

REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN

La biología del desarrollo, heredera de la embriología clásica

Luis Enrique Caro Henao

Profesor Titular – Departamento de Morfología – Maestría en morfología humana -
Facultad de Medicina – Universidad Nacional de Colombia

lecaroh@unal.edu.co

LA BIOLOGÍA DEL DESARROLLO, HEREDERA DE LA EMBRIOLOGÍA CLÁSICA

Nota del Editor. Resumen

Se presenta una revisión de la historia de la biología del desarrollo, fruto de las reflexiones hechas por el autor y sus estudiantes acerca del tema, en las cátedras de embriología y biología del desarrollo tanto en el pregrado de la carrera de Medicina, como en la Maestría en morfología humana de la facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

El Editor

Palabras clave

Biología, biología del desarrollo, embriología, historia de la biología, evolución, evo-devo.

La *biología del desarrollo* es la disciplina biológica que estudia la formación, desarrollo y adquisición de la madurez reproductiva de los seres vivos. Stuart Gilbert en su libro de texto (1), indica que el estudio del desarrollo se ha fundamentado en tres tradiciones investigativas: la anatómica, que abarca desde la antigüedad clásica; la experimental desde finales del siglo 19; y la genética desde principios del siglo 20. Ellas tres, junto con el soporte de la biología molecular, constituyen la herramienta fundamental para conocer los procesos *del desarrollo* de los organismos vivos.

Aristóteles ha sido considerado el *padre de la embriología*, porque en sus escritos está consignado el desarrollo del pollo desde sus etapas iniciales, a través de observaciones diarias de huevos de gallina fecundados. Sus resultados lo llevaron a postular que a partir de un huevo, sin forma específica, ni organizada en estructuras previamente formadas, surgía un organismo que iba adquiriendo poco a poco su complejidad (2). Esto iba en contra de la creencia de su tiempo de que el huevo, de alguna manera, ya tenía en su interior, pequeñas estructuras que al crecer darían paso al organismo maduro. Para los siglos 17 y 18 de nuestra era, estos dos puntos de vista, habrían de impulsar las investigaciones embriológicas para determinar si el concepto aristotélico, denominado *epigénesis*, era correcto, o si la *preformación*, era el verdadero

En relación a la generación de nuevos organismos, Aristóteles y los escritores hipocráticos, afirmaron que el semen masculino era el portador de las cualidades de la *forma*, que en su filosofía era la última realidad de todos los objetos del mundo, y que al mezclarse con el semen femenino, que aportaba únicamente la *materia*, daba origen a los distintos organismos (2).

Los anatomistas del Renacimiento describieron con alta precisión los órganos reproductores femeninos. Vesalio, junto con su alumno Falopio, identificaron folículos en el ovario, pero no los relacionaron con la reproducción. Un discípulo de aquel, Fabricio de Aquapendente, estudió los huevos de la gallina e identificó su origen en el ovario (3). Su discípulo William Harvey (1578-1657), médico inglés, famoso por el descubrimiento de la circulación de la sangre, realizó experimentos utilizando ciervas preñadas, para tratar de identificar el semen masculino y la sangre femenina mezclándose para formar un embrión. Al no poder identificarlos y observar embriones ya formados, lo hicieron adoptar el concepto aristotélico de la *epigénesis* (4). Sin embargo, no aceptó la postura filosófica de Aristóteles, de que el semen masculino transmitía la forma y el huevo solamente la materia (5,6).

Para el siglo 17, con el advenimiento del microscopio, se reconocieron los espermatozoides y el huevo. La capacidad de observar los gametos, hizo que muchos consideraran que en el interior de ellos se localizaba un pequeño modelo de lo que sería el nuevo ser, lo que dio impulso a la teoría de la *preformación*. Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723) (6) fue el primero que describió vida microscópica y los espermatozoides, a los que consideraba *animálculos*. Sus observaciones y las de los primeros microscopistas, interpretaban que dentro del espermatozoide se encontraba un ser muy pequeño, con las estructuras adultas en miniatura, y que el desarrollo las iba a desplegar y aumentar de tamaño. Estas descripciones fueron interpretadas por historiadores del siglo 19 y 20 como si dentro del espermatozoide se encontrara un pequeño hombre, el *homúnculo*, cuya descripción pasó a formar parte del mito de que fueron Leeuwenhoek y sus seguidores quienes lo postularon (6).

