

# DE LA TOTIPOTENCIA DEL CIGOTO A LAS CÉLULAS TRONCALES MADURAS Y DE RESERVA

## FROM TOTIPOTENCE OF ZYGOTE TO MATURE STEMCELLS AND RESERVE CELLS

**Gloria M<sup>a</sup> Tomás y Garrido**

*Universidad Católica de Murcia  
Campus Los Jerónimos. 30107 Guadalupe  
gtomas@pdi.ucam.edu*

**Natalia López Moratalla**

*Departamento Interfacultativo de Bioquímica y Biología Molecular  
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. 31080 Pamplona  
natalialm@unav.es*

### Resumen

La cuestión que se plantea en este estudio es en qué estado del proceso vital de transmisión de la vida se puede afirmar que estamos en presencia de un cuerpo humano en desarrollo. El periodo constituyente de un individuo, su concepción, se inicia con el reconocimiento específico de los gametos de los progenitores; la fecundación es un proceso en que la información genética heredada se retroalimenta a lo largo de horas y el resultado, el cigoto, es más que la mera suma de la fusión de los gametos. Es un viviente en su etapa unicelular totipotente, un cuerpo por tener los ejes corporales incoados, que sin solución de continuidad inicia su desarrollo. El desarrollo embrionario es el periodo de construcción del organismo jerárquicamente ordenado en el tiempo y en el espacio gracias a la distribución de las células según los ejes corporales. Las divisiones del cigoto totipotente dan lugar a los diversos linajes de células troncales pluripotentes, multipotentes y

progenitoras que maduran y se almacenan como reserva en nichos adecuados. La organización celular en las estructuras espaciales, características de cada órgano, tejido, o sistema tiene un tiempo de inicio y terminación y la construcción se realiza en el sitio adecuado de la estructura corporal. Sin solución de continuidad avanza el proceso a lo largo del tiempo de existencia, con etapas diversas enlazadas en la trayectoria vital unitaria y única del individuo en que se actualizan temporalmente las potencialidades propias de su identidad biológica. El hecho, rastreable desde la biología humana, de que todo cuerpo humano manifiesta a su titular, da respuesta a la cuestión debatida de la relación entre el comienzo temporal de la estructura biológica de cada hombre en el estado de cigoto y el origen de las capacidades específicamente humanas.

**Palabras clave:** cigoto humano totipotente, células troncales pluripotentes del blastocisto, células troncales multipotentes del embión bi y trilaminar, diferenciación celular, nicho.

## Abstract

In the process of life-transmission, when could we say that we are in the presence of a developing human body? A new human being starts with conception, after the specific gametes of father and mother recognize and fuse with each other; inherited genetic information is fed back reciprocally between the two «pronuclei», during a number of hours, and the resulting egg cell is more than the sum resulting from the fusion of the gametes. It is a living being in its totipotent unicellular stage, a body indeed, with corporal axes assigned, and ready to develop following a «continuum», a marked-out sequence. Divisions initiated in the totipotent fertilized egg give rise to diverse stemcells: pluripotent, multipotent and germinating cells; these latter cells maturing in special niches. Space-cellular organization of each organ and tissue has a precise site in the early, developing organism following a process with precise starting and finishing times and always preserving the individual as a unit. At precisely linked stages the individual temporarily activates potentialities proper of his biological identity. The fact, being tracked through human biology, that each human body is a manifestation of its owner, offers a clear response to the debated question of the connection between the temporal beginning of each man as a zygote or fertilized egg and the origin of his specifically human capacities.

**Key words:** totipotent human zygote, pluripotent cells of blastocyst, bilaminar and trilaminar stem cells in embryo, biological niches.

## **1. El cuerpo humano es un organismo peculiar**

El objetivo de este estudio es tratar de dar respuesta, desde la Biología humana, a la cuestión acerca de en qué estado del proceso vital de transmisión de la vida se puede afirmar que estamos en presencia de un cuerpo humano.

La Biología del desarrollo muestra, sin lugar a duda, que el embrión desde su estado inicial de cigoto es un organismo individual; un individuo en su etapa unicelular de comienzo. Y que todo individuo, con una identidad genética que le define como tal individuo de una especie concreta, es inseparable de su desarrollo. Permanece como tal ser vivo en perfecta continuidad a lo largo de su existencia con un inicio y un final. Todo ser vivo a lo largo de su trayectoria vital actualiza las potencialidades que le corresponden como miembro de la especie a que pertenece y que le corresponden en esa etapa concreta.

El animal no-humano está perfectamente especializado y con la vida resuelta en su entorno natural. Las capacidades, tendencias, comportamientos etc., específicos de su especie, emergen del desarrollo orgánico, de forma paralela al mismo y de forma idéntica para todos y cada uno de los miembros de la especie.

La ciencia da cuenta de lo peculiar de la estructura biológica de cada hombre. La biología humana muestra, con independencia de las creencias, que lo que hace humano el cuerpo de cada hombre es el hecho de estar encerrado en el automatismo de los procesos biológicos.

