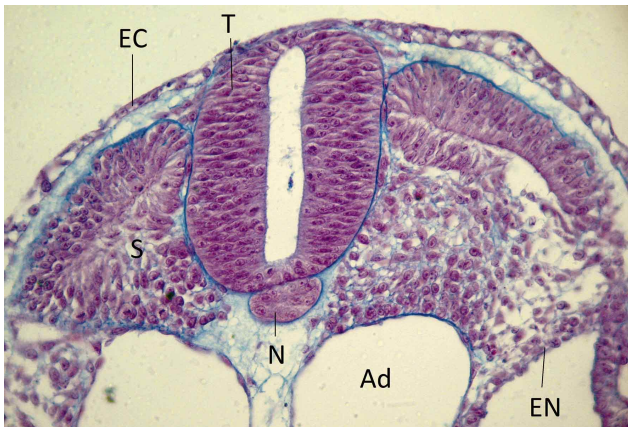


Fig. 4. Diferenciación del somito. Embrión de pollo de 72 hr., (A), Se observa ectodermo (EC), notocorda (N), tubo neural (T), endodermo (EN), aortas dorsales (Ad), mesodermo somítico (S). 100X.

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

Los somitos de cordados dan origen al esqueleto axial (vértebras y costillas), todos los músculos esqueléticos incluidos los de los miembros y pared del cuerpo, además la mayor parte de la dermis (Olivares & Rojas).

Las células ubicadas en las regiones dorsal y lateral de un somita forman el dermamiotomo. El dermamiotomo está formado por el miotomo que da origen a las células musculares y el dermatomo que es una lamina epitelial ubicada 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, mientras que las células laterales migran y forman los músculos abdominales y de los miembros (Fig. 5) (Sadler, 2010). La parte ventral del somito medial contiene las células del esclerotomo y migran ventralmente rodeando a la notocorda y se desarrollan en vértebras y costillas (Brand-Saberi & Christ, 2000).



Fig. 5. Diferenciación del somito. Embrión de pollo de 72 hr. Se distingue dermatomo (De), miotomo medial (Mm), miotomo lateral (MI) y esclerotomo (Es). 400X.

Patrones de expresión de los genes que regulan la diferenciación de los somitos.

Desde la parte dorsal del tubo neural, la proteína WNT y bajas concentraciones de SHH activan a PAX-3, que delimita el dermatomo. WNT también induce la formación de células precursoras musculares a partir de la parte dorsomedial del somita y la expresión del gen MIF5. El dermatoma del somito se convierte en dermis por acción de la neurotrofina3 (NT-3) secretadas por la parte dorsal del tubo neural. Las proteínas activadoras WNT y la proteína inhibidora BMP-4 activa la expresión de Myod en la región ventrolateral del somito para crear un segundo grupo de células precursoras musculares (Sadler). Desde la placa basal del tubo neural y desde la notocorda las células secretan Sonic hedgehog (SHH) una proteína que es clave para la señalización posicional la cual inducen la formación del esclerotoma a partir de la parte ventral del somito y la expresión de PAX 1 que, a su vez, controla la condrogénesis y la formación de las vértebras (Fan & Tessier-Lavigne, 1994; Resende *et al.*, 2010).

El tubo neural y la notocorda generan señales que establecen el patrón del somita, si la notocorda y el tubo neural se eliminan, las células de los somitos experimentan apoptosis, no se desarrollan ni vértebras ni estructuras musculares axiales, aunque sí lo hacen los músculos de los miembros.

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).

La regulación de los genes de caja homeótica Pax en el somito por señales de la notocorda y el tubo neural parece ser importantes en la inducción del destino celular. Pax-3 es expresado inicialmente en todas las células que formarán los somitos. Su expresión es luego modulada por señales de las proteínas BMP-4 y WNT de modo que queda restringido a los precursores musculares. Después es regulado

negativamente en las células que se diferencian como músculos del dorso, pero se mantiene activado en las células musculares presuntivas que migran y pueblan los miembros. En los ratones que carecen de un gen Pax-3 funcional faltan los músculos de los miembros. En el pollo se ha atribuido a Pax-1 la formación de la escápula, parte de la cual es contribución de los somitos. A diferencia de las células de las vértebras que expresan Pax-1, que tienen origen en el esclerotoma, la escápula se forma a partir de las células del dermamiotoma de los somitos 17 a 24 del pollo. Todas las células que forman la escápula expresan Pax-1 (Wolpert).