Robert Hooke (1635-1703) publicó sus descubrimientos microscópicos en *Micrographia* (1665). Fue el primero que describió las células que identificó en el corcho. Marcello Malpighi (1628-1694) es considerado el fundador de la anatomía microscópica. Observó y registro minuciosamente la estructura histológica del pulmón, los órganos genitales y el riñón. En sus estudios de embriones de pollo, pudo describir los somitas, el tubo neural y la formación temprana de los vasos sanguíneos; fue, como la mayoría de sus contemporáneos, un preformista (6).

Entre los preformistas se discutía si el ser preformado estaba en la miniatura del esperma masculino o en el gigante del huevo. Sin embargo, esto necesariamente conllevaba a una

paradoja inexplicable: desde la creación del mundo cada nuevo ser debía estar preformado en el primer espermatozoide, o en el primer óvulo, lo cual era difícil de probar. Sin embargo, debido a las implicaciones filosóficas y teológicas, principalmente en lo relacionado con la creación de los seres vivos por parte de Dios, la explicación preformista estaba más cerca de esos postulados (6).

Algunos descubrimientos del siglo 18 prepararon el camino para la el surgimiento de la embriología, como parte de la biología. R.A.F. de Réamur (1683–1757) describió el desarrollo de los insectos. Charles Bonnet (1720–1793) descubrió la partenogénesis, lo que en un principio dio impulso a la teoría preformista. Pierre Louis Moreau de Marpertius (1698–1759) atacó la preformación al discutir que la herencia de ambos padres puede ser evidenciada en los hijos. Lazzaro Spallanzani (1729–1799) llevaría a cabo la fecundación in vitro de óvulos de rana con espermatozoos de ranas, comprobando que ambos eran necesarios para la formación del embrión (3,7,8).

Hasta el siglo 18 la controversia entre preformistas y epigenetistas no tuvo solución, pero para finales del siglo y principios del 19, el estudio directo de los embriones y la descripción de sus cambios a través del tiempo, pareció dar la razón a los descendientes aristotélicos. Caspar Friedrich Wolff (1733–1794) realizó estudios sistemáticos del embrión de pollo, y su descripción detallada fue fundamental para que la teoría de la preformación fuera rechazada (1,5,8).

Christian Pander (1794 - 1865) describió las tres capas germinativas en el pollo (ectodermo, mesodermo y endodermo) y cómo los órganos parecían emerger de estructuras simples sin ninguna característica especializada. Pero además apuntó que los tejidos parecían influirse recíprocamente, lo que hoy se conoce como inducción. Heinrich Rathke (1793–1860) hizo énfasis en las similitudes de desarrollo de los diferentes grupos de vertebrados y describió los arcos faríngeos, el cráneo, el origen de aparato reproductor y del respiratorio (1).

Ernst von Baer (1792 -1876), siguió los pasos de los anteriores y se convertiría en el embriólogo más importante de su tiempo, ya que a partir de las observaciones de sus colegas y las suyas, desarrolló un marco teórico que habría de dirigir los objetivos de la disciplina. Identificó la notocorda y fue el primero en comprobar la existencia del huevo en los mamíferos. Postuló cuatro generalizaciones sobre el desarrollo de los vertebrados que hoy se conocen como las leyes de von Baer; éstas se pueden resumir así:

- 1ª. Ley: las características generales de un taxón mayor de animales (por ejemplo una familia que agrupa varias especies y géneros) aparecen antes en el desarrollo, que las características especializadas de taxones menores (por ejemplo género).
- 2ª. Ley: las características menos generalizadas (o más especializadas) se desarrollan de características más generalizadas (menos especializadas).

- 3ª. Ley: el embrión de una especie, en lugar de pasar por etapas adultas de especies “inferiores”, cada vez se aleja más de ellas.
- 4ª. Ley: el embrión temprano de un animal “superior”, no es nunca como el adulto de un animal “inferior”, sino más bien, como el embrión temprano de esa especie inferior. (1)

El establecimiento de la teoría celular daría impulso a los estudios celulares del desarrollo, y permitiría la investigación de la fertilización y posteriormente de la transmisión de las características hereditarias de generación en generación. Mathias G. Schleiden (1804-1881) y Theodor Schwann (1810-1882), trabajando independientemente, postularon la teoría celular, que afirmaba que todos los seres vivos estaban formados por células y estas eran fundamentales en su funcionamiento. Posteriormente Rudolf Virchow (1821-1902) aseguraría que las células solamente pueden provenir de otras células. Louis Pasteur (1822-1895) confirmaría que la generación espontánea no era posible, lo que Spallanzani ya había postulado (3,8).