Cada uno de los hombres está abierto a las relaciones personales —de forma inconsciente al principio y consciente después— que siempre dejan huella en él. La biología humana reconoce en cada hombre una fuerza vital propia, que le libera de quedar encerrado en el automatismo de los procesos biológicos, especialmente de los cerebrales. Más aún, esa potencia vital, que cada cual cultiva o entierra, no procede de poseer más genes que nuestros antecesores chimpancés.

La polémica planteada sobre el comienzo de la vida de cada ser humano no es simplemente cuándo comienza la vida de cada individuo humano; no ofrece duda alguna que ocurre al término de la fecundación de los gametos de los progenitores, como para cada mamífero. Lo que se discute es la relación entre el comienzo y desarrollo temporal y el origen de las capacidades específicamente humanas.

Esto es, si lo específicamente humano es: a) algo que le reconocen los demás en determinadas condiciones de desarrollo, de capacidad de razonar, de autonomía, etc.; b) su constitución a viviente personal requiere un tiempo de desarrollo, más o menos definible, para alcanzar una estructura biológica suficiente a la que se pueda con razón denominar cuerpo humano; c) el carácter personal propio de todo individuo de la especie humana es intrínseco y acontece en su misma constitución como viviente.

Quienes afirman que se trata de una concesión de los demás no pueden dar cuenta de la psique humana. En efecto, la dimensión corporal es elemento con-

stitutivo de la personalidad humana y signo de la presencia de la persona; lo que constituye a cada persona es su apertura relacional; es lo que hace que todo cuerpo humano tenga un titular con nombre propio; esto es, todo hombre no está encerrado en los procesos fisiológicos, especialmente los cerebrales, sino abierto a las relaciones con los demás y lo demás.

La ciencia muestra que existe en cada hombre, en cada único sujeto personal, dos dinamismos constituyentes diferentes. El propio de su naturaleza biológica, que se rige por sus leyes de desarrollo, crecimiento, maduración, envejecimiento y muerte. Y el propio de su libertad personal que hace de la vida una tarea abierta y por tanto una empresa moral. Cada hombre, crece como hombre, y no sólo de tamaño corporal, hasta el punto de no estar nunca terminado. La única vida de cada sujeto humano es biológica y biográfica.

Obviamente, la ciencia no da razón del *por qué* de ese *plus* que libera la vida biológica del encierro convirtiéndola en biografía. Sin embargo, el pensamiento si nos permite ir más allá del dato científico y hacernos cargo de que, sea cual sea el *origen* de ese *plus*, proceda de donde proceda, el *plus* liberador pertenece a cada hombre por el hecho de tener estructura biológica humana<sup>1</sup>.

---

1 López Moratalla, N. (2009), «Quel est l'apport de la Science dans l'affirmation du caractère personnel de l'embryon?». En: *L'embryon. Problèmes de bioéthique: le statut ontologique et éthique de l'embryon*, Ed. Parole et silence. Pag. 103-122.

Trataremos, por tanto, de analizar en que momento del proceso vital de un ser humano es ya un cuerpo humano. Cuando podemos afirmar que es un cuerpo y no simplemente un nuevo genoma humano. Un genoma humano, o de cualquier otra especie, sólo describe al sujeto o individuo concreto poseedor de ese patrimonio genético, pero no es el sujeto. El genoma que hereda cada uno de sus progenitores está presente en cada una de las células de su cuerpo y la secuencia de bases del DNA no cambia a lo largo de la vida. El genoma heredado aporta la pertenencia a la especie y la identidad biológica del individuo. También en el ser humano. Y, por serlo, la identidad biológica es signo de la identidad personal. Por ello, el criterio para determinar la identidad de un ser humano es un criterio externo: la identidad del cuerpo, construido desde tal genoma, como existencia continua en el espacio y el tiempo. El cuerpo dice quién es: la cara, gestos, hasta la forma de moverse, identifica al titular de ese cuerpo.

## 2. Constitución y construcción de un cuerpo humano

Con el inicio de un viviente mamífero en la fecundación de los gametos de sus progenitores queda *constituido* el organismo en su fase de una célula, el cigoto. En perfecta continuidad con tal proceso se inicia su desarrollo o *construcción* de las diversas partes como son los órganos, los tejidos, las extremidades, los sistemas.

Ambos procesos temporales, el periodo de constitución y el periodo de cons-

trucción, tienen un dinamismo idéntico aunque tengan diferente significado biológico. En el primer proceso el individuo aparece, comienza a vivir, y a lo largo del segundo se desarrolla.

Durante el desarrollo embrionario el crecimiento del organismo se acompaña de la diferenciación de los diferentes linajes celulares que darán lugar a los órganos y tejidos. Si todas las células que se forman por divisiones sucesivas de las primeras del embrión temprano se mantuvieran iguales y uniformemente distribuidas no formarían un ser vivo, sino un conjunto de células sin unidad vital. Sin embargo, el desarrollo es un crecimiento acompañado de diferenciación celular y de la distribución espacial de las células según los ejes corporales; no basta que se forme el hígado o los pulmones sino que cada estructura funcional ocupa el sitio que le corresponde en la unidad de organismo que posee la forma corporal que le corresponde como individuo de la especie.

