

21
2 ej'



Universidad Nacional Autónoma de México

Escuela Nacional de Estudios Profesionales
"ZARAGOZA"

BASES EMBRIONARIAS CELULARES,
TISULARES Y QUIMICAS QUE INTER-
VIENEN EN EL DESARROLLO DE
CAVIDAD ORAL

T E S I S

Que para Obtener el Título de:

Cirujano Dentista

P r e s e n t a :

Hortensia Camacho Alfaro

Asesor:

DRA. ANGELINA DE SANTIAGO A.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

BASES EMBRIONARIAS CELULARES, TISULARES Y QUIMICAS
QUE INTERVIENEN EN EL DESARROLLO DE CAVIDAD
ORAL

I N D I C E

	No. DE PAG.
PROTOCOLO	1
CAPITULO I	
GENERALIDADES INTRODUCCION	10
A) FECUNDACION	10
B) SEGMENTACION	11
C) FORMACION DEL BLASTOCISTO	12
D) FORMACION DEL DISCO GERMINATIVO BILAMINAR	14
E) DISCO TRILAMINAR	16
BIBLIOGRAFIA	18
CAPITULO II	
INDUCCION EMBRIONARIA	19
A) DEFINICION DE INDUCCION	19
B) CARACTERISTICAS DE LA INDUCCION	20
C) SUBSTANCIAS INDUCTORAS ACTIVADORAS Y DESACTIVADORAS	26
D) INDUCCION PRIMARIA Y SECUNDARIA	37
E) INDUCCION DEL EMBRION JOVEN	38
BIBLIOGRAFIA	44

I N D I C E
(continuación)

No. DE PAG.

CAPITULO III

DESARROLLO Y DIFERENCIACION	46
A) CELULAS DIFERENCIADAS Y DESDIFERENCIADAS	46
B) FACTORES CITOPLASMATICOS	51
C) DIFERENCIACION DE LAS HOJAS GERMINATIVAS Y APARICION DE LA FORMA CORPORAL	55
D) DESARROLLO DEL FETO	60
BIBLIOGRAFIA	61

CAPITULO IV

CONTROL DE LA MULTIPLICACION CELULAR Y SU RELACION CON LA DIFERENCIACION	62
A) CHALONAS Y SU PAPEL EN LA DIFERENCIACION	62
B) SISTEMA NERVIOSOS CENTRAL	65
BIBLIOGRAFIA	75

CAPITULO V

IMPORTANCIA DE LA INDUCCION Y DIFERENCIACION CELULAR EN EL DESARROLLO DE CAVIDAD ORAL	
A) FACTORES QUE INDUCEN LA FORMACION EN CAVIDAD ORAL	76
B) FACTORES QUE MOTIVAN EL DESARROLLO DENTARIO	88
BIBLIOGRAFIA	96

I N D I C E
(continuación)

No. DE PAG.

CAPITULO VI

FACTORES QUE AFECTAN LA DIFERENCIACION EN LAS ETAPAS PRENATAL Y POSTNATAL	98
A) FACTORES EXTERNOS	99
B) FACTORES INTERNOS	114
BIBLIOGRAFIA	122
RESULTADOS	124
CONCLUSIONES	127
PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES	132
BIBLIOGRAFIA	136

PROTOCOLO DE TESIS

A) TITULO DEL PROYECTO

Bases embrionarias celulares, tisulares y químicas que intervienen en el desarrollo de Cavidad Oral.

B) AREA ESPECIFICA DEL PROYECTO

Biología Humana (Crecimiento y Desarrollo)

C) PERSONAS QUE PARTICIPAN (ASESOR Y ALUMNO)

Aesor: Dra. Angelina de Santiago

Aluma: Hortensia Camacho Alfaro

D) FUNDAMENTACION DEL TEMA

Este proyecto se fundamenta básicamente en la importancia que tiene la formación de un ser desde la fecundación hasta el momento en que nace.

Cómo es que sus células, órganos y sistemas se van formando a partir de una célula única o huevo, para dar características y funciones específicas a cada uno de esos componentes, para que en su conjunto forman un organismo especializado, es decir, un individuo independiente y capaz de formar o dar origen a un nuevo individuo semejante a él y heredarle ciertas características idénticas; al igual que le fueron heredadas a él.

Lo anterior es de suma importancia porque al conocer su formación y desarrollo, podremos saber en que fase del desarrollo se pueden presentar fallas o anomalías que motiven no se formen o no funcionen de acuerdo a su localización y especificidad o que factores intervienen o inducen que esté no llegue a su estado normal y de esta manera saber si se puede modificar o reparar las anomalías congénitas que se llegan a presentar y de que forma pueden repararse, para dar a la socie-

dad individuos capaces de subsistir dentro de ella, y con esto lograr una humanidad más homogénea evitando así enfrentamientos emocionales ya que sabemos que cualquier individuo que presenta una anomalía es rechazado o aislado según el grado de severidad de su problema, ocasionando desequilibrio psicológico y emocional no sólo para el individuo sino para el medio que lo rodea desde su familia hasta la sociedad entera.

Esto es de interés a todo nivel social porque los casos de anomalías no se dan en un solo estrato social, ya que se presentan en cualquier nivel socioeconómico de la población mundial y ninguna de esas clases sociales bajas o altas de un continente u otro está exenta de procrear un individuo con alteraciones, así como tampoco están preparadas para manejar una situación así, ya que por su falta de preparación cultural que no les permite superar un problema de esa índole o bien por su alta preparación que no les permite admitir que en su familia o clase social se presente este tipo de alteraciones, es por eso que a nivel mundial se están realizando, estudios del tipo de inducción, diferenciación y formación embrionaria y sus efectos. Al igual que las probabilidades de modificar o reparar estas anomalías que afectan a la población mundial.

Por lo anterior se hace necesaria la recopilación de éstos datos para que al conocer el Odontólogo las últimas innovaciones referentes al tema y su importancia en el desarrollo embrionario de cavidad oral. Ya que sabemos que hasta hace 10 años no se había tratado el tema y se desconocía que debido a fallas embrionarias se presentaban anomalías tales como que debido a la ausencia de crestas neurales nos ocasiona anomalías y falta de desarrollo de estructuras faciales, al igual que la deficiente inducción de ameloblastos y odontoblastos nos da como resultado una amelogenesis, por lo antes expuesto siento que es de gran interés para los Odontólogos conocer no sólo la existencia de las dife-

rentes anomalías congénitas en cavidad oral, sino también conocer el origen de estas y con estos conocimientos el Odontólogo este capacitado para dar un diagnóstico veraz en cuanto a la etiología de la alteración que se le presente y en su caso remitirlo al lugar específico para su tratamiento o bien establecer el tratamiento más adecuado y conveniente al paciente según sus necesidades y que llegue el momento en que gracias a los conocimientos de las bases embrionarias, la manera y probabilidades de modificación se pueda ejercer una Odontología Preventiva completa.

E) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Qué mecanismos y fenómenos básicos de diferenciación e inducción intra o extracelulares se tienen que realizar en un huevo fecundado para que se origine un individuo completo e independiente de la madre al nacimiento?

F) OBJETIVOS

- Explicar las etapas de la diferenciación celular
- Qué factores citoplasmáticos son los que afectan la expresión genética en la diferenciación.
- Apreciar los mecanismos y efectos de la desdiferenciación y su importancia
- Definir que es la inducción
- Conocer los tipos de sustancias inductoras
- Diferenciar las hormonas activadoras y desactivadores que intervienen en la inducción embrionaria
- Distinguir los elementos tisulares que intervienen en la diferenciación
- Conocer las características de la inducción
- Distinguir entre inducción la. e Inducción secundaria en cavidad Oral.

G) HIPOTESIS

Para que un huevo o cigoto fertilizado nos de un producto sano y con características propias es necesario que pase por diferentes etapas de diferenciación y especialización; para que esto se lleve a cabo es necesario que intervengan mecanismos como sustancias químicas de diferentes tipos quienes nos daran una inducción y crearan una armonía en los elementos celulares y tisulares para originarnos un individuo completo e independiente a la madre al nacimiento.

H) MATERIAL Y METODOS

Material

Recursos Humanos:

Doctores Integrantes.- Asesor: Dra. Angelina de Santiago

Alumno: Hortensia Camacho Alfaro

Recursos Materiales:

Libros de texto más recientes a la fecha y de diferentes autores y editoriales referentes al tema

Revistas de 1978 a la fecha

A.D.M.

Investigación Científica

Journal of Embriology and Experimentar Morphology

Anatomy and Embriology

Bibliography of Reproducción

Máquina de escribir

Papel carta original y tarjetas

Recursos Financieros:

Traducciones	\$ 5,000.00
Fotocopias	5,000.00
Mecanografía	9,000.00
Impresión y encuadernación	35,000.00
Servicio de Secobf	<u>6,000.00</u>
	60,000.00

Recursos de tiempo:

5 meses aproximadamente

METODO

Criterios de selección del material a utilizar:

Se recopilará primeramente datos de libros en sus ediciones más recientes a la fecha para tener una base ya que la información básica y panorámica general del tema se encuentra en estos, posteriormente me dirigiré a consultar libros en inglés que aún no han sido traducidos al español para --continuar con la selección del material que me ayudara a darle cuerpo al --esbozo del tema ya que sabemos que en lo que se traduce un libro se lleva un tiempo aproximado de tres a cinco años y se nos espanta esta valiosa --información. Después me dedicaré a traducir artículos de revistas de 1978 a 1983 para obtener la información más actualizada del tema, ya que los --artículos más recientes de investigación son publicados en estas, por último hare una recopilación de datos de los documentos de investigación hechas en México para lograr un enfoque y comparación de los datos obtenidos en México y en otros países, y así saber en que grado de avance esta México en investigaciones de este tema.

Organización:

CAPITULO I

Generalidades Introducción

- a) Fecundación
- b) Segmentación
- c) Formación del blastocito
- d) Formación del disco germinativo bilaminar
- e) Formación del disco germinativo trilaminar

Bibliografía

Dr. Jan Langman.- Embriología Médica.- Editorial Interamericana, 2a. - Edición 1975.

Keith L Moore. *Embriología Clínica.*- Editorial Interamericana.- 3a. Edición 1978.

Taure Gomez, Manuel.- *Embriología Humana.*- Editorial Panamericana.- 2a. - Edición 1975.

CAPITULO II

Inducción Embrionaria

- a) *Definición de Inducción*
- b) *Características de Inducción*
- c) *Sustancias inductoras activadoras y desactivadoras*
 - *Enzimas*
 - *Hormonas*
- d) *Inducción 1a. y 2a.*
- e) *Inducción del embrión joven*
- f) *Inducción placa y tubo neural*

Bibliografía

Biology of Developing Systems. Philips Grand. University of Oregon, -- Holt. Rinehart and Winston. 1973

Introduction To Embryonic Development.- Steven B. Oppenheimer.- California State University Northridge 1964

Ham Artur.- *Tratado de Histología.* Editorial Interamericana.- 5a. edición 1978

Kimbal.- *Biología Celular.*- Editorial Fondo Educativo Interamericano.- 2a. Edición 1975

CAPITULO III

Desarrollo y Diferenciación

- a) *Células diferenciadas y dediferenciadas*
- b) *Factores citoplasmáticos*
- c) *Diferenciación de las hojas germinativas y aparición de la forma corporal*
- d) *Desarrollo del feto.*

Bibliografía

Gray's Anatomy.- Peter L. Williams.- Professor of Anatomy Any's Hospital Medical School, University of London.- 35 th Edición.- Edited by.- Roger Warwick B. Sc. Ph. D. M.D. Longman 1973.

Crecimiento y Desarrollo del Niño. - Michell Ross G. - Editorial Interamericana 2a. Edición. 1974

Embriología Médica. - Dr. Jan Langman. - Editorial Interamericana. - 2a. Edición 1975.

CAPITULO IV

Control de la Multiplicación celular y su Relación con la Diferenciación

- a) *Chalonas y su papel en la diferenciación*
- b) *Sistema esquelético y Osificación*
- c) *Sistema muscular*
- d) *Sistema cardiovascular*
- e) *Sistema Nervioso Central*
- f) *Tubo digestivo y sus derivados*

Bibliografía

Dr. Jan Langman. - *Embriología Médica.* - Editorial Interamericana, 2a. Edición 1975.

Keith L. Moore *Embriología Clínica.* - Editorial Interamericana. - 3a. Edición 1978

Gray's Anatomy. - Peter L. Williams. Professor fo Anatomy Anys Hospital Medical School, University of Londo. - 35 th Edición. - Edited by. - Roger Warwick B.Sc. Ph. D.M.D Longman 1973

E.Orts. Llorca and. J. M. Domenach Mateu. - Testoyron is a potent inducer of chick blastoderm. - Departamento de Anatomia Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid, and Departamento de Anatomia, Facultad de Medicina de Barcelona. bellaterra. Sudin. *Journal of Human Evolution* Vol 7 - 1978

CAPITULO V

Importancia de la inducción y diferenciación celular en el desarrollo de Cavidad Oral

- a) *Factores que inducen la formación de C.O.*
 - *Paladar duro*
 - *Paladar blando*
 - *Lengua*
 - *Ensia*
 - *Labios*
- b) *Factores que motivan el desarrollo dentario*

Bibliografía

Orban, Balint y Josept.- *Histología y Embriología Bucales*.- Editorial Joun-
uer 1978

Dr. D. Vincent Provenza.- *Histología y Embricología Odontológicas*.- Editorial
Interamericana 1975.

Robertis Eduardo.- *Biología Celular*.- Editorial Ateneo.- 2a. Edición 1976

CAPITULO VI

*Factores que afectan la direrenciación en
las etapas prenatal y posnatal*

a) Factores externos

- Rx
- Rayos Ultravioleta
- Virus
- Medicamentos

b) Factores internos

- Hormonas
- Enzimas

Bibliografía

Biology of Fepveloping. Systems.- Philip Grand.- University of Oregon.-
Holt. Rinehart and Winston 1973

Ham Artur.- *Tratado de Histología*.- Editorial Interamericana.- 5a. ---
Edición 1978.

Kimbal.- *Biología Celular*.- Editorial Fondo Educativo Interamericano.-
2a. Edición 1975.

Se analizard en base a la fecha de la investigación, a la relación que exis-
ta entre una información y otra; en cuanto a la secuencia de datos y el --
grado de importancia de la información que se iran intercalando para formar
las diferentes secciones y captulos de la presente tesis.

CONCLUSIONES

PROPUESTAS

C R O N O G R A M A

<i>ACTIVIDADES</i>	<i>TIEMPO</i>
<i>Elaboración y Registro del Protocolo</i>	<i>2 meses</i>
<i>Recopilación de datos</i>	<i>3 meses</i>
<i>Selección de datos</i>	<i>1 mes</i>
<i>Rectificación de Datos</i>	<i>1 mes</i>
<i>Organización por Capítulos</i>	<i>2 meses</i>
<i>Mecanografía</i>	<i>1 mes</i>
<i>Revisión del asesor</i>	<i>1 mes</i>
<i>Revisión de la coordinación</i>	<i>1 mes</i>
<i>Presentación de Tesis</i>	

CAPITULO I

GENERALIDADES INTRODUCCION

CAPITULO I

GENERALIDADES INTRODUCCION

A) FECUNDACION

Quizás no haya ningún fenómeno en el campo de la Biología que se relacione con tantas cuestiones fundamentales como la unión de las células germinativas en el acto de la fecundación. En este supremo acontecimiento, todos los hilos del tejido de dos vidas se reúnen en un nudo, a partir del cual convergen nuevamente y vuelven a tejerse en una nueva vida.

"Los elementos que se únen son simplemente células, cada una de las cuales se halla cerca de la muerte, pero por medio de su unión persisten y se forma un nuevo individuo que constituye un eslabón en la eterna procesión de la vida "

La fecundación es el fenómeno por el cual se fusionan los gametos femenino y masculino, ocurre en la región de la ampolla de

* Lillie F.R. 1919.- Problems of Fertilization Univ. Chicago Press; XII, and 278 pp.

la Trompa uterina, se sugiere que en algunos mamíferos el oocito y los espermatozoos se atraen mutuamente por influencias químicas, pero no hay pruebas fieles al respecto; porque estudios in vitro comprueban que los espermatozoos humanos, aunque se muevan cerca del oocito, pueden pasar a su lado sin que ocurra atracción.

Al ser depositados en el aparato genital femenino, los espermatozoos, son incapaces de fecundar óvulos. Suele experimentar un cambio llamado capacitación durante el cual se elimina algo del revestimiento protector de la cabeza. Además, ocurre una reacción del acrosoma y se torna visible en la pared del acrosoma pequeñas perforaciones; ello permite que escapen enzimas del acrosoma del tipo de hialuronidasas y proteinasas las cuales son necesarias para atravesar las barreras de protección del oocito y así penetrar:

- La corona radiante
- La zona pelúcida
- La membrana celular

Y se lleve a cabo la fecundación propiamente dicha.