La comparación de embriones de especies relacionadas ha sugerido una generalización importante acerca del desarrollo, las características más generales de un grupo de animales, las compartidas por todos los miembros de un grupo suelen aparecer más temprano en sus embriones que las más especializadas y se originan antes en la evolución. Un ejemplo es la notocorda, común a todos ellos.

ROJAS, M. & SMOK, C. Modeling the body of the embryo during the somitic period. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 1(1):57-62, 2014.

SUMMARY: The somite or phylotypic period is similar in many vertebrate species from fish to man. Somites consist of thickening of the mesoderm, they simultaneously form in pairs, one on each side of the notochord. In the human embryo formation of somites is initiated on day 20, resulting in a total of three pairs of somites per day with a total of 44 ± 2 pairs of somites. Somite formation occurs where the FGF -8 is at a low threshold. Positional somites identity is specified by the combined expression of the Hox gene complex. Somites give rise to axial skeleton (vertebrae and ribs), all skeletal muscles including members of the body wall and also most of the dermis. The WNT protein induces muscle precursor cells from the dorso medial portion of the somite and MIF5 gene expression. The somite dermatome dermis becomes action neurotrofina3 (NT -3) secreted by the dorsal neural tube. Sonic hedgehog protein produced by the notochord and neural tube induces sclerotome formation, from somite ventrally and the expression of PAX 1 which in turn, controls the formation of chondrogenesis and vertebrae.

KEY WORDS: Embryo Somites; Sclerotome; Myotome; Dermatome.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Brand-Saberri, B. & Christ, B. Evolution and development of distinct cell lineages derived from somites. *Curr. Top. Dev. Biol.*, 48:1-42, 2000.

Brent, A. E.; Schweitzer, R. & Tabin, C. J. A somitic compartment of tendon progenitors. *Cell*, 113(2):235-48, 2003.

Brent, A. E.; Braun, T. & Tabin, C. J. Genetic analysis of interactions between the somitic muscle, cartilage and tendon cell lineages during mouse development. *Development*, 132(3):515-28, 2005.

Carlson, B. *Embriología Humana y Biología del Desarrollo*. 2ª ed. Madrid, Elsevier, 2009.

Fan, C. M. & Tessier-Lavigne, M. Patterning of mammalian somites by the surface ectoderm and the notochord: Evidence for sclerotome induction by Sonic hedgehog/Vhh- 1. *Cell*, 79(7):1175-86, 1994.

Kardong, K. *Vertebrados, Anatomía Comparada, función y evolución*. Madrid, McGraw-Hill, 2007.

Krumlauf, R. Hox genes in vertebrate development. *Cell*, 78(2):191-201, 1994.

Nodem, D. & De Lahunta, A. *Embriología de los animales domésticos*. Zaragoza, Acribia S. A., 1990.

Olivares, R. & Rojas, M. Esqueleto Axial y Apendicular de Vertebrado. *Int. J. Morphol.*, 32(2):378-87, 2013.

Resende, T. P.; Ferreira, M.; Teillet, M. A.; Tavares, A. T.; Andrade, R. P. & Palmeirim, I. Sonic hedgehog in temporal control of somite formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107(29):12907-12, 2010.

Rojas, M.; Rodriguez, A. & Montenegro, M. A. *Desarrollo embrionario y elementos de fetación*. En: Obstetricia. 4ª ed. Pérez Sánchez, A. & Donoso Siña, E. (Eds.). Santiago, Mediterraneo Ltda., 2011. pp.108-36.

Sadler, T. W. *Langman Embriología Médica*. Barcelona, Wolters Kluwer Health, 2010.

Vermot, J. & Pourquié, O. Retinoic acid coordinates somitogenesis and left-right patterning in vertebrate embryos. *Nature*, 435(7039):215-20, 2005.

Wolpert, L. *Principios del Desarrollo*. 3ª ed. Madrid, Panamericana, 2009.

Dirección para correspondencia:

Dra. Mariana Rojas R.

Laboratorio de Embriología Comparada

Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo

Facultad de Medicina, ICBM,

Universidad de Chile.

CHILE

E-mail: dramrojas@hotmail.com

Recibido : 04-12-2013

Aceptado: 27-12-2013