Por tanto podremos afirmar que se ha constituido un cuerpo humano y ha arrancado su construcción en el momento en que estemos en presencia de una estructura celular dotada de la información necesaria y suficiente para orientar espacialmente su multiplicación diferencial según los ejes corporales dorso-ventral, cabeza-cola y derecha-izquierda y regula la construcción en el tiempo.

El progreso espectacular del conocimiento acerca del desarrollo y maduración de los organismos que ha supuesto la investigación de la biología de las células troncales nos permite actualmente un considerable avance de los procesos de

constitución y construcción del cuerpo humano<sup>2</sup>. Como se plantea en este trabajo, los datos permiten afirmar que la estructura biológica celular *totipotente*, conocida con el término *cigoto*, que es habitualmente el resultado de una fecundación completa, es una entidad corporal capaz de desarrollarse y construir las diversas partes de forma unitaria.

En efecto, el cigoto, única célula troncal totipotente, va dando origen a los diversos tipos de células troncales (*pluripotentes*, a su vez capaces de madurar hacia diversas células troncales *multipotentes*, éstas a otras *progenitoras* y, finalmente, a las *diferenciadas* de un tejido concreto), que se organizan en estructuras espaciales, maduran y se almacenan en localizaciones precisas, que permanecen el resto de la vida en el organismo y a las que se denominan células troncales de *adulto*.

### 2.1. Dinámica de los procesos temporales de constitución y construcción de un organismo: la trayectoria vital unitaria de cada viviente

Vivir es crecer, desarrollarse, madurar, renovar las células, regenerar los órganos y envejecer. Permanecer vivo exige un continuo intercambio con el medio natural, que varía con el tiempo. Este movimiento continuo aleja al ser vivo del equilibrio mortal: sin intercambio de materia y energía no hay vida.

---

2 Murry Ch.E., Keller G. (2008), «Differentiation of Embryonic Stem Cells to Clinically Relevant Populations: Lessons from Embryonic Development». *Cell* 132, 661-680. Rossant J. (2008). «Stem Cells and Early Lineage development». *Cell* 132, 527-531.

Para cada parte del organismo y de cada célula, el medio es el resto del cuerpo o del órgano del que forma parte. Durante el desarrollo embrionario el medio externo natural es la madre. Tras el nacimiento, ese medio natural es externo. La vida de todo organismo tiene una trayectoria desde el inicio al final porque está en continuo intercambio con el medio propio de cada etapa.

La vida es dinámica, activa de forma ordenada, progresiva, continua; y en cada momento de la existencia se actualizan sólo las potencialidades que le corresponden a esa etapa. Ese continuo cambio que induce siempre a alejarse del equilibrio es lo que permite que la trayectoria vital no se detenga.

A lo largo del desarrollo es imprescindible que las células troncales reciban una señal generada en una etapa anterior. Esa señal externa puede enviarse desde otra célula o proceder de un contacto célula-célula. En ambos casos hay una interacción de una molécula con un receptor de la membrana. La célula procesa la señal a través de interacciones moleculares y reacciones químicas ordenadas que originan lo que se denominada una vía de señalización.

Las vías de señalización molecular conducen la señal exterior hasta el núcleo de la célula, y transmiten así la indicación de inducir o de silenciar la expresión de determinados genes. Así, la activación de las vías de señalización intracelulares modifica el estado del genoma: *informan* a cada de las células de su identidad como parte de un todo. Para recibir e interpretar adecuadamente esa señal, la célula debe

encontrarse en el estado que le corresponde —pluripotencial, multipotencial, progenitora o diferenciada— y, además, situarse en su *nicho* propio. Un nicho es una organización espacial de células y material extracelular en el que se sitúa un tipo de célula troncal y desde el que prolifera, se autorrenueva, o madura al tiempo que se almacena<sup>3</sup>.

Por tanto, si bien la secuencia de nucleótidos del genoma heredado, el genotipo, no cambia a lo largo de la existencia del individuo, el soporte material de la información genética (el DNA) queda, por el contrario, modificado por la interacción con el medio a lo largo de su vida, y con ello estado del viviente mismo, su fenotipo. La información genética heredada de los progenitores se amplía, paso a paso, con esta nueva información que aparece con el proceso mismo (lo que se denomina *información epigenética*), puesto que las células reciben información del sitio que ocupan y del tiempo transcurrido desde el inicio del desarrollo.

Como ocurre con todo proceso *epigenético*, el resultado es más que la suma de los componentes, porque la información genética contenida en el genoma se retroalimenta paso a paso con el proceso mismo. Aparece, con el proceso, una información nueva que ordena el desarrollo, temporal y espacialmente, al

---

3 Morrison S.J., Spradling A.C. (2008), «Stem Cells and Niches: Mechanisms That Promote Stem Cell Maintenance throughout Life». *Cell* 132, 598-611; Ying Q-L., Wray J., Nichols J., Batlle-Morera L., Doble B., Woodgett J., Cohen P., Smith A. (2008), «The ground state of embryonic stem cell self-renewal», *Nature* 453, 519-524.

regular la expresión de los genes. La regulación tiene lugar gracias a que en cada etapa se generan moléculas que sirven de señales para inducir la expresión de genes precisos para la etapa siguiente. Al mismo tiempo, la estructura del genoma cambia, se organizan de forma nueva; y para adquirir esa nueva configuración, es también necesario que interactúen con los componentes del medio intracelular, intraorgánico o externo, que actúan como señales. Este cambio en la configuración del genoma permite regular la expresión de los genes a lo largo del tiempo de la vida y en el espacio corporal.