B) SEGMENTACION

La fecundación produce en el óvulo una serie de divisiones mitóticas que se suceden rápidamente, la forma en que suceden las divisiones de segmentación varía en cada especie en correlación con la cantidad de vitelo almacenado en el óvulo como material alimenticio para su crecimiento.

En los óvulos de todos los mamíferos superiores la cantidad de material alimenticio almacenado es sumamente reducida en rela---

ción con el hecho de que el embrión desde un período inicial de su desarrollo dispone de la circulación uterina de la madre para su nutrición.

En resumen se puede decir que la segmentación es un proceso de aumento en el número de células por medio de repetidas divisiones celulares que se lleva a cabo después de aproximadamente 8 a 30 horas de la fecundación y que éstas divisiones mitóticas forman células más pequeñas llamadas blastómeros adquiriendo la forma de una mórula. Y esta se lleva a cabo durante el camino que recorre el huevo o cigoto de la trompa al útero.

Una vez formada la mórula se dice que ha terminado la etapa de segmentación 71 1/2 horas aproximadamente.

C) FORMACION DEL BLASTOCISTO

En el momento en que la mórula entra en la Cavidad uterina la zona pelúcida se hace permeable y entra líquido a los espacios intercelulares, poco a poco los espacios intercelulares confluyen y se forma una cavidad llamada el blastocelo.

En esta fase podemos diferenciar dos tipos de células por localización, unas células externas o masa celular externa que nos originan el trofoblasto y cubren el embrión y otras internas o masa celular interna que originaron el embrión y recibe el nombre de embrioblasto.

La fijación del blastocisto a la mucosa uterina ocurre entre 5 1/2 a 6 días después de la ovulación y la nidación o implantación sucede a los 9 días después de la ovulación y es-

to se debe a que las células trofoblásticas sobre el polo del embrioblasto comienza a introducirse entre las células epiteliales de la mucosa uterina, estas penetraciones se dan gracias al inductor químico proporcionado por las enzimas proteolíticas producidas por el trofoblasto.

La mórula pasa a blastocito mediante procesos de segregación, diferenciación, reagrupación y especialización que ahora --- empiezan a hacer su aparición.

NATURALEZA DE LA GASTRULACION.- En el transcurso de la segmentación se pasa desde la primera fase de multiplicación celular (segmentación y blastulación) a la segunda fase que es la ordenación o desplazamiento celular conocido como fenómeno de gastrulación.

La gastrulación se debe al principio del crecimiento desigual; pues si todas las células blastulares se multiplicasen uniformemente el resultado final sería una esfera. Debido al rápido crecimiento del polo vegetativo, queda englobado e invaginado el embrioblasto polo animal y se pierde la forma esférica.

El principio de las invaginaciones y de las evaginaciones es consecuencia del anterior crecimiento por cuanto las porciones que crecen más rápidamente buscan expansión, formándose - salientes y entrantes.

Como resultado tenemos que la gastrulación es el proceso que sigue a la blastulación, caracterizado por un movimiento celular dirigido a formar las tres hojas blastodérmicas que son:

- a) Ectodermo
- b) Endodermo
- c) Mesodermo

En esta fase se lleva a cabo el proceso de ordenación celular.

D) FORMACION DEL DISCO GERMINATIVO BILAMINAR

En el octavo día que es cuando el blastocito esta parcialmente incluido en el estroma endometrial, este estroma adyacente al sito de nidación es edematoso y muy vascularizado y las -- glándulas tortuosas y voluminosas secretan glucógeno y moco - (en gran abundancia) se lleva a cabo la diferenciación del trofoblasto en citotrofoblasto que consiste en una capa interna de células mononucleadas y el sincitiotrofoblasto o sincitio que es una zona externa multinuclear sin límites celulares netos.

Por lo general se ha observado actividad mitótica en el citotrofoblasto, al contrario que en el sincitiotrofoblasto en -- donde nunca se ha observado actividad mitótica, sin embargo - este último aumenta considerablemente de tamaño, por lo que - se piensa que las células se dividen en el citotrofoblasto -- y emigran hacia el sincitiotrofoblasto donde pierden su membrana celular o bien no terminan la etapa final de la telofase.

Por otra parte las células del embrioblasto proceden a formar el llamado disco germinativo bilaminar constituido por las capas ectodérmicas y endodérmicas; la capa embrionaria ectodérmica por diferenciación se han convertido en células cúbicas altas y las células que formaran la capa germinativa endodérmica son cúbicas pequeñas. Estas células forman un disco plano y en conjunto se les llama disco germinativo bilaminar.

Las células que van a formar la capa ectodérmica en etapa inicial estan firmemente unidas al citotrofoblasto, pero confor-

me avanza el desarrollo se observa que aparecen entre éstas - unas pequeñas hendiduras que se fusionan posteriormente para darnos la cavidad amniótica, a lo largo de esta cavidad se observan células voluminosas y aplanadas que se cree provienen del trofoblasto y son llamadas amnioblastos, éstos se continúan con el ectodermo para formar el revestimiento de la cavidad amniótica.

El trofoblasto pasa en este momento por el período lacunar -- porque en su porción de sincitio empiezan a aparecer vacuolas aisladas que al fusionarse forman una laguna extensa.

Por otra parte y simultáneamente se separan las células aplanadas de la superficie interna de citotrofoblasto y forman -- una membrana de Heuser que a la vez se continua con los bordes de la capa de endodermo y forman ambas la capa de revestimiento de la cavidad exocelómica o saco vitelino primario.

Las células sincitiales se introducen más profundamente en el estroma y causan erosión del revestimiento endotelial de los capilares maternos que están congestionados y dilatados. Se considera que el sincitio elabora una substancia que tiene la facultad de dilatar los vasos sanguíneos.

Estos capilares congestionados voluminosos se llaman sinusoides; el sincitio se torna contínuo con las células endoteliales de los vasos maternos y llega sangre materna al sistema lacunar. Las células del endometrio presentan abundantes lípidos extravasados, a estos cambios que se suceden son llamados reacción recidual.

La diferenciación del trofoblasto no se circunscribe a la porción sincitial sino también afecta el citotrofoblasto. En la superficie interna de esta capa siguen separándose células, y

de esta manera se forma un tejido laxo y delicado, llamado mesodermo extraembrionario que ocupa espacio limitado hacia -- adentro por el amnios y el saco vitelino primitivo. En breve, aparecen cavidades extensas en el mesodermo extraembrionario, que al fusionarse originan un nuevo espacio, llamado celoma - extraembrionario; esta cavidad rodea al saco vitelino primitivo y a la cavidad amniótica excepto donde este mesodermo extraembrionario envuelve la conexión entre el disco germinativo y el trofoblasto.

El mesodermo extraembrionario que reviste el citotrofoblasto y al amnios se llama hoja somatopleural del mesodermo extraembrionario; el que cubre el saco vitelino recibe el nombre de hoja esplacnopleural del mesodermo extraembrionario.

Para formar el tronco de las vellosidades primitivas las células del citotrofoblasto proliferan localmente y se introducen en el sincitio y van formando columnas celulares revestidas - de sincitio.

La capa de células epiteliales que cubre el interior de la -- membrana de Heuser sigue proliferando y éstas nuevas células van revistiendo una nueva cavidad llamada saco vitelino - secundario o definitivo este es de mucho menor tamaño que el saco vitelino primario.

E) DISCO TRILAMINAR

Para la formación del disco trilaminar, aparece una línea en grosada de células sobre el epiblasto (ectodermo) embrionario llamado línea primitiva, en el extremo cefálico esta se engrosa como un botón y forma el nudo primitivo de Hensen y fosita primitiva.

De la fosita primitiva hasta la lámina procordal hay una prolongación de células a la que se llama prolongación cefálica o notocordal, a partir de esta fosita primitiva se forma un conducto llamado conducto neuroentérico que por un tiempo va a comunicar el saco vitelino con la cavidad amniótica.

La línea primitiva va desapareciendo después de la cuarta semana experimentando regresión dada por el crecimiento de la notocorda hacia la región caudal, desapareciendo por completo.

La diferenciación en las capas germinativas no se dan al mismo tiempo ya que la porción cefálica es la primera en experimentar diferenciación y posteriormente la porción caudal.

BIBLIOGRAFIA

CAPITULO I

Dr. JAN LANGMAN.- Embriología Médica.- Editorial Interamericana
2a. Edición 1975

Keint L. Moore.- Embriología Clínica.- Editorial Interamericana
3a. Edición 1978

Taure Gómez, Manuel.- Embriología Humana.- Editorial Panamericana.-
2a. Edición 1975

Lillie F.R. 1919.- Problems of Fertilization.- Univ. Chicago
Press.- XII, and 278 pp.

CAPITULO II

INDUCCION EMBRIONARIA

CAPITULO II

INDUCCION EMBRIONARIA

A) DEFINICION DE INDUCCION

En el lenguaje científico, esta palabra se usa para denominar un fenómeno por el cual se produce un efecto, es decir, es considerado como la causa responsable de ese efecto y puede ser dado por una influencia externa o interna.

Si se produce diferenciación de las células en cierta medida a causa de algún factor en el medio inmediato, se dice que la diferenciación resulta de una inducción; esto es, porque el microambiente externo de las células tienen efecto que, mediados a través del citoplasma o por el mismo microambiente nos originan diferentes expresiones de genes en algunas células - y que son capaces de responder a estos factores inductores.

Se supone que las influencias inductoras actúan activando los diferentes genes que rigen la síntesis de las proteínas especiales producidas en líneas especializadas de células y que -

este hecho las caracterizará posteriormente.

B) CARACTERISTICAS DE LA INDUCCION

Al buscar los diferentes agentes susceptibles de causar diferenciación, debemos considerar los factores ambientales internos o externos que pudieran modificar la expresión de genes -- dentro de la célula de modo que entre en la etapa de diferenciación morfológica.

Spemann, Mongold (1924) Driesch y otros, trabajando en anfibios han observado que si se toma una porción del labio dorsal del blastóporo de una gástrula y se inserta en otra blástula o gástrula joven de rana ó de otros animales, las células vecinas al injerto en el nuevo huésped, forman o tienden a formar los tejidos de un nuevo embrión, prescindiendo de sus correspondientes destinos, es decir que la gástrula injertada, además de su foco propio, adquiere otro impropio en el punto de injerto; por ejemplo la ausencia de la región dorsal blastopórica de un embrión impide su desarrollo normal. La influencia formativa ejercida por las células blastopóricas sobre sus vecinas se llama inducción.

En los vertebrados se han observado fenómenos semejantes aunque de modo más imperfecto (reptiles y aves). Se ha comprobado que la línea primitiva y la fosita de Hensen (ver capítulo I) tienen capacidad para originar un nuevo individuo, o sea -- que las células de estas formaciones de la gástrula conservan potencia total como los primeros blastómeros y que en cambio -- las demás células carecen de ella. Con esto se llega a la conclusión de que toda gástrula está por lo tanto determinada, excepto a nivel de la línea primitiva en que existe potencial de diferenciación.

En etapa inicial existe facilidad de adaptación de un grupo celular para originar los elementos o derivados de la hoja embrionaria a la que hemos transplantado las células, pero posteriormente al terminar la gastrulación en el momento en que se ha formado la tercera hoja embrionaria, el destino de cada célula queda ya claramente determinada existiendo derivados ectodérmicos, endodérmicos y mesodérmicos entre los que hay relación de todo tipo durante toda la vida del individuo y menos facilidad de adaptación celular.

Una vez que la diferenciación ha comenzado, no es fácil observar la adaptación citada. Por ejemplo injertando epidermis en mucosa pueden las células sobrevivir pero no se desarrollan o modifican como mucosa sino como arreglo a su propio destino -- epidérmico. Ello explica la etiología de los llamados quistes dermoídes, en los que a veces hay pelos, dientes en ovarios o bien otros órganos debido a desplazamiento de células de una hoja a territorios de otra cuando ya ha terminado su diferenciación; pero si aún no ha concluido esta se adapta al tejido en el que se implantan.

La gástrula estará por lo tanto caracterizada por la aparición de la determinación en las zonas correspondientes y la presencia en ellas de porciones con potencia total. Estas porciones son como se ha mencionado la línea primitiva y el labio dorsal del blastoporo.

Debido a la capacidad que tienen estos de determinar el destino de las porciones con las que están en contacto. Spemann -- les denomina organizadores*primarios por que aparentemente son los primeros de estos mecanismos que funcionan en el desarrollo.

* Los experimentos de Spemann y el concepto del "organizador" emergió en los años 20 y 30.

Otras investigaciones (Spemann, Mangold y Bautzman) sobre el organizador primario han puesto de manifiesto que en los vertebrados pueden considerarse dos organizadores, un organizador de la cabeza que está compuesto por las células de la región cefálica que primero se invaginan y un organizador del tronco que está constituido por el mesodermo cordal posteriormente invaginado.

No obstante Dalco cree que la diferencia entre los dos centros organizadores de la cabeza y tronco es más bien cuantitativo que cualitativo. Todas estas experiencias efectuadas por primera vez sobre los anfibios han sido llevadas a cabo también en otros animales e incluso en mamíferos.

En conclusión vemos pues que la gastrulación se caracteriza -- por la formación de tres hojas blastodérmicas y la aparición de un organizador primario que tiene actividad inductora sobre otras células.

Las invaginaciones experimentales realizadas después de 1924 - en que Spemann y Mangold demostraron por primera vez la actividad organizadora de la región blastopórica han probado que --- existen procesos de inducción en muchos otros estados y actualmente se cree además que organizadores secundarios y terciarios que participan en la iniciación y control de muchos si es que no de todos, los procesos de la histogénesis y organogénesis. Los organizadores, sin embargo, no conservan su poder inductor más que durante un cierto período de tiempo, durante el cual se dice que las células por ello influenciadas tienen capacidad para reaccionar a la influencia organizadora.

Si tomamos una parte de las hojas blastodérmicas y la sembramos en otra región es evidente que, puesto que sus células ya están especializadas, es decir, tienen una potencia real, no podrán -

inducir la formación de un nuevo embrión y el resultado que se obtenga será más reducido.

Si tomamos trozos de ectodermo y los injertamos en el sitio correspondiente a la placa nerviosa, se observará que se transforman en tejido nervioso, ello indica que aún cuando exista diferenciación, ésta es, sin embargo, lo bastante amplia para que puedan ser originados diferentes derivados de esas hojas blastodérmicas. Por ello aquél ectodermo origina tejido nervioso que es un derivado de esa hoja germinal. Por ejemplo -- trozos de tejido nervioso (de los tritones pigmentados, injertados en el aparato respiratorio de un tritón albino se transforma un epitelio branquial, pero pigmentado).

NATURALEZA DE LA SUBSTANCIA INDUCTORA.- Acerca de ello y del por qué se realiza la inducción se han hecho muchos estudios - pero aún no se ha llegado a una conclusión definitiva. Se ha comprobado que sustancias químicas como el ácido oleico sintético actúan como inductor del tejido nervioso. Mediante la -- trituración de las células del organizador primario, Spemann - obtuvo una sustancia que tenía propiedades inductora y que - sometida a la coacción conservaba todavía su actividad inducto ra.

Los trabajos de Needhan (1942) parecen indicar que la actividad se debe a una sustancia química de naturaleza esteroide y de tipo hormonal. Es particularmente interesante el hecho de que el organizador primario o alguno de los secundarios contienen - sustancias específicas.

Por ejemplo por que el blastóporo de un embrión de pollo puede inducir a la formación de un eje embrionario secundario si se - inserta en la blástula de un anfibio.

Probablemente uno de los sistemas de inducción más complejos - sean las interacciones entre el mesodermo cordal y el neuroectodermo suprayacente.

Hasta ahora se había visto que solo el blastóporo dorsal podría inducir, pero los tejidos de embriones en estado avanzado también poseen potencialidades inductivas. Por ejemplo, los fragmentos de placa o tubo neural, al ser implantados en la cavidad del blastocele de una gástrula temprana tiende a inducir tejido neural en la misma proporción que el blastóporo dorsal. Las regiones anteriores de la placa poseen tendencia arquencia fálica mientras que las porciones posteriores de la placa tienden a ejercer mayor proporción de inducciones del tronco y la región caudal. Las propiedades inductivas regionales del mesodermo cordal subyacente se transfieren de alguna manera al neuroectodermo suprayacente.

Los tejidos adultos, probados presentan fuertes capacidades inductivas con éstas características:

1. La señal inductora no es específica
2. Se desencadena alguna tendencia intrínseca de neurulación - en el ectodermo por una variedad de sustancias.
3. Todos los tejidos adultos conservan la misma señal inductora que tiene el mesodermo cordal.

Algunos investigadores propusieron que los inductores actúan - liberando al verdadero "evocador" preexistente en el ectodermo. Esto explica la falta de especificidad inductora y señala al tejido responsivo como la clave de la inducción, la respuesta ectodérmica esta genéticamente programada y no guarda relación con el estímulo inductor.