La teoría evolutiva, propuesta por Charles Darwin (1809-1881) y Alfred Wallace (1823-1913) daría impulso a un aspecto de la embriología, que ya había sido anotado por los embriólogos alemanes. Se puso en evidencia que los distintos grupos de animales poseen etapas comparables de desarrollo entre ellos, y que las semejanzas, a medida que avanza la embriogénesis va desapareciendo hasta producir las diferencias observables entre especies. Esto llevó a la embriología evolutiva y comparada, ya fuera para apoyar la evolución, ya fuera para extrapolar los hallazgos obtenidos en una especie a otras, incluyendo al hombre. Charles Darwin lo utilizaría en su libro *El Origen de las Especies* (1859) como apoyo a la teoría de la selección natural, al considerar que los eventos de la embriología permitían establecer las relaciones de filiación entre los distintos grupos de especies, y que las estructuras embrionarias pueden ser utilizadas para probar cómo, a partir de órganos ancestrales, pueden surgir órganos derivados por evolución. Ernst Haeckel (1834-1919) fue uno de los más fervientes defensores de la teoría de la evolución, aunque sus ideas distaban mucho de las de Darwin. Propuso que la historia evolutiva era registrada en los embriones. Su *ley de la recapitulación*, afirmaba que la ontogenia recapitula la filogenia. Esto significaba que la embriogénesis de una especie repite las etapas históricas evolutivas, de tal manera que sería posible hacer una reconstrucción del proceso. Esta idea perduró por algún tiempo, sin embargo, von Baer ya había afirmado que ello no era así (9).

Durante la segunda mitad del siglo 19 este énfasis en la evolución llevaría poco a poco a un desencanto de los biólogos por la investigación embriológica, y al estancamiento de la ciencia. El avance en los estudios fisiológicos y bioquímicos y su aplicación al estudio celular, influyó para que algunos biólogos interesados en la embriología se inclinaron hacia la experimentación en embriones. Entre los primeros de esta generación que comenzó a investigar estuvo August Weissman (1834-1914) quien postuló que las células de la reproducción se separaban muy pronto en la vida de los embriones, de las células que iban

a conformar el resto del organismo, atribuyendo esta cualidad a que muy temprano en el desarrollo algunas células adquirirían una potencialidad generativa a partir del *plasma germinal*, sustancia que se localizaría en las células de la línea germinativa (10).

Para la mitad final del siglo 19 el interés por el estudio de las células y los tejidos hizo que algunos embriólogos, con entrenamiento histológico, comenzaran a buscar en el estudio celular y tisular los procesos físico-químicos de la embriogénesis. El problema era entender cómo una célula era capaz de dar origen a un organismo complejo. De allí que uno de los propósitos fue elucidar el linaje de las células, es decir, ¿qué le ocurre a una célula (o grupos de células) a medida que transcurre el desarrollo? (5)

El histólogo Wilhelm His (1831-1904) avanzó en el desarrollo de técnicas de preparación de tejidos, entre ellas la fabricación del micrótopo moderno, que permitió obtener cortes titulares muy finos, que incrementaban el poder de observación de los detalles histológicos. A partir de sus trabajos se formó una escuela interesada en investigar las causas de los cambios que se observaban en los embriones, y cómo estos adquirirían sus características. Wilhelm Roux (1850-1924) se propuso estudiar el desarrollo temprano del embrión de anfibio, para probar la existencia de desarrollo regulado o no¹. Sus experimentos lo llevaron a producir la muerte de una de las dos primeras células del embrión (blastómeras) de rana. Para ello utilizó una aguja caliente para producir la muerte de la célula, mientras que la otra célula prosiguió su desarrollo. El resultado que obtuvo fue un embrión incompleto, lo que parecía probaba la hipótesis del desarrollo autónomo (1,10).