En resumen, el desarrollo es un crecimiento acompañado de diferenciación gracias a esta información que va apareciendo con el proceso vital mismo. Genes y medio interrelacionan continuamente: la interacción del DNA con los componentes del medio interno y externo siempre cambiante, va cambiando constantemente el estado del genoma. Cambio que, a su vez, participa en la regulación de la expresión de los genes por los factores del medio y de esta forma cambia, en definitiva, el estado del viviente mismo, el fenotipo.

Por tanto, gracias a esta información epigenética, o principio vital, o programa de desarrollo, la vida del viviente es una trayectoria unitaria con etapas en que se suceden de manera ordenada: cigoto, embrión, feto, neonato, joven, etc. Las células van diferenciándose y especializándose, ordenándose en tejidos y órganos, maduran y envejecen al tiempo que mantiene la información acerca de la propia historia. El conjunto individualizado es más que

la suma de las partes; y precisamente porque todas las partes se integran armónicamente, cada organismo vivo tiene una vida propia, con un inicio, un desarrollo temporal en el que se completa, crece, se adapta a diversas circunstancias, se reproduce, envejece, a veces enferma, y necesariamente muere.

El individuo concreto es, por tanto, inseparable de su desarrollo. En cada fase de su vida el fenotipo que adquiere es cambiante con el tiempo de desarrollo y maduración, puesto que en cada momento de la vida actualiza la plenitud de su ser biológico en esa etapa concreta. En ninguno de los estados de la vida posee diferente nivel de realidad ontológica. Es el mismo individuo el que existe en plenitud de vida embrionaria o fetal, joven o anciano. Cada estado es fruto de la actualización de las potencialidades específicas y propias de ese momento. A lo largo del desarrollo y maduración se van poniendo de manifiesto las capacidades y operaciones que le corresponden como individuo de la especie. El genotipo, el material genético recibido en su constitución desde los gametos de sus padres, su identidad, aporta la conexión del cigoto con el embrión pre-implantatorio; y de éste con el término de la embriogénesis —el feto—, y del feto con el término del desarrollo fetal —el nacido— y del nacido con el joven, y así sucesivamente.

### **3. La fecundación como periodo constituyente a individuo**

La fecundación mutua de los gametos materno y paterno de la que resulta el in-

dividuo es un proceso epigenético debido a que la información genética heredada se retroalimenta a lo largo de las horas que dura el proceso y el resultado, el cigoto, es más que la mera suma de la fusión de los gametos. Es un viviente en su etapa unicelular, que sin solución de continuidad inicia su desarrollo<sup>4</sup>.

a) La fecundación se inicia con el reconocimiento específico y activación mutua de los gametos paterno y materno, maduros y en el medio adecuado. La zona en la que el espermatozoide alcanza al óvulo se produce una liberación de iones calcio que difunden como una onda hacia la zona opuesta. El gradiente de concentraciones es perpendicular al eje entre los polos animal y vegetal del óvulo y traza el eje dorso-ventral del embrión.

b) El cigoto alcanza una información genética propia de comienzo de la vida del individuo. Unas horas después de la fusión espermatozoide-óvulo comienza la síntesis de DNA en ambos pronúcleos. El pronúcleo paterno atrae al materno y se mezclan y organizan en una unidad desplazándose hacia el centro del cigoto. Mientras se aproximan, las membranas nucleares se desintegran y los cromosomas se mezclan, integran y se sitúan alineados, según un plano fijado por el polo heredado del óvulo y el punto de entrada del espermatozoide, preparados para la primera división celular del cigoto.

El DNA que forma todos y cada uno de los cromosomas tiene un patrón de me-

tilación específico (se introduce o elimina en grupo metilo en citosinas que ocupan posiciones concretas en la secuencia de bases del DNA), que es diferente en la herencia paterna y en la materna. El DNA de ambos progenitores cambia —por metilación y desmetilación— el patrón propio de la *impronta parental* hasta tener un patrón propio. Sólo tras estos cambios en el DNA se iniciará la expresión del genoma propio del hijo.

Los procesos que tienen lugar están regulados por los niveles de iones calcio alcanzados en la zona correspondiente.

c) Los diversos componentes del interior celular se ordenan en una distribución asimétrica siguiendo el gradiente de concentraciones de iones calcio. Además, se fusionan fragmentos de diferentes tipos de membranas del espermatozoide y el óvulo para dar la membrana peculiar del cigoto mediante la modificación de la composición química de sus componentes.