* Waddington, Needham y Brachet, (1936)

La especificidad de inducción parece cambiar con la edad del tejido inductor y su estado fisiológico.

En vista de que una amplia variedad de tejidos embrionarios y adultos poseen capacidades inductoras nos preguntamos si esta es una propiedad de las células vivas.

En el estudio de la inducción se demostró que un tejido organizador muerto puede inducir tan bien como un trasplante vivo.

Al probar con extractos y fracciones subcelulares de tejidos - embrionarios y adultos, estos demostraron tener una amplia gama de potencialidades inductoras al agregarse estos elementos celulares a las células intactas sugiriendo que el inductor es una sustancia química que pasa del inductor al ectodermo responsable.

Se han propuesto dos hipótesis del mecanismo de interacción entre el inductor y los tejidos responsivos: el modelo de difusión celular y el modelo de contacto celular.

El modelo de difusión plantea el pasaje de sustancias inductoras a través de espacios intercelulares del inductor al ectodermo responsable. Esto sugiere que la señal inductora inicial no requiere de contactos citoplásmicos; que es suficiente con la difusión ya que no se observó contacto celular en estadios posteriores de la inducción durante la regionalización de la placa neural.

En cambio el modelo de contacto celular requiere de un contacto estrecho de membranas y se inducen en las superficies de las membranas de células ectodérmicas nuevas configuraciones - moleculares, los que a su vez desencadenan los fenómenos de diferenciación en el citoplasma subyacente. De acuerdo con este modelo, no se requiere ninguna transferencia química mientras

interactúen las superficies celulares

Aparentemente las interacciones inductoras regionales requieren de un contacto celular más íntimo que en el desencadenamiento primario que determina al tejido neural

Quizá, tanto la difusión como el contacto celular están involucrados en la inducción primaria en vivo. Los tejidos interactuantes pueden intercambiar moléculas a través de un espacio extracelular ocupado por matriz (de 100 a 200 Å).

El contacto con la matriz extracelular podría desempeñar un papel importante en la organización del proceso

Además, las moléculas pueden ser intercambiadas a través de puntos de contactos (zonulas adherentes) entre el inductor y los tejidos responsables, en donde quiera que se ponga en contacto.

C) SUBSTANCIAS INDUCTORAS ACTIVADORAS Y DESACTIVADORAS

SUBSTANCIAS ACTIVADORAS.- Por más de 30 años se adjudicó a -- una y otra clase de sustancias el papel del organizador natural. En Inglaterra se enfocó a lípidos y esteroides, los extractos de neurulas anfibias presentaba un elevado potencial inductor además, muchos esteroides podían inducir estructuras neurales secundarias. El grupo de Spemann reportaba que los ácidos orgánicos como el ácido oléico, aún el ADN podían inducir, de acuerdo con sus resultados, aun el pH bajo era inductor.

Bath y Graf, demostraron que las nucleoproteínas promovían -- fuertes inducciones y Brachet reportó que el ácido nucleico, particularmente ARN y proteínas eran el inductor natural.

Se concluyó que los tejidos inductores liberan diferentes -- substancias hacia el medio durante su crecimiento, aquéllas - liberaciones más tempranas tienen tendencias neuro-inductoras, mientras que los tardíos inducen mesodermo.

Aunque no se han determinado las naturalezas químicas de los inductores naturales parecen estar presente en el embrión dos factores inductores, un factor neurulizante y un factor mesodermolizante.

Las substancias neurulizantes, de naturaleza ribonucleoproteíca inducen una gran proporción de estructuras arquiencefálicas, las proteínas mostraron proporcionalmente más inducciones retroencefálicas y espinocaudales 1/2 0 mesodermolizantes.

El factor neuralizante se distribuye equitativamente a lo largo del eje cefalocaudal en toda la hoja, con su concentración máxima en la línea media dorsal. El factor mesodermolizante, ausente en la región anterior, se distribuye como un gradiente que inicia en el área mesencefálica y aumenta en dirección caudal. Donde se superponen los factores neuralizantes y mesodermolizantes, (de donde se toma el nombre de mesectodermo al mesodermo de la cabeza) estas estructuras inducen a la formación mesencefálica y romboencefálicas. La hipótesis de NEW--KOOP de activación-transformación enfatiza los aspectos temporales de la inducción.

Todo el ectodermo va diferenciándose hacia un nivel específico de especialización cefálica conforme sus factores intrínsecos neurales son activados, el ectodermo activado se regionaliza por un acción inductora secundaria llamada "transformación". Después se extiende una señal inductora espinocaudal graduada a partir del mesodermo a lo largo del ectodermo ya activado; es una activación generalizada a través del ectodermo presuntamente neural por factores inespecíficos derivados del mesodermo.

Es determinante su posición y el tiempo en que reciben la onda de activación-transformación en la inducción.

Las ondas de activación y transformación pueden ser revertidas; la una no necesariamente es una precondition para la otra.

Podría ser dos moléculas de diferente tamaño; o con distintos índices de difusión o tiempos de liberación.

Los factores neuralizantes podrían ser los primeros en difundirse hasta el tejido reactivo e inducir estructuras arquitectónicas fállicas. La capacidad de respuesta del ectodermo a cada estímulo inductor también cambia. Por ejemplo la capacidad neural podría perderse primero, mientras que la capacidad de respuesta a los factores mesodermolizantes podrían persistir por períodos más prolongados.

Parecen estar involucradas dos señales difundibles, ya sea separadas en tiempo u operando simultáneamente pero difundiendo a índices diferentes sobre los tejidos. Estos difieren del programa de desarrollo de una región del ectodermo cambiando las propiedades celulares como son la activación mitótica, adhesividad, movilidad y forma.

La forma en que estos eventos celulares se traducen y que va desde el enrollamiento de una hoja bi-dimensional a un tubo, aún persiste como un problema de la embriogénesis.

Weiss propuso que la superficie celular de la célula inductora organiza una disposición específica de moléculas superficiales dentro del ectodermo responsivo, por medio de cambios en la permeabilidad celular que desencadena una secuencia de eventos dentro del ectodermo que llevan a la determinación neural.

Los cambios en la configuración superficial (distribución de receptores o sitios de reconocimiento) podrían desencadenar una serie de eventos determinantes en el ectodermo. Tales fenómenos inductores mediados por la superficie nos recuerda a una de las interacciones de contacto en la diferenciación.

Las interacciones inductoras iniciales podrían inculcar cambios en la permeabilidad de las membranas del ectodermo neural esto podría facilitar el flujo de iones. De hecho, los patrones de inducción se ven afectados por el medio iónico. El ectodermo competente se diferencia en tejido neural cuando se altera el pH o cuando se añaden sales de amoníaco al medio, todos involucran a la permeabilidad de membrana.

Ciertos iones, como el litio, tienen efectos variables dependiendo de la concentración, en su presencia el mesodermo corporal y el endodermo no se invaginan, sino que se extienden externamente, formando una exogástrula. El ectodermo privado de sus tejidos inductores normales, no se diferencia en un tubo neural.

La acción inductora de blastóporo dorsal también se inhibe por exposición a los iones de litio.

El litio parece tener un efecto secuencial a la mayor concentración se diferencian primero células nerviosas y después células pigmentarias.

Sabemos que el litio se combina con proteínas y altera la función enzimática, quizá al cambiar la configuración de las proteínas.

El litio también reemplaza al sodio en las membranas nerviosas durante la transmisión del impulso, sugiriendo que el litio podría, durante la inducción, ejercer su efecto sobre la membra-

na celular.

Aparentemente el Na y el Litio interactúan al penetrar la membrana plasmática ya que la captación de sodio se aumenta en -- presencia de litio.

El litio podría hacer a la superficie celular más permeable al sodio, tanto el sodio como el litio estimulan inducciones neurales, pero el sodio es menos efectivo solo.

Otros iones también son activos como el potasio y el sodio que inducen células mucosas y nerviosas.

Pero a una concentración reducida de sodio no se diferencian - células nerviosas, pero si desarrollan normalmente mesenquima y músculo.

Las proteínas y las nucleoproteínas como inductores del tejido adulto podrían actuar cambiando la permeabilidad a los iones - de sodio.

Los sistemas enzimáticos asignados a la superficie celular participan y regulan el metabolismo intracelular. Un ejemplo de este tipo de sistema es la enzima adenilciclase que regula los niveles intracelulares de AMP cíclico. Sabemos que el AMP cíclico afecta a la permeabilidad celular se altera al flujo de cationes mediante cambios en los niveles de AMP cíclico en el interior de la célula. Muchos iones a su vez regulan la actividad de la adenilciclase.

Este tipo de interacciones mutuas podrían afectar la división celular y el movimiento morfogénico. El ion de litio es -- un buen ejemplo ya que tiene numerosos efectos morfogénicos.

Inhibe a la actividad de la adenilciclase en el tejido nervioso en el cual a su vez disminuye su inducción nerviosa, particularmente en las terminaciones sinápticas. El contacto entre células en las diferentes hojas de tejido ó las interacciones entre superficie celulares y las matrices glicoproteínicas que las rodean podrían también modificar la actividad enzimática en la superficie celular. Esto podría traducirse en fluctuaciones intracelulares de los nucleótidos cíclicos o en el flujo de iones entre varios compartimientos celulares. Aun la especificidad de las respuestas de las células y la sensibilidad a los diferentes inductores podrían residir en receptores de membrana específicos que reconozcan a las pequeñas moléculas reguladoras.

Por ejemplo las nuevas células epiteliales mamarias responden a la prolactina si se originan en un medio de insulina e hidrocortisona.

Nuevamente la naturaleza de esta competencia es desconocida; pero los modelos hormonales sugieren que esta competencia podría involucrar la adquisición por estas células de proteínas receptoras ya sea en la superficie o dentro del citoplasma -- que inter-actúan rápidamente con señales inductoras.

DIFERENCIACION DE TIPOS CELULARES DEPENDIENDO DE LA CONCENTRACION NaCl.- Cuando los implantes de embriones fueron cultivados en soluciones por 7 días se diferenciaron en tres tipos de células: Células Glandulares Únicas (CGC) Célula Cilíar -- (CC) y Célula Epidermales Comunes (CEC) dependiendo de la concentración de NaCl en las soluciones.

En las soluciones conteniendo NaCl más alto que 90 mM se diferenciaron en gran parte dentro de Células Glandulares Únicas; Sin embargo, concentraciones de NaCl más altos que 130 mM parecían nocivas. El porcentaje de diferenciación de CGC dismi-

minuyó en los implantes que contenían soluciones de 20 mM NaCl. Cuando los implantes fueron cultivados en la solución standard conteniendo 15 mM o concentraciones más baja de NaCl no fue observada ninguna diferenciación; después de 7 días de cultivo poseían cada estructura características como la formación de granillos secretores y cambios citoplasmicos en CGC, vesículas proteicas en CEC y cilios en CC.

El presente estudio proporciona un mejor método para inducir CGC del ectodermo presunto por NaCl o metales alcalinos relacionados a azúcares.

Este fue encaminado para ilustrar la diferencia en estabilidad entre los lechos superficial y basal del presunto ectodermo.

Los resultados dados muestran que el lecho basal reacciona menos que el superficial a la estimulación.

De este modo la óptima reacción a la estimulación de la inducción de CGCs ocurre en el lecho superficial del ectodermo presunto de embriones en las etapas 10 y 11 semanas.

Mientras largos períodos de exposición a altas concentraciones NaCl no son favorables para la viabilidad de las células los implantes fueron tratados primeramente con la solución normal conteniendo 130 mM NaCl por 8 horas y entonces cultivados en las soluciones conteniendo concentraciones disminuídas de NaCl el porcentaje de diferenciación de CCC se incrementó mientras que la concentración de NaCl en el medio cultivado disminuyó y cerca de 85% de la diferenciación de CGC ocurrió cuando los implantes fueron cultivados en las soluciones conteniendo 15 - 40 mM NaCl.

El significativo alto porcentaje de diferenciación de CGC fue

obtenida cuando los implantes fueron estimulados por 6-10 hrs. que corresponde a la duración aproximada de gastrulación.

El testobiron es otro potente inductor del epiblasto del embrión del pollo durante el período de embriogénesis. El testobiron es un inductor y no un evocador. La acción inductora se localiza en una región pequeña alrededor del implante de testobiron. Bajo la influencia del testobiron el epiblasto se diferencia en la dirección neural.

Los esteroides podrán ser de mayor importancia en el proceso morfogenético inicial.

Se ha experimentado con embriones de pollo aplicándoles RNA de diferentes órganos de una res hembra y se ha observado que el RNA extraído del sistema nervioso o del corazón, causaban evocaciones específicas en regiones embrionarias. Induciendo formaciones neuronales y a un paso menor notocorda y somitas.

INDUCCION EN PRESENCIA DE IONES COMO Na, K, Li, Mg, Ca, ETC.- El mecanismo exacto de la acción de estos componentes inductores en las células receptoras no está muy claro, ya que se podría pensar que las células actúan resguardando la concentración intracelular de los iones al nivel necesario para la inducción de cada célula tipo* esto puede ser una de las explicaciones de los resultados que Barth y Barth (1972) han sugerido en el cual, el rol esencial del Na^+ intracelular para el desarrollo normal, se ha basado en la localización de un incremento específicamente del Na tomado después del inicio de la gastrulación.

Así pues la concentración de sodio en el fluido tardío es me--

* Barth y Barth 1974

nor que la óptima concentración para la inducción de células glandulares (130 mM) pero cerca de la línea en la cual alguna inducción puede ocurrir.

La concentración de sodio en los fluídos tanto en el espacio intercelular como en el blastocisto donde las presuntas células estan expuestas pueden cambiar con el avance de la gastrulación.

A excepción del Li^+ , los iones alcohol-metálicos usados fueron más o menos efectivos en la inducción de la diferenciación de células glandulares en Rana mientras que fue inefectivo en *Xenopus* (Picard 1975). Esta diferencia puede ser debida a las diferentes potencias del presunto ectodermo en dos generaciones.

Una inducción subsecuente de la célula glandular unida a célula ciliar y/o a la célula común epidérmica del lecho superficial del presunto ectodermo pudo deberse solamente a cambios en la concentración de Na^+ en el cultivo del medio. Un fenómeno similar fue reportado por (Barth y Barth en 1965-1966) en consideración a la inducción de la célula nerviosa, célula pigmentaria, célula ciliar y célula epitelial del lecho basal del presunto ectodermo con: K^+ , Li^+ , Mg^+ , Ca^{++} o Na^{++} .

Pruebas para obtener masas celulares homogéneas con respecto a la población celular estuvieron listos para ser hechos con células glandulares de *Xenopus* (Picard, 1975) y con la célula glandular implantada en Rana (Yoshizaki, 1979) en el cual el presunto ectodermo fue estimulado por NH_4^+ , Li^+ , respectivamente.

En dermis, el epitelio de la piel no prolifera ni asumen su células una forma columnar y orientación características. En donde la epidermis esta en contacto directo con la dermis, la capa basal se desencadena y la epidermis toma su histodiferenciación típica. La dermis parece proporcionar un factor que --

cambia la forma de las células epidérmicas y conserva su actividad proliferativa.

La condensación celular también precede a la diferenciación epidérmica. Si no ocurre condensación, no se diferencian estructuras epidérmicas.

INDUCCION POR VARIOS IONES METALO_ALCALINOS O AZUCARES REEMPLAZANDO Na^+ . - Los implantes de embriones de la etapa 10 fueron estimulados por iones metalo-alcalinos comparables con Na^+ como: (K^+ , Li^+ , Rb^+ y Cs^+) o azúcares por un lapso de 8 horas también fueron substituidos por sodio, bicarbonatos y fosfatos en las soluciones de prueba dando un alto porcentaje de diferenciación de células glandulares comparables al dado por NaCl , se obtuvo estimulación con 10 mM KCl y RbCl y 20 mM Mannitol y sucrose.

La efectividad del sucrose o mannitol en la inducción de células glandulares ha de ser explicada por la tonicidad con que extraen el agua de la célula para elevar la concentración de iones intracelulares a un nivel apropiado. La tonicidad sola sin embargo, parece insuficiente para explicar los efectos de los iones metalo-alcolinos debido a la gran diferencia de habilidad, inducida por el ión usado y la ocurrencia de inducción alta ocasionada por iones como por azúcares.

Por ejemplo las pieles dorsales de las cepas 57 B1-10J* fueron sujetas a la reacción dopa y combinada con la tintura dopa amoniacada y nitrato de plata.

Desde el tercer día los melanocitos dendríticos (positivos a la reacción dopa) fueron observados en las raíces de los folículos del pelo en adición al lecho basal de la epidermis.

*Número de las cepas del experimento.

Los melanocitos incrementaron en número hasta el cuarto día y posteriormente disminuyeron en número y desaparecieron.

De este modo la proporción de melanocitos en la multiplicación o población de melanoblastos en la epidermis aumentó de 20% a 70% en los primeros cuatro días después del nacimiento.