Hans Driesch (1867-1941) retomó los experimentos de Roux pero con un organismo más fácil de manipular, el erizo de mar. Ahora no produjo la muerte de una de las células, sino las separó mecánicamente para observar su desarrollo posterior. Sus resultados mostraron que en la mayoría de los casos se producían, de cada célula separada, embriones completos aunque de menor tamaño. Posteriormente se comprobó que la falla del experimento de Roux estaba en que la célula dañada, que permanecía adherida a la normal, interfería en el desarrollo de ésta. Estos experimentos establecieron la tradición de la embriología experimental, la cual se conoce en la historia como la *mecánica del desarrollo*; es decir, la embriología entraba en la corriente experimental de la biología y por lo tanto comenzaba a ser tratada como una disciplina científica como las demás (1,10).

Para finales del siglo 19 la genética comenzaba a definirse, al menos en las investigaciones que buscaban encontrar las causas de la herencia. Ello llevó a algunos embriólogos a

¹ Había dos teorías acerca del control de la embriogénesis: a) autónomo, donde la pérdida de células al principio del desarrollo produciría graves alteraciones ya que no serían reemplazadas porque desde el principio ya estaban determinadas a una función específica; b) regulativo, donde las células al inicio del desarrollo no estaban todavía determinadas para funciones específicas, y podrían reemplazar la pérdida de otras células.

interesarse por estudiar la regulación del desarrollo y la aplicación del conocimiento genético. Para 1900 se redescubrieron los experimentos de Mendel y su teoría de la herencia. A partir de este nuevo conocimiento, los embriólogos se interesaron en utilizarlo para tratar de comprender los procesos de la embriogénesis.

Aunque parecía haber consenso en que la genética regulaba los procesos embrionarios, desde el principio se tuvieron dos concepciones acerca de cómo ésta se producía: unos aseguraban que el control estaba localizado en el núcleo, mientras otro grupo opinaba que estaba en el citoplasma.

En los Estados Unidos de Norteamérica, Edmund Wilson (1856-1939) era proponente del control nuclear, y su colega Thomas H. Morgan (1866-1945) lo situaba en el citoplasma. Ambos habían comenzado sus carreras como embriólogos, pero derivaron hacia la genética, y fueron las principales figuras de la investigación en este campo. Thomas H. Morgan lideraría el progreso de esta ciencia por su amplio uso de la *Drosophila melanogaster* como modelo para estudiar las mutaciones. Sin embargo, Morgan tuvo que recorrer un largo camino antes de aceptar la teoría nuclear de la transmisión genética y la regulación en la expresión de genes. Una vez que los experimentos de sus alumnos y los propios lo hubieran convencido de lo anterior, dedicaría su vida a la genética abandonando la embriología, pues su interés se centró en descubrir cómo era la regulación de los genes y cómo las mutaciones de los mismos afectaban este proceso. Para él, el desarrollo embrionario, que dependía fundamentalmente de los cambios visibles en el citoplasma y el fenotipo celular, carecían de interés, porque en últimas dependían exclusivamente de los genes, y estos eran la unidad de estudio que debería ser investigada. Aunque al final de su vida retornó sobre el problema de la embriogénesis y quiso acercar las dos disciplinas, en realidad nunca pudo plantear una integración de las mismas, ya que sus descubrimientos hicieron que se centrara en el papel de los genes, y no en los eventos de la embriogénesis (11).

Algunos investigadores consideraron que las dos disciplinas eran necesarias para explicar el desarrollo. Para finales de los años treinta se obtuvieron los primeros avances en el acercamiento entre ambas: Salome Glueckson-Schoenheimer (1907-2007) y Conrad Hal Waddington (1905-1975), entrenados en embriología y genética intentaron encontrar mutaciones que afectaran el desarrollo temprano. Glueckson-Schoenheimer descubrió que la mutación del gen *Brachyury* en el ratón causaba desarrollo anormal de la parte posterior y localizó los efectos en la notocorda. Waddington aisló varios genes en *Drosophila* que causaban alteraciones en el ala (1).

El avance de la genética en las primeras décadas del siglo 20, impulsó el estudio de los genes y las mutaciones, y en cierta manera apartó a los embriólogos de la corriente experimental de la genética, ya que no veían claro cómo se podían integrar ambas disciplinas. Sin embargo, hubo algunos avances significativos, entre los que se pueden mencionar un perfeccionamiento en las técnicas de manipulación de embriones, se

refinaron las técnicas de los microtrasplantes y la producción de lesiones en distintas áreas de los embriones. También se desarrollaron técnicas de tinciones vitales que permitían seguir los procesos de migración celular y la modificación espacial de los tejidos. Surgieron muchos conceptos hoy fundamentales: inducción, embriogénesis, migración, campos embriogénéticos, inductores, etc. (12).