La primera división celular puede ser considerada como el final de la fecundación y el comienzo del desarrollo embrionario.

### 3.1. El cigoto es un organismo en estado de una célula y a tiempo cero

La célula con el fenotipo cigoto está dotada de una organización celular que la constituye en una realidad propia y diferente de la realidad de los gametos, los materiales biológicos de partida. Posee polaridad y asimetría de tal forma que tiene trazados los ejes dorso-vientre y perpendicular a él el eje cabeza-cola, que

4 N. López-Moratalla, M.J. Iraburu Elizalde (2006), «Los quince primeros días de una vida humana» 2<sup>a</sup> edición EUNSA. Pamplona.



establecerán la estructura corporal. Se ha constituido mediante un proceso de autoorganización del material biológico resultante de la fusión de los gametos paterno y materno. Su genoma posee el estado característico y propio de inicio de un programa de vida individual.

El cigoto es la única realidad unicelular *totipotente* capaz de desarrollarse a organismo completo siguiendo la trayectoria vital generada, que permite un crecimiento como organismo según ejes. Un crecimiento diferencial y ordenado en el que las multiplicaciones celulares se acompañan de diferenciación celular según el sitio que ocupan.

Porque el cigoto es asimétrico al tener una zona —la rica en iones calcio— que se corresponde con el dorso, y otra —pobre en estos iones— que será la zona ventral del cuerpo, de su primera división resultan dos células desiguales, y diferentes al cigoto, que constituyen el embrión en estado bi-celular. Ambas células seguirán caminos distintos en el desarrollo y ambas se constituyen en una unidad orgánica al interactuar específicamente entre sí, a través de los componentes de sus membranas.

En el primer día de vida tiene lugar esta primera división según el plano dorso-ventral. Por ello, de este arranque a vivir, en el que se determinó el diseño de la forma corporal, guarda memoria todo organismo<sup>5</sup>. Desde entonces, sin solución de continuidad, las células se van diferenciando y construyendo los

diferentes órganos, tejidos y sistemas del organismo.

El cigoto es pues un viviente con las características propias de su tiempo *cero* de vida. Tiene realidad de viviente de su especie; realidad que no se confunde con la de una célula viva en un medio que le permite crecer, ni con un conjunto de células vivas. Es un cuerpo con los ejes corporales incoados, y no una a simple célula. Su genoma se ha formado y activado en la fecundación; se ha dado un *encendido*, una *puesta en acto* de la expresión de la información de los genes, que son el patrimonio del nuevo individuo.

### 3.2. La existencia natural de gemelos no supone indefinición de la individualidad del embrión

Conocemos de manera inequívoca que en el cigoto hay un plano o mapa que hace que la organización del embrión está creada al inicio, antes de la implantación. Esto supone un cambio profundo en la idea del embrión, e invalida la duda acerca de que la existencia de gemelos idénticos suponga falta de individualidad del embrión en el periodo de tiempo previo a la implantación en el útero materno. Los datos actuales hacen muy difícil admitir que un organismo, que no es una masa informe de células, sino una distribución ordenada de células troncales en diferente estado de maduración, pueda partirse en dos.

La gemelación puede ser vista como la formación de dos cigotos de una misma fecundación y no como fisión en dos del embrión. Una ligera irregularidad en la difusión del ión calcio (inducida por factores maternos) alteraría la sincronización

5 Pearson H. (2002), «Your destiny from day one». *Nature* 418, 14-15.

de dos procesos habitualmente sincronizados: división celular y organización intracelular polarizada que culminan con la adquisición del fenotipo cigoto. La división del óvulo durante el periodo de fecundación, y antes de que termine, daría lugar a dos células iguales entre sí, e iguales al óvulo en fecundación. Son dos células iguales derivadas del óvulo en fecundación. Si cada una de ellas continúa el proceso fecundante y alcanza el fenotipo cigoto asimétrico, una sola fecundación habría dado lugar a dos cigotos idénticos.

Incluso, si los gemelos se generasen a partir de un solo embrión, el proceso no consistiría en la simple partición de un individuo en 'mitades', o 'cuartos'. La existencia de ejes que organizan el conjunto de células derivadas de la multiplicación del cigoto no permite referirse a una fisión del embrión, como si se tratara de una realidad biológica simétrica y homogénea. Es decir, aún en el caso de que de un embrión se separaran naturalmente alguna/as células, este material celular sería el material de partida si se llegase a constituirse en célula totipotente. Es decir, sería un nuevo cigoto que iniciara una nueva y diferente trayectoria vital unitaria, procedente de la misma fecundación.

#### **4. Continuidad del desarrollo y adquisición de la forma corporal**

El periodo de construcción del organismo, conocido como desarrollo embrionario, es también un proceso con dinámica epigenética, jerárquicamente

ordenado en el espacio y en el tiempo. Durante él se forman los diversos linajes de células troncales, que se organizan en las estructuras espaciales, características de cada órgano, tejido, o sistema con una ventana de tiempo para iniciarse y para terminar la construcción. Cada inicio de la construcción de una nueva pieza tiene un encendido.