Evidencias ultraestructurales localizan esta actividad inductiva dentro de la lámina basal como material depositado por el epitelio invitro.

Por varias décadas en el pasado, las hormonas han sido usadas durante la gestación, con el objeto de mejorar la supervivencia fetal y como terapia de enfermedades maternas.

SUSTANCIAS DESACTIVADORAS.- Así como se ha visto en los experimentos, que hay sustancias inductoras de muchas especies, también las hay que son inhibidoras o desactivadoras de la diferenciación embrionaria de estas hablaremos en lo sucesivo.

Las sustancias reactivas como Neocarzinostatin, Nacetoxo-z, -- acetoylaminofluorencytosina, arabinosyl, mitomycin C y metil emthanesulfanato son algunas de las cuales inducen a la reparación de DNA del tipo largo y otros de tipo corto. Muchas -- de estas hormonas demuestran producir efectos letales y teratológicos en los recién nacidos, Glucorticoides y sus análogos sintéticos han sido usados durante la gestación humana primeramente para tratar enfermedades maternas. Sin embargo, su uso durante la gestación ha sido frecuentemente reportados de estar causando complicaciones en el desarrollo del paladar como fisuras (ver capítulo V) o inhibiciones del desarrollo ya sea porque existen sustancias desactivadoras que bloquean a las -- sustancias inductoras normales.

Los efectos no son exactos simplemente a la síntesis de la inhibición de DNA puesto que no ocurrieron en cultivos expuestos a: J Fluoru 21 deoxyuridine 5 bromo 2 deoxyuridine methotrexate.

En conejos los inhibidores proteásicos han sido reportados para reducir la reacción inflamatoria.

Particularmente la sensibilidad de la inducción enzimática y la inhibición de la respuesta al DNA fueron en el mismo orden de magnitud.

D) INDUCCION PRIMARIA Y SECUNDARIA

La especificidad reside en el ectodermo; su reacción morfogénica es invariable no importa cual sea el estímulo inductor

ACCION INDUCTORA DE ALGUNOS TEJIDOS HETEROLOGOS

<u>T E J I D O</u>	<u>TIPO DE INDUCCION</u>		
	Arquiencéfalo	Deuteroencéfalo	Espino-caudal
RATON			
Hígado adulto	+++	++	+
Riñón	-	++	+++
Hígado-embriionario	+++	+	(+)
Riñón embriionario	++	+++	+
RATA			
Retina	-	+	++
Médula ósea	-	(+)	+++
Médula ósea leucémica	-	-	-
RANA			
Retina	+	-	-
CUYO			
Hígado	++	+	-
Músculo Cardíaco	++	++	+
Riñón	(+)	++	+++
Médula ósea	-	-	+++

+Inducción provada en experimentos de trasplante

Debido a la capacidad que tienen estos de determinar el destino de las porciones con las que están en contacto Spemann les denomina organizadores* primarios porque aparentemente son los primeros de estos mecanismos que funcionan en el desarrollo.

Los resultados descritos muestran que las células en cultivo son generalmente inducidas para sintetizar activador plasminogen por factores causantes del daño al DNA.

La inducción del activador por los agentes dañinos al DNA no fue limitada a células epidermales comunes y fibroblastos humanos en forma cualitativa y cuantitativa, respuestas parecidas fueron obtenidas con hamster, ratas y fibroblastos de embriones de ratón.

Transcripción y traslación genética fue requerida para que se diera la inducción del activador plasminogen en presencia de ara C mitomycin C y NCS.

E) INDUCCION DEL EMBRION JOVEN

En la blástula las células ectodérmicas que rodean a la cavidad del blastócele liberan iones hacia la cavidad desde sus superficies internas. Los iones acumulados en la cavidad incluyen Na, Ca y Mg. Durante la gastrulación el mesodermo cordal invaginado se adhiere estrechamente a la superficie interna del ectodermo que yace sobre el techo del saco y vitelino y arriba del endodermo y establece una matriz extracelular entre ambas hojas (ectodermo y mesodermo). Mientras las células ectodérmicas ventrales que revisten aún la reducida cavidad del blastócele, continúan liberando iones a la cavidad. Los iones liberados por la superficie interna del presunto ectodermo neu

* Los experimentos de Spemann y el concepto del "organizador" emergió en los años 20 y 30.

ral se acumulan entre las dos capas y la concentración extracelular de Na (y otros iones) probablemente aumenta lo suficiente para inducir. Las células ectodérmicas que revisten a la cavidad del blastócele, que contienen una concentración menor de iones de sodio no desarrollan tejido neural sino que se convierte en tejido epidérmico. El atrapamiento de iones en la matriz extracelular entre las dos hojas también podría aumentar los iones de Ca^{++} hasta un grado suficiente para activar los microfilamentos contráctiles que llevaran a efecto los cambios morfológicos relacionados con la neurulación.

Las interacciones inductoras entre hojas celulares de diferente origen son responsables de la diferenciación de la mayoría de los sistemas orgánicos en el embrión de vertebrados.

Algunas interacciones dependen del contacto directo entre las hojas pero el intercambio en otras es mediado por la difusión de moléculas a través de espacios ocupados por matriz. Tales interacciones desvían a las clonas celulares de estados indeterminados a estados diferenciados. Las señales inductoras pueden ser instructivas, especificando el programa fenotípico preciso a expresarse por los tejidos respondedores. O la señal podría activar a una respuesta genéticamente preprogramada específica, es decir, sólo un tejido actúa como inductor, mientras que en el último caso, muchos tejidos despiertan una respuesta.

Una señal puede alterar la superficie de las células respondivas, afectar el flujo de moléculas reguladoras, estimular la división celular, proporcionar un nutriente esencial o alterar el metabolismo. Los tejidos inmaduros pueden responder después de hacerse competentes.

En particular un número de observaciones hechas por Kenisberg.

Hauschka 1965 y Grobstein, 1967 sugirieron que la matriz extra celular que rodea a las células es de considerable importancia en la regularización de su diferenciación. Los componentes de la matriz de principal atención incluyen colágeno, mucopolysacarido o glycosamino glycanos y las glicoproteínas neutrales y como entidades morfológicas, las membranas de basamento epitelial y las células asociadas a superficie con glycocalix.

El desarrollo de grupos de células embrionarias dentro de los órganos implica por lo menos dos diferentes procesos.

Primero la población celular se incrementa en densidad y es se parada de sus vecinas. Esto conduce al establecimiento de la separación tridimensional y estando dispuestas las células morfológicamente reconocibles como un órgano, como en el caso del lente del ojo, las células ectodérmicas se introducen en una placa que se invagina y destacan como una vesícula lenticular; del lecho superficial las células individuales dentro del grupo empiezan a especializarse, lo que es notable por la aparición de síntesis de proteínas, lenticulares específicas o cristalino.

En el desarrollo del ojo esto puede servir para establecer un correcto delineamiento del futuro lente y retina en considera ción al eje óptico del ojo.

Mc Kechon (1975) describió como en embriones de pollo el ectodermo superficial y la futura retina estaban adheridas más -- fuertemente que cualquier otro tejido y que no pudieron ser físicamente separados, formaciones lenticulares fueron restringidos al área de adhesión. Entre los sistemas de interacción en cultivos orgánicos donde el ectodermo y la vesícula óptica -- habian sido parcialmente separados, se encontraron signos morfológicos de desarrollo lenticular solamente en las regiones -- en las cuales cuyo contacto directo entre las dos había sido --

parcialmente separados, se encontraron signos morfológicos de desarrollo lenticular solamente en las regiones en las cuales cuyo contacto directo entre las dos había sido preservado (Langman 1956)

La idea de que la inducción lenticular es dada por la vesícula óptica y requiere de un contacto directo entre las células del tejido a inducir para que se presente la respuesta; el estudio esta basado en demostrar que al interponer algún material entre las dos capas bloquea el proceso de inducción.

En resumen se propone que la matriz extracelular de la cara externa entre el presunto lente y la vesícula óptica por lo menos facilita la citodiferenciación de las células lenticulares, descrito en modelo de organogenesis lenticular son los que señalan una relación más importante y más directa en la matriz.

La cercana proximidad del lente y la vesícula óptica durante la fase de interacción del tejido, disminuye la extensión de la región dentro de la cual estas moléculas son excretadas.

La aparición de muchos tipos de células altamente diferenciadas viene combinada en varios modelos para formar los tejidos funcionales, y los mecanismos de control que intervienen en este mecanismo, han sido por siglos, y hasta ahora, uno de los problemas centrales en biología.

La diferencia entre células completamente diferenciadas en términos de su tamaño, forma apariencia ultraestructural, constitución y funcionamiento químico es clara no existen terminos intermedios (ejem. músculo, células glandulares, nervios). Como vemos, sea como sea, las células del embrión prematuro puede bajo condiciones adecuadas, llegar a ser al final cualquier

tipo de las células ya mencionadas, inicialmente son pluripotenciales y, como continúa su desarrollo que ocurre por la inducción, paso por paso para formar una variedad de células. finalmente, el destino de muchas células es limitado a un solo tipo de célula muy diferenciada. También en el organismo maduro, algunas células mantienen un grado de flexibilidad y -- pueden transformarse a varios tipos. Esto se ve muy claramente en la habilidad de regenerar un segmento de alguna parte -- del cuerpo por ejemplo miembro o cola, visto en ciertos anfibios, células mesenquimatosas a sus líneas celulares, osteo--- blastos, condroógenas, hemáticas, etc.

Hans Driesch mostró, que si los primeros dos blastómeros del - huevo de el polluelo fueran separados, cada cual se desarro- llaria en un pequeño embrión completo.

En el desarrollo normal cada blastómero tendría que formar la mitad del embrión pero cuando se separaron, cada uno podría - regularse suficientemente para formar un embrión completo.

Los métodos experimentales empleados por los primeros investi- gadores incluyeron la preparación de "cepas de destinos presun- tivos" de las blástulas o blastodiscos, extirpación de regio- nes de la blástula, autotransplatación de las masas celula- res de un lugar a otro en el mismo embrión.

La producción de mapas mostrando el destino presunto en un de- sarrollo normal o diferentes regiones de la blástula o blasto- discos, por la aplicación de lugares de vital importancia te- ñidos y siguiendo su historia subsecuente fue un prerrequisito necesario usar métodos microscópicos.

Los primeros conceptos de dos distintos tejidos emergieron; - aquellos que mostraban autodiferenciación y los que dependían de otros para la diferenciación. En el primero como lo sugie-

re su nombre cuando un fragmento fue trasplantado a una aparentemente indiferenciada región de la blástula promedio a - desarrollar tejidos que se habrían formado sin el transplante en otros casos al una región primaria con regiones diferentes del embrión, el desarrollo frecuentemente prosigue, - pero el tejido final producido fue modificado por el medio - donde se encontraba.

Esto sostiene que en un período restringido de tiempo una re gión en particular de tejido pluripotencial estaba compitiendo para reactivar hacia una influencia inductiva por un teji do adyacente con diferentes características.

ORGANIZADOR PRIMARIO. Existe una influencia recíproca entre las estructuras embrionarias en crecimiento algunas de estas rigen la vida y funciones de las demás y se les conoce como organizadores primarios ya que son los primeros que aparecen con función*. En los anfibios en etapa de gástrula encontramos estudios de la acción que ejerce el labio dorsal del blastóporo sobre la diferenciación y organización del ectodermo situado junto a el, estos autores demostraron que si - una parte del labio dorsal se transplanta a una zona del ectodermo de otro embrión que se encuentre en la misma etapa de desarrollo, se iniciará en esta zona un proceso de gastrulación que culminará en la diferenciación de un nuevo embrión de dicha área, por esta facultad del labio dorsal Spemann lo llamó organizador primario, en la especie humana se consideran organizadores primarios a la notocorda, línea primitiva y nodo de Hensen (ver capítulo I)

La inducción primaria sigue inducciones secundarias por ejemplo una vez que ha sido inducido el Sistema nervioso éste a su vez, tiene efecto sobre el desarrollo de los ojos, vesículas auditivas etc.

* Hans Spemann Biólogo Alemán Premio nobel por su descubrimiento de las acciones inductoras y organizadoras en el desarrollo embrionario.

BIBLIOGRAFIA

CAPITULO II

Yashizaki Nario (Department of Biology, Faculty of General Education, Gifu University, Gifu 502 Japan).- Ionic Induction of The Frog Cement-Gland Cell from presumptive ectodermal tissues. EE.UU. Journal of Embriology and Exp. Morphology Febrary 1981, 249,258. pag. Volumen 61.

Roge Warwick B.Sc.PhD1; M.D. Peter L Williams D.Sc. Ma.,B. Chir. (professors of Anatomy Any's Hospital Medical School University of London) Gray's Anatomy; London 35th edition Editorial Langman 1973.

Brian K. Hall (Departament of Biology, Dalhousie University Halifax, Nova seotia) R.J. Van Exan .- Inductiõn of bone by epithelial cell products .- J. Embryol, exp. Morph. Vol 69 pp 37-46 1982. Printed Great Britain Company of Biologists Limited 1982.

Tomohisa Hirobe, Takuji Takenuchi (Biological Institute, Tohoku University, Aoba-yama, Sendai, Japan 980) Inductiõn of Melanogenesis in the epidermal melanoblasts of Newborn Mouse skin by MSH.- J. Embryol Exp. Morph Vol 37 pp. 79-90 1977.- Printed in Great Britain

Richard W. Hendrix (author's address; Eye Research. Children's Hospital MedicalCenter. 300 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115 USA) Jahan Zwaan (Department of Ophthalmology, The Albany Medical College of Union University, Albany, New York 12208,USA) J. Embryol. Exp. Morph. Vol. 33.4 po. 1023-1049, 1975 Printd in Great Britain.

Ravindra M.Shah (Faculty of Dentistry, University of British Colombia, Vancouver British Colombia, Canada V6T1W5) Alan Kilistoff.- Cleft palate induction in Hamster Fetuses by glucocorticoides hormones and their synthetic analogues. J. Embriology Exp. Morph Vol. 36.1 pp. 101-108, 1976.- Printed Grean Britain.

BIBLIOGRAFIA

CAPITULO II
(continuacion)

Miskin Ruth (laboratoy of Chemical Biology Rockefeller University New York 10021) E. Reich.-Plasminogen Activador: Induction of Synthesis by DNA Damage, Cell. Vol. 19, pp 217-224 January 1980
Copyright 1980

Hirobe Tomohisa, Kakeuchi Takuji (biological Institute Tohoku University, Aoba-yoma, Sendai, Japan 980.- J. Embryol.- Exp. Morph., Vol. 37, pp. 79-90.- 1977 Great Britain.

Philip Grand.- Biology of Developing Systems.- University of Oregon.- Holt, Rineharte and Winston. 1973.

Steven B. Oppenheimer.- Introduction to Embrionic Development.- California State University Northridge 1964.

Ham Artur.- Tratado de Histologia.- Editorial Interamericana.- 5a. edici6n 1978.

Kimbal.- Biologia Celular.- Editorial Fondo Educativo Interamericano 2a. Edici6n 1975.

CAPITULO III
DESARROLLO Y DIFERENCIACION

CAPITULO III

DESARROLLO Y DIFERENCIACION

A) CELULAS DIFERENCIADAS Y DESDIFERENCIADAS

DIFERENCIACION CELULAR Y RELACION QUE GARDA CON LA EXPRESION DE GENES.

La ascendencia de los millones de células somáticas en el cuerpo humano pue de seguirse hasta una sola célula: el óvulo fecundado, si partimos de esta célula, al aumentar el número por mitosis las células se tornan diferentes entre si originando un individuo con un patrón constante de estructuras de la índole de músculos, tendones, huesos y órganos como cerebro, hígado, corazón, riñones, pulmones etc., todos los cuales se forman en el sitio adecuado de manera organizada.

Por lo regular, las dos células hijas que resultan de la primera división mitótica se adhieren entre sí y contribuyen a la formación anterior del embrión; si las células hijas siguen juntas y continúa la división celular, pronto se forma un acúmulo de células llamado mórula (ver capítulo I). Las células del acúmulo destinadas a convertirse en células corporales se hacen diferentes entre si, en forma más o menos imperceptibles, y al hacerlo dejan de ser totipotenciales.

Se dice que las células que se tornan diferentes de aquella de la cual se derivan han perdido por lo menos algo de potencialidad para desarrollar cualquier tipo de células y han experimentado algo de diferenciación y como resultado de la diferenciación, adquieren algunas nuevas propiedades.

EXPRESION DE GENES Y DIFERENCIACION

La función de los genes estructurales en las células en interfase es cifrar los aminoácidos en la sucesión en que se transcribieran en el mRNA. Las palabras claves, a su vez, se traducen en el citoplasma para dirigir la síntesis de polipéptidos y proteínas particulares.

Algunas proteínas sintetizadas en las células tienen, funciones no enzimáticas, pero la mayor parte actúan como enzimas.