Hans Spemann (1869–1941) desarrolló muchas de las técnicas de manipulación de embriones, entre ellas la técnica de trasplantes entre especies filogenéticamente relacionadas, para investigar lo que sucedía cuando una región embrionaria era colocada en sitios distintos al original. Con una de sus estudiantes, Hilde Margold (1898–1924), realizó varios estudios sobre la región del blastoporo (sitio a través del cual las células epiteliales superficiales de la blástula ingresaban hacia el interior de ella para producir el intestino primitivo o arquenteron, y posteriormente la formación de la notocorda y una tercera capa, el mesodermo). Con su supervisión, Hilde Margold realizó trasplantes de pequeñas secciones del área correspondiente al blastoporo y las colocó en diferentes sitios del mismo embrión, y en muchos casos obtuvo la formación de un nuevo eje notocordal y la formación de un nuevo embrión adherido al original. La explicación de ellos fue que el blastoporo funcionaba como un tejido inductor sobre las células vecinas. Spemann denominó al blastoporo *el organizador*, ya que consideraba que esa región dirigía la formación del eje embrionario y sus tres capas (13). Margold habría de morir poco después de culminados los experimentos, y esa es la razón por la cual ella no recibiera el premio Nóbel en 1935.

Para esta época otra línea de estudio fue la construcción de mapas de destino celular, que permitía establecer las rutas de migración celular y los órganos que derivaban de ellas. Inicialmente se utilizó el marcaje de grupos de células para ver qué pasaba con ellas. Edwin G. Conklin (1862-1952) estudió el problema en tunicados (*Styela partita*), organismos que tenían relativamente pocas células y estaban pigmentadas de manera diferente. Fue capaz de seguir el destino de las células hasta la formación de estructuras bien organizadas. Posteriormente se utilizaron marcajes con tinciones vitales que no dañaban las células. Walter Vogt en 1929, pudo seguir el rastro de zonas específicas del embrión (1).

Otro avance importante fueron las técnicas de marcaje y la construcción de quimeras de animales de filogenias cercanas. Mary Rawles (1940) demostró la migración de melanocitos desde la cresta neural, utilizando para sus trabajos razas de pollo con distintas pigmentaciones celulares, lo que le permitía seguir las células y estas, debido a su cercanía filogenética, no cambiaban su comportamiento. Continuando esta tradición, Nicole Le Durain (1930-hoy) estableció la técnica para la formación de quimeras codorniz-pollo, lo que le permitió estudiar la migración de la cresta neural, estudios que han continuado hasta el día de hoy (14).

No sería sino hasta la segunda mitad del siglo 20 cuando la genética y la embriología volverían a buscar un mismo campo de estudio. Al principio de los años 50 Watson y Crick publicaron en *Nature* (1953) la estructura molecular del DNA (15) el cual había sido definido como el asiento del material hereditario en la década anterior. A partir de este avance, se establecieron los procesos mediante los cuales el DNA se replica y dirige la síntesis de proteínas. A partir del desentrañamiento del código genético contenido en el DNA, y cómo su modificación es la causa de las mutaciones, se comenzó la exploración de cómo ellas afectaban directamente el desarrollo embrionario.

También en los primeros años de esta nueva era, hubo algunos avances significativos en el estudio de factores de crecimiento, que se consideraban fundamentales para entender el crecimiento embrionario. Rita Levi-Montalcini (1909-hoy) y Stanley Cohen (1922-hoy) (16) habrían de ganar el premio Nóbel (1986) por el descubrimiento del factor de crecimiento neuronal, la primera y el factor de crecimiento epidérmico, el segundo.

Sin embargo, fue el estudio de las mutaciones homeóticas, que se había iniciado a principios del siglo 20, la que daría el impulso final para que las dos disciplinas volvieran a unirse para dilucidar los procesos del desarrollo. En 1894 William Bateson (1861–1926) describió variedades de *Drosophila* que aparecían en la naturaleza, donde los segmentos corporales habían adquirido identidad de otros segmentos, y él llamó a estas mutaciones *homeosis*. Un poco más tarde T.H. Morgan demostró que esas mutaciones eran heredables (12). En 1978 Edward B. Lewis (1918–2004) estudió las relaciones entre genotipo y fenotipo de las mutaciones homeóticas. Tomó el grupo de genes de *Bitorax* (*Bx-c*) de la *Drosophila*, encontrando que tenía genes cuyas mutaciones se podían identificar en un orden que seguía el de las partes corporales sobre el eje antero-posterior, la llamada colinearidad espacial, y propuso la existencia de genes *homeóticos* en insectos y vertebrados. Para él, la identidad de un segmento corporal individual era producida por una combinación particular de genes que eran activados por un gradiente de alguna sustancia en el eje antero-posterior (1,17).