El proceso sigue un calendario con prioridades en el orden en el que desarrollan los diferentes tipos de órganos. El sistema nervioso y el sistema circulatorio son obviamente los primeros en formarse. Y desde el inicio se establece la distribución asimétrica de las células según los ejes cabeza-cola, dorso-ventral y derecha-izquierda dando lugar a la adquisición de la forma corporal. Todo el organismo crece y madura al compás de que la proliferación y diferenciación de las células troncales pluripotenciales al crear un espacio corporal asimétrico y polarizado de acuerdo con los tres ejes.

Sólo unas pocas señales ordenan a las células que formen los cientos de tipos celulares diversos, y cuándo y dónde hacerlo. Se debe a que las células troncales interpretan estas señales desde el nicho donde se sitúan y que cambia también con el proceso. La autoorganización asimétrica del cigoto se mantiene a lo largo del desarrollo pre-implantatorio implicando interacciones específicas intercelulares, y con ello expresión de genes diferentes en las células en función de la posición que ocupan en el embrión temprano.

En resumen, no basta la información del genoma inicial; para la formación, desarrollo y maduración de un organismo se

requiere además la armonización unitaria de la emisión de su mensaje genético. Es lo que denomina un *programa de desarrollo*: una secuencia de mensajes ordenados en el tiempo y coordinados en el espacio orgánico, que permite la diferenciación armónica y sincronizada de las diversas partes del cuerpo.

#### 4.1. Calendario de las primeras semanas de vida

1) En el primer día de vida, como se ha señalado más arriba, tiene lugar la primera división del cigoto a embrión bi-celular. Las dos células que le componen tienen diferente concentración de calcio, molécula que regula la información genética y la velocidad de multiplicación celular. Por ello, el día dos de vida la célula más rica en calcio se divide primero y genera el embrión tri-celular; este está formado por dos iguales entre sí pluripotenciales y una tercera que ha perdido ya el carácter plenamente inmaduro.

Las dos células ricas en calcio son pluripotenciales, capaces de producir todos los tipos celulares del organismo, en la medida en que forman parte del embrión. Esta capacidad procede de los genes específicos de la pluripotencialidad. Silencian los genes de la diferenciación.

Los genes de la pluripotencialidad codifican proteínas reguladoras que impiden que se expresen los genes específicos de los diversos tipos celulares. Aportan la indicación de que la célula se mantenga inmadura y no se especialice aún en ninguna dirección.

En el día tres, el embrión consta de ocho células: cuatro pluripotentes y cuatro

diferenciadas. En las doce primeras horas se produce el fenómeno de la compactación; las interacciones específicas entre las células son diferentes según el sitio que ocupan. De esta forma reciben señales diferentes y, por ello, cuatro células se aplanan y se polarizan en el exterior del embrión y recubren a las cuatro del interior que son redondeadas y apolares. El día cuatro empieza a formarse en el embrión una cavidad llena de líquido que desplaza hacia un extremo las células pluripotentes que forman la *masa celular interna*.

El día cinco el cigoto se ha convertido en *blastocisto*; se compone de células madre embrionarias pluripotenciales —de las que derivan los más de 200 tipos de células maduras del cuerpo humano—, y células madre del *trofoblasto* que maduran y se convierten en el tejido extraembrionario *trofoblasto*, una especie de recubrimiento o envoltorio del embrión.

La diferencia de destino entre ambos linajes parte de la asimetría respecto a la concentración de iones calcio de la primera división del cigoto: las primeras expresan los genes de la pluripotencialidad, mientras las otras expresan los genes (Cdx2, Eomes) que codifican factores específicos del tejido extraembrionario.

El crecimiento diferencial en estos cinco-seis días de vida va acompasado por las señales moleculares que proceden de la madre. Al paso del embrión preimplantatorio por las trompas de Falopio, donde se ha producido la fecundación, hacia el útero libera moléculas denominadas inteleuquinas. Esta señal es recibida por los receptores maternos, e instan a la producción tanto de los factores de cre-

cimiento y supervivencia —que requiere el embrión para continuar su trayectoria de crecimiento y desarrollo— como de moléculas de superficie en madre e hijo, complementarias que permiten y dirigen el movimiento del embrión.

A su vez, las células del trofoblasto tienen receptores para el factor LIF, que proporciona la madre, y que permite expresar genes específicos que hacen que el tejido extraembrionario forme parte del sistema inmune. De esta forma se establece en la madre la tolerancia inmunológica que permite que la gestación sea una simbiosis de dos vidas diferentes sin rechazo inmunitario.

2) Unos cinco días después de la concepción, y durante la semana que necesita para anidar, el blastocisto se convierte en el embrión bi-laminar de catorce días. Es entonces un disco ovalado e irregular, con una ya evidente polaridad caudal-rostral además de la dorsoventral de la que ya gozaba. Y genera nuevas células troncales.

En el día ocho las células que forman la masa interna celular del blastocisto se transforman en una capa (*epiblasto*) que es el dorso del embrión. Son células madre pluripotenciales en un estado más diferenciado que las embrionarias del blastocisto. En el epiblasto ya está definido el eje rostral-caudal. Las células que limitan esa masa interna celular forman la segunda capa (*hipoblasto*) y son las células troncales progenitoras de estructuras extraembrionarias, como el saco vitelino que se establece el día diez.