Para que diferentes clases de células se desarrollen en un cuerpo como resultado de la diferenciación, las proteínas sintetizadas en algunas células pueden diferir de las producidas en otras células.

Sin embargo, no todas ellas son diferentes, porque todas las células del cuerpo deben sintetizar las enzimas indispensables para los fenómenos metabólicos fundamentales de los cuales depende la vida celular. Pero, para que distintas células del cuerpo desempeñen sus diversas funciones especializadas, deben sintetizar además distintas proteínas particulares, incluidas enzimas necesarias para las diferentes funciones.

Como la síntesis de proteínas es regida por la expresión de genes, parecería que hay varios grupos de genes, los que funcionan en todas las células para dirigir el metabolismo básico, y los que rigen la síntesis de las proteínas que explican que las células difieren entre sí siendo susceptibles de modificación de manera variable durante el desarrollo ocurriendo una diferenciación. Además, cuando se activan en conjunto estos genes en una célula competente --

dada, hace que ésta se torne comprometida, lo cual parecería indicar que -- los genes participantes después siguen expresándose o reprimiéndose selectivamente en esta célula y en sus descendientes. Debe mencionarse que hay -- gran número de genes a los que puede recurrir el proceso de diferenciación.

Sin embargo, al parecer, los genes que están reprimidos en un determinado -- grupo de células no son obligadamente los mismos que están reprimidos en -- otros grupos de células.

Por último, un fenómeno llamado inducción parece ser factor muy importante -- para activar y desactivar los genes de los cuales depende la síntesis de -- las proteínas esenciales que hacen que las células del cuerpo difieran en -- tre sí (ver capítulo II).

DIFERENCIACION Y MODULACION (DESDIFERENCIACION)

Hay ejemplos en el reino animal de células aparentemente diferenciadas que -- en circunstancias extraordinarias parecen volver a una etapa más temprana -- de diferenciación en la cual se multiplican y regeneran, por ejemplo, la pérdida de la cola de la lagartija.

En consecuencia, se ha sugerido que es posible que las células diferencia -- das experimenten "Desdiferenciación" fenómeno durante el cual recuperan la -- potencialidad. Esto demuestra que alguna potencialidad que antes poseían, -- nunca la perdieron: sencillamente la inhibieron.

Si una célula sencillamente se hace diferente en forma física sin perder -- potencialidad alguna, suele decirse que ha experimentado modulación. Este -- nombre probablemente se ideó para denotar lo que ocurre cuando la forma fi -- sica de una célula se modifica para que se adapte a su medio. Puede ocu -- rrir modulación sin que la célula pierda potencialidad alguna.

La diferenciación en el embrión en desarrollo suele ocurrir por etapas y puede haber células en distintos períodos de diferenciación y en consecuencia, poseen diferentes potencialidades. Las células definitivas que se forman como resultado final de la última etapa de diferenciación, forman los órganos definitivos del individuo.

La primera categoría son aquellas que son capaces de diferenciarse en cualquier línea celular por ejemplo la célula mesenquimatosa que es capaz de diferenciarse en músculo, hueso, cartílago, tejido conectivo laxo, etc.

Las células madres o progenitoras de la segunda categoría no son totipotenciales sino poseen potencialidad restringida que las limita a formar células únicamente de sus tipos de familias respectivas. Por ejemplo osteógenas, condrógenas o sanguíneas.

Las células de categoría tres no conservan potencialidad alguna; sencillamente se reproducen como tales por ejemplo hepatocitos.

Sin embargo, hay una excepción a la regla de algunas que provienen del huevo fecundado los cuales experimentan diferenciación y no pierden nada de su potencialidad; se refiere a las células que no están destinadas a ser somáticas sino germinativas (ovogonia y espermatogonia) estas dos últimas conservan la totipotencialidad. Por ejemplo; al desarrollarse el embrión femenino las células sexuales experimentan multiplicación y emigran en grandes números hacia los ovarios en desarrollo donde después de la pubertad continúan su diferenciación a células germinativas femeninas maduras. Que éstas células en los ovarios conservan la potencialidad completa se demuestra no solo porque se expulsan después de la pubertad como células germinativas haploides sino que al ser fecundadas por otra célula haploide se convierten en un embrión.

Las interacciones inductoras entre hojas celulares de diferente origen son responsables de la diferenciación de la mayoría de los sistemas orgánicos en el embrión de vertebrados.

Algunas interacciones heterotípicas dependen del contacto directo entre las hojas, pero el intercambio en otras es mediado por la difusión de moléculas a través de espacios ocupados por matriz.

Tales interacciones desvían a las clonas celulares de estados determinados a estados estables diferenciados. Las señales inductoras pueden ser instructivas, especificando el programa fenotípico preciso a expresarse por los tejidos respondedores. O la señal podría activar a una respuesta genéticamente preprogramada en el tejido reactivo. En el primer caso la señal inductora es específica, es decir, sólo un tejido actúa como inductor, -- mientras que en el segundo caso, muchos tejidos realizan una -- respuesta.

Una señal puede alterar la superficie de las células respondivas, afectar el flujo de moléculas reguladoras, estimular la división celular, proporcionar un nutriente esencial o alterar el metabolismo. Cada grupo de condiciones matriciales puede estimular a diferentes genes reguladores.

La mayoría de los tejidos responsivos están programados para expresar solo un fenotipo. En contraste con la multipotencialidad de la epidermis de la piel que puede expresar variabilidad de células así como múltiples funciones.

Stockard opina que la acción inhibitoria no necesita durar mucho tiempo, pues el centro de actividad acelerada se muda de un órgano a otro con el progreso del desarrollo, y si un órgano deja de aprovechar su tiempo y de diferenciarse durante el lapso transitorio de su dominancia metabólica, no puede nunca llevar-

a cabo completamente los cambios críticos que deberían haber culminado entonces.

B) FACTORES CITOPLASMATICOS.

PAPEL DEL CITOPLASMA EN LA EXPRESION Y LA INHIBICION DE GENES.

A diferencia de lo que ocurre respecto a los cromosomas cuando - las células del embrión incipiente experimentan duplicación de - DNA fenómeno durante el cual cada célula hija recibe exactamente el mismo complemento de genes el citoplasma de una célula no - - siempre está dividido de manera igual cualitativa ni cuantitativamente. Desde hace mucho se sabe que puede haber cantidades de - - iguales de citoplasma en las células hijas resultantes de divi - siones celulares que ocurren en las primeras etapas del desarrollo embrionario. Por ejemplo morula con su polo animal y vegeta - tivo (ver capítulo I).

Si las células hijas ulteriores tienen distintos micromedios a - la célula madre, podríamos pensar que cualquier medio diferente - pudiera producir diferenciación de una célula y tendría que ha - cer algún cambio en el citoplasma que pondría en marcha un meca - nismo que actuara sobre el núcleo para activar la expresión de - genes hasta entonces no expresados.

Carlson en 1953 brinda una explicación interesentísima de un - - ejemplo de lo que a nuestro juicio puede considerarse división - de diferenciación, pero no depende de distribución igual de mate - rial genético sino de distribución desigual de citoplasma.

Advierte que en el saltamontes, cuando se dividen las células -- llamadas neuroblastos, una célula hija siempre se diferencia en - una neurona completamente madura y la otra siempre permanece en - forma de neuroblasto. Carlson pudo valiéndose de una aguja deli

cada, hacer girar el huso de metafase que se desarrolló en el neuroblasto del saltamontes de modo que los cromosomas (cromátides)- que por lo común hubieran pasado a un polo de la célula en división pasaban al opuesto, y viceversa. Al terminar la mitosis después de esta operación, descubrió que la célula hija que se formó en el polo de la célula que por lo común (sin haber hecho girar - el huso) hubiese permanecido como célula nerviosa cambiaba a neuroblasto en tanto que la célula hija en el otro polo se convertía en neurona. En consecuencia, lo que de otra manera pudiera haberse concebido como división de diferenciación que entrañaba distribución desigual del material genético, resultó que el citoplasma de los dos extremos de la célula es diferente, en lo cual en un extremo siempre había activación de genes que causaban diferenciación de la célula en neuronas y el otro polo no tenía este efecto.

El experimento mencionado no sólo brinda datos acerca de que el citoplasma puede modificar la expresión genética, sino también -- da información sobre la fase del ciclo celular en que obraría este efecto. En el caso mencionado los efectos citoplásmicos deben haber ocurrido después de que se hizo girar el huso mitótico, pues de otra manera los resultados hubiesen sido opuestos a los obtenidos.

Considerando que ninguno de los dos grupos de cromosomas en metafase orientados hacia los dos extremos de la célula se modificaron antes de hacer girar el huso, parecería poco probable que el efecto citoplásmico hubiese actuado sobre los cromosomas en metafase; en cambio, el momento más probable parecería ser cuando los segmentos de la cromatina condensada de los cromosomas en anafase comenzaron a extenderse en la telofase para transcribir la síntesis de proteínas. Así, lo más probable parece ser que las dos células hijas que resultaron de la mitosis hubiesen tenido segmentos algo diferentes en los cromosomas en estado extendido.

La observación descrita, si bien notable en cuanto a demostrar - la capacidad del citoplasma para modificar la expresión genética debe considerarse únicamente como ilustración de la forma en que el citoplasma afecta la expresión genética para causar diferen- - ciación en la vida embrionaria temprana.

Más tarde, en el embrión, y en la vida posnatal, el microambien- te del citoplasma parece asimismo el papel más importante para - activar o desactivar genes en el núcleo. Sin embargo, para que el microambiente de la célula afecte los genes, debe afectar de- alguna manera al citoplasma. Ello pudiera lograrse de varias ma- - neras. Por ejemplo: algo nuevo en el microambiente pudiera ab- - sorberse por el citoplasma, o la concentración en el microambien- te podría modificarse para alterar el metabolismo de la célula. Hay muchas posibilidades, como veremos más adelante, pero, para- que una influencia ambiental sea eficaz para causar expresión -- o represión de genes, la célula deber ser competente.

COMO EL CITOPLASMA DE DETERMINADAS CELULAS HACE QUE PRODUZCAN CE- LULAS HIJAS IGUALMENTE DETERMINADAS.

Es fácil imaginar que en una célula que se ha tornado determinada produzca células hijas determinadas, de la misma manera, que " lo semejante produce lo semejante". Pero, no es tan fácil explicar, - porqué las células hijas deber estar determinadas de la misma ma- nera que la célula madre. Si como se consideraba antes, a dife- renciación de la madre es un tipo especial de células dependió de que ocurría una mutación, la determinación ulterior de las célu- las hijas podría explicarse fácilmente. Pero ahora que hemos - - aceptado que el complemento genético de todas las células es el - mismo, tenemos que explicar porque los genes que se ponen en mar- cha o se desconectan selectivamente en una célula determinada tam

bién lo hacen en las células hijas. Sería fácil suponer que los genes que se han activado o activando en una célula madre se duplicarían como genes activados o desactivados. Sin embargo, esta posibilidad parece muy poco probable, porque en la fase S del ciclo celular todo el DNA de las células debe duplicarse, y en este fenómeno cada cordón de cada molécula de DNA debe transcribir todos los genes sobre las cadenas neoformadas de DNA incluidos los genes normalmente inactivos en la cromatina condensada. Para que los genes se transcriban deben ser desbloqueados. Por tanto, lo que parece más probable es que el medio intracitoplásmico en ambas células hijas que surgen de la mitosis, sea el mismo que el de la célula madre, en lugar de que los genes se reproduzcan "activados" o "inactivados" en consecuencia, después de la fase S, el medio -- intracitoplasmático activa o inactiva los mismos genes que fueron activados o desactivados en la célula madre.

Barth y Barth en 1969, 1972 y 1974 propone que la diferenciación celular es inducida y regulada por iones.

Los componentes inducidos tienen un factor común en la alteración de las propiedades de la membrana, dando como resultado la descarga interna de iones inorgánicos en el nivel necesario para provocar la inducción. Mencionaron en este momento, no tenemos evidencias directas de la inducción iónica de la diferenciación celular durante el desarrollo normal, pero si un tipo específico de célula puede ser inducido, por un simple y bien reconocido ion, esta técnica puede ser útil en investigaciones y deducir el proceso normal de diferenciación después de la inducción.

La citodiferenciación, probablemente requiere la activación de porciones específicas de genoma, pero esto no excluye la posibilidad de la matriz extracelular implicada.

La matriz no sólo ocupa una posición estratégica con respecto a el control de tráfico de moléculas dentro y fuera de las células adyacentes. Además si la inducción envuelve la transferencia de los factores activantes de la matriz extracelular entre el tejido de inducción y la respuesta, debe ser importante en la localización y distribución prolongada de cantidades óptimas de semajante factor o factores. La transferencia de moléculas puede ser facilitada y al mismo tiempo restringida a una área relativamente pequeña así como aumentando el espacio específicamente.

C) DIFERENCIACION DE LAS HOJAS GERMINATIVAS Y APARICION DE LA FORMA CORPORAL.

En el período embrionario se lleva a cabo la diferenciación de todos y cada uno de las hojas germinativas, esto es aproximadamente de la 4a. semana a la octava semana de desarrollo.

La Hoja ectodérmica se diferencia en:

- a) Sistema nervioso central
- b) Sistema nervioso periférico
- c) Epitelio sensorial para oído, nariz y ojo.
- d) Epidermis que incluye pelo y uñas
- e) Glándula mamaria, hipófisis y glándulas subcutáneas
- f) Esmalte dental etc.

La hoja germinativa ectodérmica tiene forma de disco aplanado (como dijimos anteriormente en el capítulo I inciso C) la región cefálica es más ancha que la caudal, este disco ectodérmico cambia su cefálica por inducción a partir de la formación de la notocorda y origina el sistema nervioso central.

Posteriormente el engrosamiento sufre un alargamiento semejante a zapatilla que se extiende en dirección de la línea primitiva y pasa a llamarse placa neural, en esta hay elevaciones llamadas pliegues neurales y en la parte media aparece un surco posiblemente inducido por las elevaciones llamado surco neural.

Existe comunicación con la cavidad amniótica por medio de los neuroporos anterior y posterior colocados en la porción cefálica y caudal que al cerrarse toma forma tubular cerrada estrecha en su región caudal originando la médula espinal y en su porción cefálica más ancha caracterizada por dilataciones que van a originar -- las vesículas cerebrales.

La placoda auditiva se encuentra dorsalmente al segundo surco branquial la cual se invagina y aparece la fosa auditiva la cual se cubre por ectodermo superficial para formar la vesícula auditiva la cual dará origen a las estructuras necesarias para la audición y mantenimiento -el equilibrio (ver capítulo V).

La placoda del cristalino aparece por inducción de la evaginación del cerebro, esta a su vez experimenta invaginación y pierde contacto con el ectodermo de la superficie y se forma la vesícula del cristalino (ver capítulo V).

El ectodermo origina los órganos y estructuras que están en contacto con el medio externo, como es la epidermis, glándulas subcutáneas, glándulas mamarias, hipófisis y el esmalte dental.

Derivados de la Hoja Germinativa MESODERMICA

- a) Tejido conectivo, cartílago y hueso
- b) Músculos estriados y lisos
- c) Corazón sangre, vasos y células linfáticas
- d) Riñones, gónadas y sus conductos
- e) Membranas serosas que revisten las cavidades pericárdicas pleural y peritoneal

- f) Bazo
- g) Corteza de la glándula suprarrenal

Inicialmente la hoja mesodérmica forma una lámina delgada de tejido laxo a cada lado de la línea media al engrosarse por la parte media forma tejido mesodérmico paraxil, la porción final es llamada lámina lateral la cual se divide en dos una que se comunica con el mesodermo somático o parietal y la otra que se comunica con el mesodermo del saco vitelino es llamada mesodermo esplácnico o visceral. El mesodermo que comunica la lámina lateral con el mesodermo paraxil se llama mesodermo intermedio.

Posteriormente el mesodermo paraxil se separa en bloques segmentados de células epiteliales a cada lado del tubo neural que son las llamadas somitas, éstas aparecen en pares y las primeras se observan en la región cefálica después van apareciendo en dirección craneocaudal en total son 42 a 44 pares.

Cada una de las somitas van a formar un esclerotoma que diferencia a cartílago y hueso, un miotoma que diferencia a componente muscular segmentario y un dermatoma o dermatomera o componente segmentario de la piel.

FORMACION DE VASOS SANGUINEOS Y TUBO CARDIACO.- Estos se forman a partir de la diferenciación de células del mesodermo esplácnico que están a los lados de la línea media y por delante de la lámina procordal, al formarse las células llamadas angioblastos estos forman cordones y acumulos. Las células centrales forman células sanguíneas primitivas las de la superficie forman células endoteliales que revisten los islotes de hemangiomas que se van fusionando y formando vasos de pequeño calibre.

Agregado a este proceso se forma el tubo cardíaco futuro corazón (ver Capítulo IV)

DERIVADOS ENDODERMICOS.-

- a) Revestimiento epitelial en los aparatos digestivos y respiratorios.
- b) Parénquima de amígdalas, tiroides, paratiroides , timo hígado y páncreas.
- c) Revestimiento epitelial de la vejiga y uretra
- d) Revestimiento epitelial de la caja del tímpano y tuba auditiva.