A partir de esto, Christiane Nüsslein-Volhard (1942-hoy) y Eric Wieschaus (1947-hoy) (18) se propusieron estudiar mutaciones en *Drosophila* para tratar comprender molecularmente el problema. En sus experimentos daban mutágenos a moscas para originar progenie con diferentes mutaciones independientes y apareaban las moscas para producir progenie con dos copias de cada mutación y estudiaban en las larvas producidas los segmentos aberrantes. En la etapa de blastodermo se identificaban 14 segmentos, cada uno con una porción anterior con dentículas y otra posterior sin ellas. Lograron identificar 15 genes responsables de las mutaciones y lograron encontrar 3 categorías distintas: mutaciones por polaridad de segmentación: había pérdidas paralelas de cada segmento; mutaciones por regla de par: la pérdida ocurría en segmentos intercalados (uno sí otro no); mutaciones gap: la pérdida ocurría en grupos de segmentos adyacentes (cabeza, tórax, abdomen). Ellos

propusieron una explicación de su expresión y cómo esto definía los segmentos del insecto. El premio Nóbel de 1995 les fue otorgado junto con Lewis.

Los equipos de M. Scott y de M. Levine con W. Gehring demostraron en 1984 que genes *homeóticos* comparten 184 secuencias de pares de bases, lo que llamaron el dominio *homeobox* (homeodominio) que se traduce en un motivo de 60 aminoácidos que se une al DNA. Propusieron que los genes Hox se unen al DNA y controlan su transcripción. Investigaciones posteriores demostraron genes Hox en multitud de organismos, los cuales poseen un alto grado de conservación (homología). En 1989 Duboule y Dolle, y el laboratorio Krumlauf demostraron por hibridación in-situ que clusters Hox en ratón y *Drosophila* tenían una organización y funciones similares (19,20).

A partir del reconocimiento de la homología de los genes Hox, y luego de las cascadas de señalización, en la formación de los órganos de distintos grupos taxonómicos, el avance de los estudios moleculares del desarrollo ha sido progresivo. Se han establecido muchos procesos de inducción recíproca entre epitelios y mesénquima, formación de órganos como el ojo, cuyas redes de señalización son homólogas en especies tan disímiles como la mosca de la fruta y el ratón, inducción neural, y muchas otras.

Otros aspectos relacionados con avances en citología de las células madre, ha permitido estudiar con detalle los mecanismos que controlan la diferenciación celular, y las múltiples posibilidades de manipulación de las mismas para desentrañar dichos procesos. El desarrollo de técnicas de clonación de organismos también ha establecido líneas de investigación relacionadas con los aspectos moleculares fundamentales en el control de la embriogénesis, y ha abierto líneas de investigación en procura de tratamientos de regeneración, cuando hay lesiones de vasos sanguíneos, órganos, etc. (21).

La clonación de organismos a partir de células somáticas, surgió paulatinamente de los estudios experimentales para probar la equivalencia genética de todas las células de un organismo. A partir de la teoría del gen, postulada por Morgan, los genetistas consideraban que era preciso determinar si los genes de las células somáticas, habían sufrido cambios irreversibles durante la diferenciación, o si solamente poseían los genes propios de su especialización. Este problema no tuvo resolución sino hasta los años 50, cuando se pudo analizar si un núcleo de una célula diferenciada sería capaz de formar un organismo completo. Esto exigió el desarrollo de técnicas que permitieran traspasar un núcleo de una célula somática a un óvulo enucleado. Para esto era necesario retirar el núcleo del óvulo sin dañarlo; en segundo lugar aislar los núcleos de la célula donante y que fueran viables y por último poder transferirlos al óvulo y lograr su activación. Varias técnicas fueron desarrolladas en los años cincuenta por Robert Briggs (1911-1983) y Thomas King (1921-2000) (22). Ellos demostraron que núcleos tomados de la etapa de blástula eran capaces de iniciar desarrollo en *Rana pipiens*; sin embargo, con células más

diferenciadas era muy difícil y ya adultas no era posible. Por lo tanto parecería que núcleos de células somáticas estaban irreversiblemente modificados.