3) El día quince concluye la evolución del embrión de dos a tres capas y pasa a

denominarse *gástrula*. El proceso consiste en un masivo movimiento de células que comienza cuando las situadas en la región caudal del epiblasto se desligan y descienden hacia el hipoblasto a través de una estructura provisional conocida como línea o *estría primitiva*. Las células que no pasan por la estría constituyen una de las tres capas del embrión, el *ectodermo*. Otra capa, llamada *endodermo*, se forma con las células que descienden por la estría primitiva y quedan en el fondo. Entre una capa y otra se ubican las células restantes y constituyen el *mesodermo*.

La estructura provisional estría primitiva está constituida por células madre precursoras del mesodermo y del endodermo. Expresan los genes de la pluripotencialidad y los genes para factores de transcripción específicos de las dos capas de células que derivaran de ellas. Son, por tanto, células madre pluripotenciales en un estado de transición en que se comportan como progenitoras con capacidad de diferenciarse en múltiples direcciones según el sitio que ocupan. Las células que integran la línea primitiva se diferencian según el eje rostral-caudal del embrión con un patrón de expresión de genes que aporta un potencial de diferenciación según la localización. Las células que las rodean constituyen el nicho de las de las diversas regiones que aportan las señales responsables de la inducción de linajes específicos según un patrón espacio-temporal.

Así, las células de la zona anterior o rostral expresan preferentemente los genes *Foxa2* y *Goosecoid*; en la región media se expresan *Brachyury* y *Mixl1* y

en la región posterior HoxB1 y Evx1. Los productos de estos genes se solapan en diversas áreas aportando de esta forma una batería de factores reguladores a diferentes concentraciones según el eje rostral-caudal. Cada uno de los productos de estos genes reguladores activa o silencia la expresión de otros genes específicos para esa zona. Se inaugura así una cascada de regulación controlada en el tiempo y que permite que los órganos que se generan de cada una de las tres capas ocupen la posición correcta de acuerdo con los ejes corporales del feto.

Salvo excepciones, las células madre de las tres capas son multipotenciales. La multipotencialidad es la capacidad de una célula madre de diferenciarse a las células de los órganos o tejidos correspondientes a una capa. Debido a esta localización precisa la estructura de tres capas ordena el desarrollo completo del organismo. Como consecuencia de los mencionados movimientos que las desplazan, las células se ubican en áreas o nichos específicos de las diferentes capas. Su localización les permite interactuar, a través de moléculas específicas, con las otras células que siguieron diferente trayectoria. Este proceso, que se conoce como *inducción embrionaria*, permite una expresión selectiva de genes según el tiempo transcurrido y el sitio que ocupan. Por ello, estos contactos intercelulares provocan transformaciones que les convierten en las diferentes células precursoras de todos los órganos, tejidos y sistemas del cuerpo.

4) Hay constancia de que dieciséis días después de la fecundación comienzan a

formarse los vasos, la sangre, y las células neuronales y el corazón.

La capa más dorsal del embrión, el ectodermo, forma un pliegue (*placa neural*) que crece hacia los extremos caudal y rostral. El extremo rostral se denomina cresta. El día 22 se cierra ese pliegue y da lugar al tubo neural, que es un *esbozo del cerebro* y la médula espinal. Las células madre de la cresta neural se desprenden y se diferencian según el sitio al que hayan migrado. Las de la región más anterior o rostral son las *células madre neurales* y constituyen la base celular, tanto para el desarrollo del cerebro como para la neurogénesis en la vida adulta<sup>6</sup>. El embrión en el primer mes es casi todo él este esbozo encefálico. Desde fases muy tempranas el tubo neural inicial empieza a curvarse sobre su eje longitudinal. Recibe desde la capa que tiene debajo, el mesodermo, sustancias inductoras, que tienen un gradiente de concentración a lo largo del ectodermo, causando la regionalización rostro-caudal del esbozo neural.

5) Entre los días quince a diecisiete comienzan a formarse la sangre y los vasos sanguíneos. Las células precursoras de la sangre y los vasos surgen de un mismo tipo de célula troncal del mesodermo (*hemangioblastos*), que se agrupan y forman *islotos sanguíneos* en el saco vitelino. Esta agrupación celular se organiza en dos capas concéntricas. Las células de la capa exterior (*angioblastos*) se transforman en

---

6 Gaiano N. (2007), «Differential Notch signalling distinguishes neural stem cells from intermediate progenitors». *Nature*, 449, 351-355.

la pared de los vasos capilares. Las de la capa interior (*hemocitoblastos*) son precursoras de las células sanguíneas. Se inicia así una primera circulación sanguínea propia del embrión<sup>7</sup>.