Si recordamos que inicialmente el embrión es un disco al presentar las curvaturas laterales se transforma en tubo, con el endodermo en la parte interna de ese tubo formando el intestino anterior, intestino medio y el intestino posterior.

Los tejidos inmaduros pueden responder después de hacerse competentes.

Las interacciones epitelio-mesenquimatoso de la morfogénesis de las extremidades de polluelos ofrecen un ejemplo de la inducción por señales instructivas. El fenotipo expresado por la epidermis suprayacente se fija por el mesodermo inductor. La epidérmis de primordios de ala, que normalmente se diferencia a plumas, produce escamas --- cuando se combina con mesodermo de primordios de pata.

La epidermis tiene una doble potencialidad y se diferencia a plumas o escamas dependiendo de la información específica proporcionada -- por la dermis inductora.

Las plumas se organizan en tractos de la piel y aparecen sobre el - dorso como a las 6 y 7 días de incubación con todos los tractos para plumas estando bien definidas para el decimoprimer día de desarrollo. Las escamas aparecen sobre la pata aproximadamente a los - 11 días de incubación. Las escamas y las plumas tienen una ontogé-

nia similar que surgen en la dermis (un derivado mesodérmico) como en engrosamiento local de células proliferativas. La papila dérmica crece hacia afuera, interactúa con la epidermis suprayacente y la induce a diferenciarse hacia una escama o una pluma. Aunque la dermis es un inductor específico, las combinaciones experimentales de dermis y epidermis embrionarias de diferentes regiones y en diferentes edades muestran que la competencia de la epidermis también es un factor importante para la diferenciación.

Por ejemplo, la epidermis dorsal normalmente se diferencia a plumas pero cuando la epidermis dorsal de embriones de 5 a 8 días se combina con dermis de pata de 13 días, forma escamas. La habilidad inductora de la dermis de pata también es dependiente de la edad ya que la dermis de patas jóvenes no induce escamas en epidermis de 5 a 8 1/2 días.

La habilidad de inducir escamas se adquiere gradualmente por la dermis de pata. Otras regiones dérmicas también adquieren capacidades inductoras específicas; la dermis de espolón de 9 días induce espolones en la epidermis dorsal de 5 a 8 1/2 días, mientras que la dermis del pico de embriones de 8 a 8 1/2 días inducen formación de pico.

En todos los casos, la epidermis dorsal joven es fenotípicamente labil, su respuesta formando plumas, espolón, pico o escamas es determinado por una señal inductora de la dermis subyacente.

La epidermis responderá aún a mesodermos ajenos de corazón y molleja formando los epitelios correspondientes.

APARICION DE LA FORMA CORPORAL

Al desarrollarse y crecer el tubo neural y sobre todo las vesículas cerebrales el disco embrionario comienza a sobresalir en la cavidad amniótica mostrando encorvamiento notable en las regiones cefálica-

y caudal, donde se forma las llamadas curvaturas cefálica y caudal.

Se observa un gran avance en el volumen cefálico y aparición de cara, oídos, nariz y ojos al igual se observa el desarrollo de las extremidades inferiores y superiores en forma de yema de -- las cuales van creciendo con mayor rapidez las superiores en la que aparecen unos surcos llamados rayos que seran los futuros - dedos, igualmente aparecen pequeños abultamientos a los lados - entre los dos primeros arcos branquiales los que se fusionaran y formaran el pabellón de la oreja.

D) DESARROLLO DEL FETO

Para la octava semana o el 2o. mes ya se han formado todos los organos y sistemas, ahora sólo es necesario que el feto crezca y madure, se puede decir que está fuera de peligro de malformaciones, aunque llegan a presentarse, pero éstas son escasas.

El aumento de longitud y peso se rigen principalmente por factores genéticos; sin descartar los factores ambientales que tienen un papel importante (ver capítulo II inciso e)

BIBLIOGRAFIA

CAPITULO III

Yoshizaki Nario (Departament of Biology, Faculty of General Education, Gifu University, Gifu 502, Japan).- Ionic Induction of the frog cement-gland cell from presumptive ectodermal tissues. EEUU. Journal of Embriology and Exp. Morphology.- February 1981, 249-258 pag. Volumen 61.1.

Hendrix Richard W. (authors address. Eye Research. Children's Hospital Medical Center 300 Long. wood Avenue, Boston, " Massachusetts 02115 USA.) Johan Zwaan (Departament of Ophthalmology The Alba-y Medical College of Union University, Albany, New York 12208, USA) J. Embryol. Exp. Morph. Vol. 33.4 pp. 1023-1049, 1975 Printd in Great Britain.

Peter L. Williams.- Gra's Anatomy.- Professor of Anatomy Anys Hospital Medical School, University of Londo.- 35 th. Edición Edited by,- Roger Warwick B. Sc. Ph. D. M.D. Longman 1973.

Michell Ross G.- Crecimiento y Desarrollo del Niño.- Editorial Interamericana.- 2a. Edición.- 1974.

CAPITULO IV

CONTROL DE LA MULTIPLICACION CELULAR Y SU RELACION CON LA DIFERENCIACION

CAPITULO IV

CONTROL DE LA MULTIPLICACION CELULAR Y SU
RELACION CON LA DIFERENCIACION

A) CHALONAS Y SU PAPEL EN LA DIFERENCIACION

Según algunos investigadores consideran una chalona como una sustancia de origen aún no bien definido; que con diversas funciones que actúan en la regulación de diversas poblaciones celulares, en grupos de células en las cuales hay división extensa del trabajo. La noción de chalonas nos obliga a suponer -- que puede haber quizá agentes que circulan e inhiben las actividades de crecimiento en algunos sitios para mantener el equilibrio de distintas poblaciones celulares. En lo que se refiere a las poblaciones celulares pudieramos estar tan condicionados por los conocimientos que tenemos acerca de las hormonas -- que las consideramos como agentes circulantes que actúan únicamente al estimular la función y el crecimiento de las células que afectan específicamente, y hacemos caso omiso de la posibilidad de agentes que tengan el efecto opuesto.

Pero no se han obtenido chalonas en estado purificado, aunque - sus efectos sí están comprendidos, durante un tiempo se creyó que las chalonas eran agentes antimitóticos. Pero se ha comprobado que los agentes antimitóticos netos (por ejemplo colaicina y otros fármacos) bloquean la reunión de microtubulos de la cual dependen los fenómenos mitóticos mismos, por lo tanto esta función de las chalonas deben descartarse, ya que las chalonas, lo más probable es que actúen directa o indirectamente a nivel de los genes, y en una etapa del ciclo celular diferente de la mitosis.

Se propusieron células especializadas que producían chalonas - específicas y que la chalona cuando se retiene en una célula, inhibe su división. Sin embargo, se considera que la chalona - es capaz de salir de la célula y difundir a células adyacentes incluso llegar a la circulación.

Las chalonas, aunque no se han obtenido en su forma purificada como ya dijimos, esta sustancia es obtenida para estudios experimentales al elaborar extractos de los diversos tejidos y órganos, y el estudio de esta sustancia nos hace pensar que pueden ser proteínas o glucoproteínas con peso molecular de aproximadamente 30 000 a 50 000 pero algunas pueden ser polipéptidos con peso molecular mucho menor.

Se considera que las chalonas son específicas respecto a la -- acción en diferentes tipos celulares, tejidos u órganos por -- ejemplo, una chalona que regula la población de células del hígado carecería de efectos sobre las células renales, y viceversa.

Sin embargo, no se considera que las chalonas sean específicas de especie, por lo cual una chalona preparada de una especie - muy probablemente sea activa en otra, lo cual facilita las in-

vestigaciones experimentales con esta substancia.

Gran parte de los datos acerca de la existencia y la función - de las chalonas, provienen de estudios de la epidermis.

Así como experimentos parecen comprobar que la pérdida de cél las epidérmicas, que disminuiría la concentración local de cha lonas en la región de la epidermis porque difunde al exterior de la célula causa proliferación en las células restantes. En un experimento, se extirpó la epidermis de un lado del ala de un murciélago frutívoro africano y el índice de división celular aumentó notablemente, en la epidermis del lado opuesto del ala posiblemente porque la chalona difundió desde el ala del - lado indemne hasta el opuesto de modo que su concentración dis minuiría en el primero. Sin embargo, la acción de la chalona epidérmica es algo más complicada que la de otras zonas, pues parece exigir ayuda de una hormona (probablemente adrenalina) para formar un complejo lo suficientemente estable para inhi- bir la división celular.

Se considera que difunde directamente de una célula a otra y - quizá localmente por la substancia intercelular amorfa del te- jido conectivo subyacente.

Se podría explicar el por qué es difícil obtener un corte de - epidermis que demuestre imágenes mitósicas si el tejido se to- ma durante el día (la división celular en la epidermis suele - ocurrir por la noche fenómeno llamado ritmo mitótico nocturno). El motivo propuesto para este fenómeno es que el día, para la - mayor parte de los sujetos, se acompaña de actividad y tensio- nes, lo cual explica que se secrete más adrenalina y que duran- te el día hay adrenalina suficiente en la sangre para combinarse con la chalona epidérmica y este complejo tiene estabilidad suficiente para bloquear la división celular en la epider- mis.

POSIBLE PAPEL DE LAS CHALONAS EN LA REPARACION.- Desde hace de cenios ha intrigado a los investigadores por qué en el sitio - de una lesión hay proliferación local y a menudo rápida de células que con el tiempo restablece la continuidad original del tejido afectado. Los datos que apoyan la liberación local de sustancias que estimulan el crecimiento en los fenómenos de - reparación probablemente no tengan más base que la noción de - que las células locales experimentan liberación de un mecanismo que en estado normal conserva la proliferación bajo control.

La noción de chalona sugiere que la reparación puede comenzar por la liberación en los tejidos de las chalonas específicas - que, claro está han difundido de las células indemnes cerca de la herida.

En realidad, se ha afirmado que al aplicar chalona epidérmica a una lesión de la epidermis la reparación se hace más lenta, lo cual se ha comprobado actualmente con experimentos que es falso el concepto por lo anteriormente señalado.

B) SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El sistema nervioso humano es una basta red de varios miles de millones de neuronas-células nerviosas dotadas de la capacidad de recibir, almacenar y transmitir información. A fin de comu nicarse entre sí y con células no nerviosas, las neuronas cuen tan con largas extensiones denominadas axones, de alguna manera comparables a cables de conducciones eléctricas.

Las preguntas que se nos podrían ocurrir sobre sistema nervioso pueden ser:

¿ Cómo tiene lugar la diferenciación de las células en miles - de tipos distintos ?

- ¿ Cómo establecen los axones sus conexiones específicas (sinapsis) con otras neuronas y con células de otros tejidos ?
- ¿Cuál es la naturaleza de los mensajes químicos enviados y recibidos por las neuronas una vez que se han establecido las conexiones sinápticas?

El ectodermo implantado en solución hipertónica supuestamente contiene su propio inductor (evocador) en una forma inactiva - ligada los iones de sal activan al complejo, liberan al inductor X, el cual a su vez activa por cascada a otros complejos - inactivos. El factor neural es liberado y procede a transformar a la célula epitelial cilíndrica baja en la célula elongada de placa neural observada. Igualmente, un implante muerto de ectodermo que contiene un inductor activado X inducirá al ectodermo suprayacente. Un implante tóxico en el endodermo liberará un inductor por acción citolítica a partir de su complejo inactivo. El inductor se difundirá hacia las células ectodérmicas y liberará al evocador de sus propias células, la inducción natural ocurre entre el mesodermo y el ectodermo suprayacente. En este caso se cree que de alguna forma se activa el complejo, liberando al inductor X en el ectodermo y nuevamente induciendo un efecto de cascada dentro del mismo.

Las inducciones de hendiduras neurales se desarrollan del epiblasto, dentro del patrón éstas son de una naturaleza típica.

Están encarados con procesos de inducción ya que el resultado no es solo la típica formación de la hendidura neural, con muy diferenciables dobleces y un ectoblasto en los dos lados.

La periferia esta limitada por el dobles con la misma apariencia neural que el patrón y fue interpretada como una inducción neural de la hendidura.

Se tratara de dar algunas respuestas al respecto.

Se describirán algunas de las principales características y -- efectos de una proteína llamada factor de crecimiento nervioso (FCN), la cual ha permitido inducir y analizar en condiciones muy favorables algunas etapas cruciales de la diferenciación - de las neuronas tales como el crecimiento y maduración de los axones y la síntesis y liberación de neurotransmisores. (los - portadores de los mensajes químicos).

Se llegó a la conclusión de que el sistema nervioso embriona-- rio es muy sensible a influencias ejercidas por el campo peri-- férico.*

Tales influencias no las produce exclusivamente el campo peri-- férico de la propia especie, puesto que aparecen también al --- trasplantar órganos o extremidades rudimentarias procedentes - de otras especies.

En 1948 Elmer D. Bueker tuvo la idea ingeniosa de reemplazar la extremidad rudimentaria de un embrión de pollo por un fragmento de tumor de ave o mamífero. Las células tumorales estaban to-- das indiferenciadas y proporcionaban un campo periférico homogé neo en contraposición a las células de rudimento de extremidad normal, destinada a diferenciarse en múltiples tejidos.

Un grupo de la Universidad de Washington volvió a examinar los resultados de Bueker, y observaron que no sólo aumentaba el cre cimiento de los ganglios sensitivos que inervaban los sarcomas sino también el de los ganglios simpáticos, cuyo volumen se in- crementaba enormemente llegando a ser de cinco a seis veces su-

* Según estudio realizado por Rita Lévimontalcini y Pietro Ca- lissano.

perior al de los animales control.

El exceso de crecimiento de los ganglios simpáticos era algo más que una simple respuesta al rápido crecimiento del campo periférico proporcionado por el tumor; más bien parecía que el tumor liberaba algún factor químico que induciría al extraordinario crecimiento de los ganglios simpáticos y la ramificación exuberante de sus fibras nerviosas.

Observaron que cuando el tumor era transplantado en las membranas respiratorias, inducía los mismos efectos promotores del crecimiento de los ganglios simpáticos que al ser implantados directamente en el embrión, lo que proporcionaba una prueba convincente de que el tumor liberaba un factor soluble que era transportado por la corriente sanguínea al embrión.

Se hicieron estudios en veneno de serpiente encontrándose que servía como inductor y se le llama factor de crecimiento nervioso del veneno de serpiente, éste estaba mucho más concentrado y era más potente que el de las células del sarcoma. Cohen pudo purificar el factor del veneno y demostró que se trataba de una proteína.

La investigación se centró en la glándula submaxilar de roedores, similar en ciertos aspectos a la glándula venenosa de las serpientes, Cohen aisló un FCN de las glándulas salivales del ratón que era unas 10.000 veces más activo que el purificado del sarcoma.

En los ratones tratados con anticuerpos frente al FCN los ganglios simpáticos tenían un tamaño tan reducido que eran difícilmente visibles con el microscopio de disección.

Sin embargo, los anticuerpos frente al FCN no producían altera-

ciones en otros órganos y tejidos, y por razones desconocidas, no dañaban a los ganglios simpáticos de localización periférica como los que controlan los órganos sexuales en ambos sexos.

La obtención de pruebas convincentes en su favor proporcionaría la evidencia de que el factor de crecimiento nervioso es un requerimiento absoluto para la supervivencia y crecimiento de las neuronas simpáticas inmaduras en el animal vivo.

En 1963 Pietro Angeletti y Levi Montalcini disecaron ganglios sensitivos y simpáticos en sus componentes celulares; neuronas, células de la glía y fibroblastos sobrevivían y se multiplicaban, pero las neuronas experimentaban una degeneración masiva. La adición diaria de pequeñas cantidades de FCN al medio de cultivo determinaba la supervivencia de las neuronas por períodos indefinidos y la formación de denso retículo de fibras nerviosas que al cabo de pocos días cubría completamente la superficie de la placa de cultivo.

El disponer de cantidades de FCN puro del orden de miligramos ha permitido ensayar sus efectos en el organismo vivo, por razones prácticas los roedores son los animales de elección para los experimentos. Al inyectar 10 mg. de FCN por gramo de peso corporal en roedores recién nacidos durante períodos de hasta tres semanas, sus ganglios simpáticos experimentaban un aumento de tamaño y llegaba a ser de 10 a 12 veces mayores que los de los animales de control. Este incremento excesivo de tamaño de los ganglios simpáticos podrían estar en relación con tres procesos distintos:

- 1) Un incremento de la velocidad de diferenciación de las neuronas simpáticas
- 2) Un aumento del número total de neuronas en el ganglio y
- 3) Un incremento en el volumen de las neuronas completamente diferenciadas.