John Gurdon (1933-hoy) continuó con los experimentos pero también tomó células epiteliales de piel de rana adulta, con un marcador natural (keratina específica), y los transfirió a huevos activados de *Xenopus*; estos avanzaban hasta la gastrulación pero allí detenían su desarrollo. Al hacer transferencia seriada se generaban renacuajos completos. Esto mostraba que las células somáticas si retenían su totipotencialidad (23). Junto con el investigador japonés Yamanaka S., quien desarrollo técnicas para estimular los núcleos de células somáticas a partir de la activación de ciertos genes que eran capaces de restablecer la totipotencialidad de dichas células, recibieron el premio Nóbel de 2012. (24)

En 1997 Ian Wilmut (25) anunció la clonación de una oveja de un núcleo somático, el primer vertebrado en ser clonado hasta la vida adulta. Para lograrlo utilizaron células de glándula mamaria las cuales cultivaron en un medio de cultivo que las mantenía en etapa G-0, y luego pusieron estas células junto a óvulos enucleados haciéndolos fusionar con corrientes eléctricas, que al mismo tiempo activaban el núcleo. Los embriones eran transferidos a úteros de ovejas preñadas. De 434 oocitos utilizados solamente uno sobrevivió, Dolly. Posteriormente se ha confirmado el experimento en otras especies (vacas, ratones).

En la última década del siglo 20 y en la primera del 21, la integración de la embriología clásica, la experimental, la genética y la biología molecular, han logrado el avance extraordinario de la biología del desarrollo, donde a través de la utilización de los conceptos y tecnologías de cada una de las disciplinas anotadas, se ha comenzado a desvelar los mecanismos mediante los cuales los genes, a través de las redes de señales moleculares, altamente complejas, regulan la formación y transformación de los embriones. Esto ha permitido el descubrimiento de los mecanismos moleculares que se pueden alterar durante el desarrollo, lo que nos acerca un poco más a la identificación de las causas de las malformaciones congénitas, y posiblemente al tratamiento y prevención de las mismas. (20,21)

Wilhelm Roux, en el siglo 19 llevó a cabo una propuesta para que la embriología clásica se integrara a la biología experimental, donde el trabajo experimental fuera el fundamento de la disciplina. Al mismo tiempo, premonitoriamente, indicó que la embriología debía estar integrada con la teoría genética y la evolución, lo cual él contemplaba como una posibilidad a corto plazo (12). Sin embargo, el devenir histórico no fue el que él previó. Para la primera mitad del siglo 20, la genética se había separado de los estudios con embriones, y los embriólogos tardarían más de cuatro décadas en retornar a la genética para intentar dilucidar los mecanismos del desarrollo. Sin embargo, para las últimas décadas de ese siglo, la investigación en embriología tomó impulso al adoptar los conceptos y la tecnología de la genética y la biología molecular, lo cual ha desembocado en

el extraordinario avance de la disciplina, que se manifiesta en el surgimiento de una avalancha de publicaciones especializadas y en la aparición de textos en los que se ha ido plasmando la integración de ambas disciplinas. Al mismo tiempo se ha comenzado a producir el acercamiento a la biología evolutiva, ya que los descubrimientos genéticos, tales como la homología de los genes Hox, los factores de transcripción y las vías de señalización, compartidas por un gran número de organismos, permiten postular mecanismos mediante los cuales la evolución puede producir los cambios que son consecuencia de la selección natural. Esto ha dado lugar al surgimiento de una nueva disciplina que intenta agrupar la teoría evolutiva, la biología del desarrollo y la genética, y que tentativamente han denominado *Evo-Devo* (9,19,26).

En conclusión, se ha revisado de forma muy general el proceso histórico mediante el cual la *Embriología*, fundada por Aristóteles en la Grecia clásica, devino en la disciplina que hoy se conoce bajo la denominación de *Biología del Desarrollo*. Se ha querido mostrar las dificultades que ha encontrado en su establecimiento como disciplina científica, tanto de carácter conceptual como tecnológico, pero que hoy parece estar convergiendo como núcleo central en la integración de la biología, ya que hacia ella parecen estar concurriendo las demás disciplinas, y parece se estuviera abriendo paso la aproximación con la teoría evolutiva, para que pase a ser la disciplina que nos permita hacer de la biología una ciencia integradora de la vida, como lo es la astrofísica en las ciencias que explican el universo.