6) En el centro del sistema vascular primitivo el día 18 se desarrolla el corazón en la cavidad pericárdica situada delante del disco embrionario en el extremo cefálico. Y hacia el veintiuno aparece el *esbozo cardiaco* (corazón) como centro motor de la circulación sanguínea y se produce el primer latido. El día dieciocho las células (*cardiomocitos*) proceden de las células madre llamadas progenitor cardiaco, se estructuran en las *miofibrillas* del músculo cardiaco<sup>8</sup>. En ese momento, el *esbozo cardiaco* se sitúa en la zona anterior de la cabeza, se incorpora paulatinamente al cuerpo del embrión y desciende hacia la región torácica en el día 28.

En el camino de descenso el esbozo cardiaco induce a un área del endodermo a convertirse en hígado que, sólo inicialmente, desempeña una función hemato-poyética y colabora, de forma provisional, en el sistema circulatorio.

El primer latido del corazón, día 21, es un momento esencial de la vida embrionaria. Las fuerzas biomecánicas creadas por el impulso del flujo promueven la formación de las células troncales hema-

topoyéticas que equipan el cuerpo con sus células de la sangre maduras<sup>9</sup>.

7) En la cuarta semana se induce el desarrollo del páncreas a partir de un esbozo dorsal, alrededor del día 26, desde el endodermo intestinal (duodeno) y otro esbozo ventral, aproximadamente el día 28. Posteriormente se fusionan ambos esbozos que regulan la construcción del páncreas durante el desarrollo embrionario. Su formación se inicia con la aparición de las señales moleculares correspondientes (ácido retinoico), que hacen aparecer la proteína reguladora (Pdx1) imprescindible para que el proceso avance. Más tarde aparece la proteína Ngn3 en el epitelio del páncreas y posibilita el desarrollo de las progenitoras de las células productoras de las hormonas insulina y glucagón.

En resumen, en los inicios del proceso de desarrollo embrionario la comunicación molecular con la madre permite contar con las señales adecuadas para los primeros pasos de la trayectoria vital en que el crecimiento diferencial es especialmente intenso. La lógica de la trayectoria unitaria de cada individuo conlleva que se formen en primer lugar los sistemas que, como el nervioso y el circulatorio, cumplen funciones de integración de las partes.

---

7 Orkin S.H., Zon L.I. (2008). «Hematopoiesis: An Evolving Paradigm for Stem Cell. Biology». *Cell* 132, 631-644; Zon L.I. (2008), «Intrinsic and extrinsic control of haematopoietic stem-cell self-renewal». *Nature* 453, 306-313.

8 Sean M., Kenneth W., Chien R., Mummery Ch. (2008). «Origins and Fates of Cardiovascular Progenitor Cells». *Cell* 132, 537-543.

---

9 Pardanaud, L., Eichmann, A. (2009), «The stress of forming blood cells» *Nature* 459, 1068; Adamo, L., Naveiras, O., Wenzel, P.L., McKinney-Freeman, S., Mack, P.J., Gracia-Sancho, J., Suchy-Dacey, A. Momoko Yoshimoto, M. Lensch, W., Yoder, M.C., García-Cardena, G., Daley, G.Q. (2009) «Biomechanical forces promote embryonic haematopoiesis» *Nature*, 459, 1131-1135.

Esto significa que la aparición de la línea primitiva que hace patente la zona cefálica, o de la cresta neural de la que derivan las células del cerebro, no supone un hito especial que cambie la realidad ontológica del individuo, como algunos afirmaron. Dado que las manifestaciones típicamente humano requieren el cerebro y su maduración, la aparición de la cresta neural pudo parecer a algunos una etapa determinante y necesaria para la consideración del embrión humano como persona.

El conocimiento de la trayectoria de cigoto totipotente a embrión y feto permite eliminar esa posible duda. Hoy conocemos en una cierta medida la diferenciación natural, la expresión de los diferentes grupos de genes específicos de tejido en cada linaje celular a lo largo del desarrollo y maduración; donde y cuán-

do se expresan los genes y aparecen los factores reguladores. Recientemente, el equipo de Yamanaka ha podido trazar en ratón in vivo el mapa de las trayectorias que siguen las células pluripotenciales del blastocisto para avanzar en su diferenciación<sup>10</sup> hacia los tres linajes propios del desarrollo de mamíferos: el endodermo primitivo, el trofoblasto y el ectodermo primitivo/ectodermo neural.

Podemos afirmar, por tanto, que cuando se estructure el cerebro y madure, siguiendo el proceso epigenético de la trayectoria vital de ese individuo, se actualizaran las potencialidades correspondientes y se pondrá de manifiesto las manifestaciones propias de los circuitos neuronales, de igual forma que cuando los pulmones estén constituidos y maduros podrán comenzar a ejercer su función respiratoria.

Recibido: 16-07-2009

Aceptado: 20-08-2009

---

10 Aiba, K., Nedorezov, T., Piao, Y., Nisiyama, A., Matoba, R., Sharova, L.V., Sharova, A.A. Yamanaka, S., Niwa, H., Ko, M.S.H. (2009) «Defining Developmental Potency and Cell Lineage Trajectories by Expression Profiling of Differentiating Mouse Embryonic Stem Cells» *DNA Research* 16, 73-80.