El CFN, además de ser aparentemente esencial para la supervivencia de las neuronas simpáticas inmaduras, desempeñaría un papel vital en etapas de organogénesis dirigiendo las fibras nerviosas hacia sus correspondientes órganos efectores. Se ha propuesto tres mecanismos básicos para explicar la formación de circuitos neuronales específicos:

- 1) Un programa genéticamente predeterminado en cada neurona, que se expresa según reglas rígidas y no modificables
- 2) Un proceso al azar de prueba y error en el que las fibras nerviosas en crecimiento que establecen conexiones adecuadas quedan consolidadas y aquellas que fracasan son reabsorbidas:
- 3) Un programa general de formación de circuitos que dependería de la interacción de factores genéticos y factores extrínsecos.

El tercer mecanismo parece por tanto el más probable: Los circuitos neuronales se establecerán a través de alguna combinación de factores genéticos y factores extrínsecos.

La existencia de tales factores extrínsecos fue sugerida por primera vez por Santiago Ramon y Cajal que los concibió como señales químicas que emanaban de los tejidos periféricos dirigiendo el crecimiento de las fibras nerviosas hacia sus células efectoras, Cajal denominó a este proceso neurotropismo. Su hipótesis fue olvidada durante muchos años al no disponerse de metodología adecuada para detectar tales factores químicos en el embrión vivo. El descubrimiento y la obtención del CFN proporcionó una oportunidad para reconsiderar el concepto de neurotropismo en condiciones experimentales más favorables.

Un efecto inesperado de ese tratamiento fue el hecho de que las fibras nerviosas surgidas de los ganglios simpáticos invadían -

el cerebro y la médula espinal. Aparentemente, el FCN inyectado en el cerebro difundía a través de las raíces sensitivas y motoras de la médula espinal y alcanzaba la cadena ganglionar simpática que flanquea la médula, donde inducía el crecimiento de fibras nerviosas.

El gradiente de FCN no determina completamente el curso de las fibras nerviosas, pero ayuda a orientarlas en la dirección adecuada.

Puesto que el FCN se libera en cantidades muy pequeñas en los tejidos periféricos que reciben inervaciones de los ganglios simpáticos parece evidente que un gradiente de difusión de FCN dirige las fibras hacia su correspondiente célula efectora.

Cuando la fibra nerviosa en crecimiento y la célula efectora establecen finalmente contacto, la adhesión provisional se consolida constituyéndose la organización estructural y funcional de la sinapsis. El transporte retrógrado del FCN por el axón es absolutamente esencial para la supervivencia de las neuronas.

El trabajo de distintos laboratorios ha demostrado que el transporte retrógrado de FCN por el axón sigue a su interacción con sitios receptores específicos de las terminaciones de las fibras nerviosas. Los receptores son proteínas localizadas en la superficie externa de la membrana celular; estas moléculas proporcionan sitios de reconocimiento específico para sustancias que transmiten mensajes tales como hormonas neurotransmisoras y factores de crecimiento. La existencia de tales receptores específicos en la superficie de las neuronas hace posible que el FCN ejerza sus acciones a concentraciones extraordinariamente bajas. La Unión de FCN a sus receptores desencadena una serie de fenómenos bioquímicos que con-

ducen finalmente al crecimiento de la fibra nerviosa.

De la manera en que el FCN controla la unión de estas proteínas filamentosas es que actúa directamente incrementando la polimerización de la tubulina y actina, las proteínas monoméricas que dan lugar, respectivamente, a los microtúbulos y a los microfilamentos.

Recientemente se ha descubierto una función del FCN del todo distinto; ciertas células no nerviosas respondían a la proteína.

Se demostró en 1977* que las células de la línea designada -- PC12 responden al FCN adquiriendo propiedades características de las neuronas simpáticas.

Las células tratadas con FCN emiten fibras que se vuelven eléctricamente excitables y almacenan y liberan neurotransmisores -- del tipo de las catecolaminas. Cuando se eliminan el FCN del medio de cultivo, las fibras axónicas se retraen, se pierden -- las otras propiedades neuronales y aparece de nuevo la proliferación incontrolada característica de las células neoplásicas.

Poco después de este descubrimiento K. Unsicker y sus colegas de la Universidad Johns Hopkins observaron que las células cromafines obtenidas de la médula adrenal (parte interna de la -- glándula) y cultivadas en presencia de FCN adquieran las propiedades bioquímicas y morfológicas de las neuronas simpáticas.

La molécula se sintetiza y libera también en pequeñas cantidades por una gran variedad de células normales y neoplásicas.

* Según Lloyd A. Greene y Arthur S. Fischler, de la Facultad de Medicina de Harvard.

A Bjorklung. B. Bierre y U. Stenevi de la Universidad de Lund - obtuvieron en (1967) resultados preliminares que señalan que - las neuronas del cerebro secretoras de catecolaminas responden al FCN con una ramificación profusa de sus fibras nerviosas. - Si tales hallazgos se confirman, se dispondrá de un poderoso - instrumento para modular la función de determinados circuitos cerebrales que desempeñan un papel crucial en muchos tipos de conducta.

De una neurona simpática inmadura inducida y dirigida por el - FCN. En condiciones normales las células efectoras inervadas - por las neuronas simpáticas o las que se hallan presentes a lo largo de la vía de crecimiento del axón, sintetizan y segregan pequeñas cantidades de FCN. El factor de crecimiento difunde - en el espacio intercelular y se une a moléculas receptoras específicas de la superficie de la neurona inmadura. La interacción del FCN y su receptor desencadena (a través de un mecanismo aún desconocido) la interacción en el interior de la neurona de las proteínas filamentosas llamadas microtubulos y microfilamentos. Estas estructuras son constituyentes esenciales -- del cono de crecimiento, de los axones que experimentan elongaciones.

El cono de crecimiento situado en el extremo de la fibra nerviosa posee prolongaciones exploradoras móviles llamadas microespículas, que confieren movimiento y proyectan en una dirección determinada al axón en crecimiento exclusivamente.

Una vez que el axón ha establecido contacto definitivo con sus células efectoras, las conexiones se consolidan en uniones físicas y funcionales conocidas como sinapsis.

El FCN producido por las células efectoras es conducido directamente a través del axón hacia el cuerpo celular mediante un mecanismo denominado transporte axónico retrogrado que proba-

blemente, se debe a la acción de estructuras filamentosas del axón.

Las células de la cresta neural viajan grandes distancias en el embrión humano en y sobre un sitio específico en el tejido antes de que se diferencien. Estas rutas tomadas por estas células peripatéticas (viajeras) son muy específicas y tan -- pronto como ellas alcanzan la meta se detiene la migración.

La migración celular camina en dos corrientes. La primera, - una corriente dorsal emigra en tejidos con espacios entre el - tubo neural y el dorso del ectodermo. Una segunda corriente emigra ventralmente entre el tubo neural y las somitas usando la lámina basal y cubriendo el epitelio neural como un sustrato.

Las células emigran a lo largo de las membranas y dentro de - la colagena llenan las matrices extracelulares, interactuando con los tejidos vecinos. Ellos eventualmente detienen la migración en lugares específicos donde pueden agregarse dentro de masas compactas o dispersarse en tejidos vecinos.

BIBLIOGRAFIA

CAPITULO IV

Yashizaki Narió (Departament of Biology, Faculty of General Education, Gifu University, Gifu 502, Japan).- Ionic induction of the frog. cement-gland cell from presumptive ectodermal tissues.- Journal of Embriology and Exp. Morphology, February 1981, 249-258 pp. Volumen 61.

Levi-Montalcini Rita, Calissano Pietro.- Scientific American El Factor de Crecimiento Nervioso.- EEUU 1979, Prensa Científica, S.A. No. 24 pag.

Lopez Antúñez.- Sistema Nervioso.- 1a. Edición 1979 Editorial Limusa pp. 32-34

Dr. Jan Langman.- Embriología Médica.- Editorial Interamericana. 2a. Edición 1975.

Keith L. Moore Embriología Clínica.- Editorial Interamericana.- 3a. Edición 1978

Gray's Anatomy.- Peter. L. Williams. Professor fo Anatomy Anys Hospital Medical School. University of Londo.- 35 th Edición.- Edited by,- Roger Warwick B.Sc. Ph. D.M.D. Ingman 1973.

E. Orts. Lllorca and. J.M. Domenech Mateu. Testoyron is a potent inducer of chick blstoderm. Departamento de Anatomía Facultad de Medicina. Universidad Completense. Madrid, and Departamento de -- Anatomía, FACultad de Medicina de Barcelona. bellaterra. Sudin.- Journal of Human Evoluti3n Vol 7.- 1978

CAPITULO V

IMPORTANCIA DE LA INDUCCION Y DIFERENCIACION CELULAR EN EL DESARROLLO DE CAVIDAD ORAL

CAPITULO V

IMPORTANCIA DE LA INDUCCION Y DIFERENCIACION CELULAR EN EL DESARROLLO DE CAVIDAD ORAL

INTRODUCCION

La cavidad bucal se forma a partir de dos fuentes:

- a) Una depresión exterior, denominada estomodeo, cubierta por ectodermo.
- b) Con una parte posterior a la misma que se deriva del extremo cefálico del intestino anterior cubierta con endodermo.

Estos dos tejidos forman la membrana bucofaríngea en etapa inicial pero ésta se abre y desaparece durante la tercera semana del desarrollo originando el istmo de las fauces.

Los tejidos en la boca se derivan de ectodermo y endodermo.

El epitelio del paladar duro, lados de la boca, labios y esmalte --

dentario son derivados del ectodermo, así como, el epitelio secretor y las células que cubren los conductos de las glándulas parótidas.

Del endodermo se derivan el epitelio de la lengua, piso de la boca, pilares de las fauces y casi todo el paladar blando al igual que -- los conductos de las glándulas sublinguales y submaxilares.

GLANDULAS SALIVALES.- La glándula salival, como muchos otros derivados endodérmicos surge como un pequeño botón epitelial que crece hacia el interior de un espacio tisular ocupado por mesénquima.

El mesenquima envuelve al epitelio y promueve el crecimiento ramificado de los acúmulos arracimados de túbulos que componen a la glándula salival. La interacción semeja una inducción entre el tejido mesenquimatoso inductor y el epitelio ectodérmico responsivo. Las ramificaciones resultan de la aparición continua de surcos en los lóbulos epiteliales. La formación de surcos cuneiformes es -- también el modo de morfogénesis principal de los epitelios, como -- el del pulmón.

Sólo el mesodermo salival tiene la propiedad de inducir la morfogénesis tubular. En presencia de mesenquima heterogéneo como el mesodermo bronquial, el epitelio se desarrolla en forma esférica compacta sin que aparezcan túbulos. Esto indica un alto grado de especificidad de inducción.

Los materiales extracelulares entre capas de tejidos son esenciales para este proceso inductor. El contacto de superficie en medio de un espacio ocupado por matriz parece mediar entre las interacciones de ambos tejidos.

El espacio entre el mesénquima y el epitelio es complejo, consiste de una lámina basal de fibras colágenas y mucopolisacáridos o gli-

cosaminoglicanos que contiene iones sulfato (condroitin sulfatos). En sentido superficial en esta lámina se encuentra una región más difusa de matriz extracelular que contiene otros derivados de los glucosaminoglicanos, colágenos adicionales. Estos materiales matriciales, derivados tanto del epitelio como del mesenquima en una síntesis compartida pueden teñirse con colorantes como el rojo rutenio. Además, la distribución de glucosaminoglicanos recientemente sintetizados puede observarse mediante radioautografía empleando precursores de estos, tales como glucosaminas o sulfatos radiactivos. Los glucosaminoglicanos se detectan en la totalidad de la región de la lamina basal, pero las regiones más morfogenéticamente activas como los botones y lóbulos, que sufren formación cuneiforme, son generalmente los sitios de depósitos del nuevo glucosamino mientras que no se encuentran estos en las superficies cuneiformes entre las ramificaciones y el tronco principal. Parece ser importante el depósito activo de glucosaminos en la lámina basal para la ramificación epitelial.

Los primordios salivales tratados con tripsina o colagenasa pierden el mesenquima circundante y la capa superficial de glucosamino. -- Cuando estos primordios glandulares son colocados en cultivos con mesenquima fresco, los lóbulos y surcos cuneiformes desaparecen y el epitelio se hace liso y esférico.

Después, desarrolla ramificaciones y reanuda la morfogénesis normal. Por otro lado, el tratamiento con bajas concentraciones de colagenasa sólo elimina el mesenquima de los primordios dejando la mayor parte del glucosamino intacto. Dichos epitelios recombinados con mesenquima no se hacen esféricos, retienen su aspecto lobulado normal y continúan su morfogénesis. Parece que una capa superficial del glucosamino contiene la morfología ramificada del epitelio.

Con diferentes tratamientos enzimáticos, los componentes glicosaminos específicos son extirpados selectivamente para determinar cua--

les son los más importantes en la morfogénesis. Las enzimas altamente purificadas como la hialuronidasa o la condroitinasa, extirpan a los componentes glucosaminos de la lámina basal.

Todas las glándulas salivales tienen el mismo plan de origen y desarrollo. Aparecen hacia la séptima semana como eminencias sólidas de células en la pared de la boca en desarrollo; estas células crecen hacia el mesenquima subyacente. Las yemas epiteliales se ramifican de manera repetida para formar conductos sólidos, cuyos extremos se redondean para formar acinos secretores. Más tarde, los conductos sólidos y los acinos forman la luz. El mesénquima circundante se condensa para formar la cápsula y divide a cada glándula en lóbulos o lobulillos, conductos y acinos de glándulas. La parótida se derivan del ectodermo, las glándulas submaxilares sublinguales de endodermo.

- LENGUA

Hacia la cuarta semana aparece una tumefacción medial en la pared endodérmica ventral o piso de la faringe denomina tubérculo impar. Un poco más adelante aparecen dos tumefacciones linguales laterales, a cada lado del tuberculo impar derivado del extremo anterior del primer par de arcos faríngeos las tumefacciones linguales laterales aumentan ahora de tamaño, crecen en sentido medial y se fusionan entre si, el tubérculo impar es sepultado por el crecimiento de los mismos. Las tumefacciones linguales por lo tanto, forman los dos tercios anteriores o cuerpo de la lengua, la mucosa de cada lado será inervada por un nervio lingual, rama de la división maxilar inferior del quinto nervio craneal.

El tercio posterior o raíz de la lengua inicialmente corresponde a dos elevaciones que aparecen caudalmente al agujero ciego y son la cúpula y la eminencia hipobranquial, más voluminosa esta última que se desarrolla a partir del mesodermo de tercero y cuarto arcos branquiales.

Al desarrollarse la lengua, la cópula es excedida gradualmente -- por la eminencia hipobranquial y desaparece., en consecuencia el tercio posterior de la lengua se desarrolla a partir de la porción craneal de la eminencia hipobranquial.

La línea de fusión de las porciones anterior y posterior de la -- lengua es señalada por una formación en "V" llamada surco terminal señalada más claramente por las papilas circunvaladas que están situadas en la mucosa anterior al surco terminal y sus yemas gustativas son inervadas por el noveno nervio craneal. Se cree que, durante el desarrollo la mucosa del tercio posterior de la - lengua es impulsada hacia adelante un poco más de modo que las fibras del noveno nervio craneal cruzan el surco terminal para inervar estas yemas gustativas.

Los músculos de la lengua se derivan de los miotomas de los somitas occipitales que, al principio están en relación íntima con el cerebro caudal en desarrollo y más tarde, emigran hacia abajo y - hacia adelante alrededor de la faringe y entran en la lengua.

Los miotomas emigrantes se llevan con ellos la inervación del duodécimo por craneal (hipogloso).

La epiglotis está formada por el tercio superior de la cópula que es separada de la lengua por un surco transversal.

La glándula tiroides se desarrolla como divertículo desde el piso de la faringe, por detrás del tubérculo impar, al crecer la lengua el tiroides en desarrollo desciende en la porción anterior del cuello dejando una cicatriz en el lugar de origen denominado agujero ciego.

- INDUCCION DE MAXILARES, PALADAR Y LABIOS

La formación y sobrecrecimiento de las terminaciones craneales del primer arco faríngeo que contienen mesenquima originado desde las células de la cresta neural aumentan y se extienden debajo del ojo y forman las partes laterales del estomodeo-primitivo.

El labio superior se forma por crecimiento medial de los procesos maxilares superiores del primer arco faríngeo de cada lado. Por último, estos se unen en la línea media y se fusionan entre sí y con los procesos globulares fusionados del proceso nasal medio. Las partes laterales del labio superior, por lo tanto, se forman a partir de los procesos maxilares, y la parte media, o *filtrum*, a partir del proceso nasal medio, con contribución de los procesos maxilares superiores.

El labio inferior se forma a partir del proceso maxilar inferior del primer arco faríngeo de cada lado. Los procesos crecen en sentido medial por debajo del estomodeo, se fusionan en la línea media y forman todo el labio inferior.