Referencias bibliográficas

1. Gilbert S.F. 2010. *Developmental Biology*. Ninth Edition Sinauer Associates, Inc., Sunderland, Mass. USA.
2. Boyland M. *Aristotle: Biology*. *The Internet Encyclopedia of Philosophy*, ISSN 2161-0002, <http://www.iep.utm.edu/>, 2012.
3. De Felici M., Siracusa G. 2000. The rise of embryology in Italy: from the Renaissance to the early 20th century *Int. J. Dev. Biol.* 44: 515-521.
4. Lopata A. 2009. *History of the Egg in Embryology*. *J.Mamm.Ova res* 26:2-9.
5. Van Speybroeck L., de Waele D., van de Vijver G. 2002. Theories in Early Embryology. Close Connections between Epigenesis, preformationist, and Self-Organization. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 981:7-49.
6. Pinto-Correia C. *The Ovary of Eve (Egg and Sperm and Preformation)*. The University of Chicago Press.1997. Chicago.

7. Maienschein, Jane, "Epigenesis and Preformationism", *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Summer 2012 Edition), Edward N. Zalta (ed.), URL = <<http://plato.stanford.edu/archives/sum2012/entries/epigenesis/>>.
8. Van Speybroeck L., de Waele D., van de Vijver G. 2002. Theories in Early Embryology. *Ann. N.Y. Acad.Sci.* 981: 7-49.
9. Gilbert S.F. 2003. The Morphogenesis of evolutionary developmental biology. *Int.J.Dev.Biol.* 47:467-477.
10. Maienschein J. 1994. The Origins of Entwicklungsmechanik. En A Conceptual History of Modern Embryology. Editor Gilbert S.F. Baltimore – The John Hopkins University Press.
11. Allen G.E. 1969. T. H. Morgan and the Emergence of a New American Biology. *The Quarterly Review of Biology* 44:168-88.
12. Gilbert S.F. 1998 *Conceptual breakthroughs in developmental biology*. *J. Biosci.* 23(3):169-176.
13. De Robertis E.M. 2006. Spemann's organizer and self-regulation in amphibian embryos. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 7, 296-302.
14. Le Douarin N, Teillet M. 1974. Experimental analysis of the migration and differentiation of neuroblasts of the autonomic nervous system and of neuroectodermal mesenchymal derivatives using a biological cell marking technique. *Dev. Biol.* 41:162-184.
15. Watson JD, Crick FH. 1953. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171:737-738.
16. (Cohen S., Levi-Montalcini R. 1956. A nerve growth-stimulating factor isolated from snake venom. *PNAS* 42:571-74.).
17. Lewis E.B. 1978. A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. *Nature* 276:
18. Nüsslein-Volhard C., Wieschaus E. 1980. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature* 287:795-801.
19. Bagaña J. Garcia-Fernandez J. 2003. Evo-Devo: the Long and Winding Road. *Int.J.Dev.Biol.* 47:705-713.

20. Milestones Development. 2004. Nature Reviews (from: Nature, Nature Cell Biology, Nature Reviews Genetics, Nature Reviews Molecular Cell Biology, Nature Reviews Neuroscience). Supplement from Nature reviews.
 21. G.C. Schoenwolf. 2001. Cutting, pasting and painting: experimental embryology and neural development. Nature Reviews Neuroscience 2:763-771.
 22. Briggs R., King T.J. 1952. Transplantation of living nuclei from blastula cells into enucleated frogs' eggs. PNAS 38:455-63.
 23. Gurdon J.B. 1962. The Developmental Capacity of Nuclei taken from Intestinal Epithelium Cells of Feeding Tadpoles. J. Embryo, exp. Morph. 10:622-40.
 24. Takahashi K., Yamanaka S. 2006. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. Cell 126:663-676.
 25. Campbell K. H. S. , McWhir J. , Ritchie W. A., Wilmut I. 1996. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature* 380:64-66.
 26. Raff R.A. 2000. Evo-devo: the evolution of a new discipline. Nature Reviews Genetics 1:74-79.
-