Cada labio se separa de la encía respectiva como resultado de la aparición de un engrosamiento lineal del ectodermo, llamado *lámina labiogingival*, que crece hacia el mesenquima subyacente y degenera más adelante. Se forma así un surco profundo entre labios y encías. En la línea media queda una zona pequeña de *lámina labiogingival* que sujeta cada labio en la encía respectiva y forma el frenillo.

Al principio de la vida fetal, las cavidades nasal y bucal están en comunicación, pero, más adelante, quedan separadas por el desarrollo del paladar. Los premaxilares, que llevan los dientes incisivos, se forman por fusión de los procesos globulares del proceso maxilar superior de cada lado que envía en sentido medial una placa

horizontal denominada proceso palatino. Ambas placas se unen entre sí con los premaxilares y el tabique nasal en desarrollo; la fusión ocurre desde la región anterior hacia la posterior. Un poco más -- tarde crecen dos pliegues hacia atrás, desde el borde posterior de los procesos palatinos, para formar el paladar blando; la unión de los dos pliegues del paladar blando ocurre durante la octava semana. Las dos partes de la úvula se fusionan en la línea media durante la undécima semana. La línea de unión entre los premaxilares y los -- procesos palatinos está representada en la línea media por el orificio incisivo.

En descripciones del desarrollo prematuro se ha referido la presencia de crecimientos centrales dentro de cada apófisis maxilar, estos han sido establecidos o empleados para que la proliferación de las células mesenquimatosas se incrementen durante el desarrollo de ambas apófisis nasal y maxilar. Se observó que los valores de proliferación estaban aproximadamente inalterables durante las etapas tempranas y declinaban durante etapas posteriores de desarrollo.

Apreciaciones más rápidas de rechazo en la proliferación de células fueron observadas en las regiones adyacentes a las apófisis nasales.

La densidad celular en la apófisis maxilar es aproximadamente ---- 80-100% más alta que en el -techo de la boca- en las etapas primarias (semanas 28-30) y 30-50% más alta en posteriores etapas (semanas 30-32). Los valores de diferencia oscilan de 15% a 134%

La densidad celular en el mesenquima de la apófisis maxilar en relación con el piso de boca fue más grande durante todo el período - de desarrollo estudiado.

Los descubrimientos de Warbrick (1960) en su estudio de el labio superior y la cavidad nasal en el embrión humano observaron que, - el mesenquima del apófisis maxilar estaba comprimido relativamente respecto al del piso de boca. Había realmente una clara demarcación entre las dos regiones en relación a la densidad celular.

Las diferencias en la densidad celular entre las dos regiones le permitieron pensar que había una pequeña "mezcla de mesenquima" de las dos regiones en la zona de fusión.

Las medidas de la densidad celular fueron también analizadas en orden para probar la hipótesis de que la diferencia en el tiempo y valor de la inclinación en la proliferación celular entre el apófisis maxilar y el piso de boca podría ser debido a un complicado mecanismo de "inhibición de contacto" o una "inhibición de dependencia de densidad de crecimiento" esto se vió en los huesos de la cabeza y cara de embriones vertebrados sólo formados - después que las células progenitoras han sufrido una interacción inductiva con epitelio embrionario.

Las células mandibulares o mesectodérmicas formaron hueso cuando se colocaron con productos epiteliales extracelulares.

Concluimos que los ácidos proteínicos compuestos de lámina basal epitelial proveen un estímulo inductivo suficiente para iniciar - la diferenciación de hueso dentro del mesectodermo mandibular.

Como en la inducción de la mayoría de todos los tejidos de los - embriones vertebrados, factores epigenéticos son necesitados antes de que los huesos de la membrana del esqueleto cráneo-facial del embrión pueda diferenciarse.

Interacciones inductivas similares fueron mostradas para ser requeridos por osteogénesis empezando en la maxila, paladar, mandí

bula, calota, esqueleto craneal y en esqueleto general del embrión de pollo o de ratón.

En un esfuerzo para identificar el modo de acción de estos inductores epiteliales osteogénicos se ha mostrado que su habilidad inductiva esta correlacionada con la viabilidad y la actividad mitótica. Evidencias ultraestructurales localizan esta actividad inductiva dentro de la lámina basal como material depositado por epitelio in vitro.

El tratamiento de cultivos epiteliales con tripsina o L-azetidine-carboxilic presentó habilidad para inducir la formación de hueso.

Técnicas completas de cultivo de embriones han avanzado hasta el punto en que el estudio del desarrollo normal y anormal del paladar primario " in-vitro " es posible

Se empezaron a usar múltiples sustancias de diferentes propiedades desde inhibidores de proteínas hasta hormonas, corticoides etc, estudiándose los efectos creados en cavidad oral, de estos estudios revisaremos algunos, los cuales podrían ser de gran utilidad sus resultados.

Se efectuó la administración de Tunicamicin (TM) que es un inhibidor de proteínas como la glicostatina en la región de desarrollo del paladar primario por si pudiera inducir al labio leporino en cultivo.

Bajo estas condiciones las placas tratadas con Tunicamicin fueron encontradas en el desarrollo del labio leporino en 14 de 15 embriones comparados con los controlados

Estos experimentos demuestran que la administración localizada de Tunicamicin resulta en la formación del labio leporino en cultivo

de embriones completos (La técnica de administración localizada - de drogas y teratógenos en el cultivo de embriones completos puede ser de utilidad para estudios similares en el desarrollo embrionario).

Por varias décadas las hormonas habían sido usadas durante el embarazo para mejorar la supervivencia fetal y como terapia de enfermedad materna.

Muchas de estas hormonas producen efectos letales y teratológicos en fetos y recién nacidos*

De todas formas su uso durante el embarazo ha sido reportado ocasionalmente de ser complicado en el desarrollo del paladar hendido en la descendencia (Horres y Ross 1956, Doig y Collman 1956 -- Bongeovanni y Mac Fadden 1960, Popert 1962)

En 1950 Boxter y Fraser reportaron que la administración de cortisona a los ratones prenatales producía paladar hendido en los fetos.

Mientras la teratogénesis de los glucocorticoides ha sido estudiado extensamente en diferentes especies de ratones. En un estudio reciente, Shah y Travill 1976.

En 1950 Boxter y Fraser reportaron que la administración de corticoides a ratones en gestación, producía fisura palatina en los fetos.

Shah y Frawill (1976) descubrieron el efecto de la hidrocortisona, corticosterona, prednisolona, triamcinolona, dexametasona en palatogénesis de Hamsters:

*Según los autores Reslly 1958, Sutherland y Light 1965, Herbst 1973

Cuatro de cinco glucocorticoides dadas a hembras hamsters durante la gestación produjeron fisura palatina en los fetos. Sólomente en administración de cortisona no se produjo fisura palatina.

Una curva normal integrada indicó una asociación cercana entre la dosis y la probabilidad de fisura palatina siguiendo la administración de dexametasona, triamcinolona, prednisolona, corticosterona. Para efectos de comparar la potencia teratogénica de diferentes drogas, la dosis efectiva actual que nos daría el 0.5 de - el 95% de confiabilidad.

Uno puede deducir que la triamcinolona parece ser más potente que otro glucocorticoide en producir fisura palatina puesto que una - dosis relativamente pequeña es requerida para producir el efecto deseado en fetos.

La morfología de fisura palatina observada varió, algunos siendo completos y otros incompletos o parciales, la fisura completa se extendía a lo largo del paladar secundario. La fisura parcial - de paladar interesaba la parte anterior del paladar solamente, o una combinación de las partes anterior y posterior del paladar se - cundario con fusión en el centro.

Ocasionalmente un paladar hendido de sólo la parte posterior del paladar secundario fue también observado dándonos una úvula bífida.

Estas observaciones prestaron soporte futuro a la hipótesis de -- Fraser 1964) que el efecto teratogénico de un compuesto es espo-- rádico e impredecible entre especies.

Una sola inyección intramuscular de 20-60 mg. de corticosterona - produjo paladar hendido en todos los fetos. Observaciones simila-

res fueron hechas encontrando inyección de 1-5 mg. de triamcinolone; 2.5 mg. de dexamethasona y 15-20 mg. de prednisolona la frecuencia del paladar hendido bajó así como, la dosis de teratógeno fue reducida.

Una curva normal integrada indicó una estrecha asociación entre la dosis y la probabilidad del paladar hendido.

La correlación entre el peso del feto y la fisura palatina ha sido también observada en ratones por Fraser y Faintor (1951), la inhibición de crecimiento fetal fue directamente relacionado a la dosis, la frecuencia y el tipo de fisura palatina.

Podemos pues, sugerir que la duración de los efectos inhibitorios de crecimiento por glucocorticoides juegan un papel importante en la inducción de fisura palatina.

Tratando a largas dosis de glucocorticoides el efecto retardado es más rápido y de más larga duración que en pequeñas dosis.

B) FACTORES QUE MOTIVAN EL DESARROLLO DENTARIO

Muchos procesos de crecimiento fisiológico participan en el desarrollo progresivo del diente. Excepto la iniciación, que es un hecho momentáneo, estos procesos se superponen considerablemente y muchos son continuos en varias etapas histológicas. Aunque cada uno de ellos sobresale en una de las etapas. Por ejemplo; la diferenciación histológica es característica en la etapa de campana y la proliferación se observa desde la etapa de casquete -- hasta la etapa de campana avanzada, como se observa en el cuadro siguiente:

Etapas morfológicas	Procesos fisiológicos
Lámina dentaria	Iniciación
Etapa de yema	Proliferación
Etapa de casquete (temprana)	Dif. histológica
Etapa de casquete (avanzada)	Dif. histológica
Etapa de campana (temprana)	Aposición.
Formación de esmalte y matriz de la dentina	

Iniciación.- La lámina y las yemas dentarias representan la parte del epitelio bucal que tiene potencialidad para la formación del diente. Células específicas poseen el potencial del crecimiento total de ciertos dientes, y responde a los factores que inician el desarrollo dentario. Los diferentes dientes se inician en momentos bien definidos y la iniciación es puesta en -- marcha por factores desconocidos.

Los dientes pueden desarrollarse en localizaciones anormales, - por ejemplo, en el ovario (quistes o tumores dermoides) o en la

hipófisis (ver capítulo II) En tales casos el diente pasa por etapas de desarrollo similares a las de los situados en los maxilares.

La falta de iniciación tiene como consecuencia la ausencia de dientes, lo que puede afectar un sólo diente, los más frecuentes son los incisivos laterales superiores permanentes, los terceros molares y los segundos premolares inferiores o falta de la dentadura completa, llamada anodoncia (ver cuadro del Capítulo VI) por otra parte la iniciación anormal aumentada puede dar dientes supernumerarios aislados o múltiples.

Proliferación.- La actividad proliferativa acentuada sobreviene en los puntos de iniciación y desencadena, sucesivamente, las etapas de yema, casquete y de campana del órgano dentario. El crecimiento proliferativo provoca cambios regulares en el tamaño y las porciones de los gérmenes dentarios en crecimiento.

Durante la etapa de proliferación, el germen dentario tiene potencialidad para progresar hacia un desarrollo más avanzado. Esto se ilustra por el hecho de que los implantes de las etapas tempranas continúan su desarrollo en cultivos de tejidos, pasando por las etapas subsecuentes de diferenciación histológica y crecimiento apositivo. Un disturbio o interferencia experimental tiene efectos completamente diferentes, de acuerdo con el momento de su actividad y la etapa del desarrollo que afecte.

Diferenciación histológica.- La diferenciación histológica sigue a la etapa proliferativa. Las células formadoras de los gérmenes dentarios, que se desarrollan durante la etapa proliferativa, sufren cambios definitivos, tanto morfológicos como funcionales, y adquieren su asignación funcional. Las células se tornan restringidas en sus potencialidades y suspenden su capa-

cidad para multiplicarse conforme adquieren nueva función tal como lo hacen todas las células en diferenciación. Esta fase alcanza su más alto desarrollo en la etapa de campana del órgano dentario, precisamente antes de comenzar la formación y aposición de la dentina y el esmalte.

La influencia organizadora del epitelio dentario interno sobre el mesénquima es clara en la etapa de campana, y provoca la diferenciación de las células vecinas de la papila dentaria hacia odontoblastos. Con la formación de la dentina, las células del epitelio dentario interno se transforman en ameloblastos y se forma matriz de esmalte frente a la dentina. El esmalte no se forma si falta la dentina, como se ha demostrado por la falla para formar esmalte en los ameloblastos trasplantados cuando no hay dentina, por lo que se sabe que la formación de dentina precede y es esencial para la formación del esmalte. La diferenciación de las células epiteliales es previa y esencial para la diferenciación de los odontoblastos y la iniciación de la formación de dentina.

Diferenciación morfológica.- La imagen morfológica o forma básica y tamaño relativo del diente futuro se establece por medio de la diferenciación morfológica es decir, de crecimiento diferencial. Por lo tanto, la diferenciación morfológica es imposible sin la proliferación.

La etapa avanzada de campana señala no solamente la diferenciación histológica activa, sino también una etapa importante de la diferenciación morfológica de la corona al delinear la futura unión dentinoesmalítica.

Las perturbaciones en la diferenciación morfológica pueden afectar la forma y el tamaño del diente sin disminuir la función de

los ameloblastos o de los odontoblastos. Algunas partes nuevas pueden estar diferenciadas como son cúspides o raíces supernumerarias, o puede resultar una duplicación, o bien puede ocurrir la supresión de algunas partes como pérdida de cúspides o raíces, o el resultado puede ser un diente malformado como en el caso de los incisivos de Hutchinson, donde el esmalte y la dentina pueden ser de estructuras normal siendo la forma del diente la que se encuentra afectada.

Aposición.- El crecimiento apositivo del esmalte y la dentina es un depósito en capas, de una matriz extracelular. Por lo tanto este crecimiento es de tipo aditivo. Es la realización de los planos de lineados en las etapas de la diferenciaciones histológicas y morfológicas. El crecimiento apositivo se caracteriza por el depósito regular y rítmico de material extracelular, incapaz de crecer más por sí mismo. Durante esta etapa se alternan períodos de actividad y de reposo a intervalos definidos.

La matriz es depositada por las células a lo largo del sitio contorneado por las células formadoras al final de la diferenciación morfológica, determinando las futuras uniones dentinoesmáltica y denticementaria, de acuerdo con un modelo preciso de actividad celular, común a todos los tipos y formas de los dientes.

DESARROLLO DENTARIO

Lámina dentaria.- Es el primer signo del desarrollo dentario humano y aparece durante la sexta semana de la vida embrionaria.

En esta etapa el epitelio bucal consiste en una capa basal de células cilíndricas y otra superficial de células planas. El epitelio está separado del tejido conjuntivo por una membrana basal. Algunas células de la capa basal del epitelio bucal comienza a proliferar a un ritmo más rápido que las células adyacentes, se origina un engrosamiento epitelial en la región del futuro arco dentario y se extien

de a lo largo de todo el borde libre de los maxilares. Es el esbozo de la porción ectodérmica del diente conocido como lámina dentaria. Se observan las mitosis tanto en el epitelio como en el mesodermo subyacente.

Yemas dentarias.- En forma simultánea con la diferenciación de la lámina dentaria se originan de él, en cada maxilar, salientes redondas u ovoideas en diez puntos diferentes, que corresponden a la posición futura de los dientes deciduos y que son los esbozos de los órganos dentarios, o yemas dentarias. Empiezan a proliferar más rápido las células de los gérmenes dentarios que las células vecinas y se inicia el desarrollo de estos germenos.

La proliferación de las yemas dentaria no es uniforme, este crecimiento desigual se caracteriza por una invaginación poco marcada en la superficie profunda de la yema.

Las células periféricas de la invaginación de la yema forman el epitelio dentario externo en la convexidad, que consiste en una sola hilera de células cuboideas y el epitelio dentario interno situado en la concavidad, formado por una sola capa de células que se diferencian, antes de la amelogenénesis, en células cilíndricas "los ameloblastos", que miden de 4 a 5 m. de diámetro y 40 m. de alto aproximadamente. Las células del epitelio dentario interno ejercen influencia organizadora sobre las células mesenquimatosas subyacentes, que se diferencian hacia odontoblastos.

Las células que están en el centro del órgano dentario entre los epitelios externo e interno, comienza a separarse por aumento del líquido intercelular y se disponen en una malla llamada retículo estrellado entre este y el epitelio dentario interno aparecen algunas capas de células escamosas llamadas estrato interno que parecen ser esenciales para la formación del esmalte ya que no se en---

cuentran en la parte del germen dentario que contornea las porciones de la raíz del diente, y que no forman esmalte.

Las células del retículo estrellado se caracterizan por tener forma reticular ramificada y sus espacios tienen líquido mucoso, rico en albúmina lo que imparte al retículo estrellado consistencia acojinada que después sostiene y protege a las delicadas células formadoras del esmalte. Este retículo se expande más, principalmente por el aumento del líquido intercelular. Las células son estrelladas, con prolongaciones largas que se anastomosan con las vecinas. Antes de comenzar la formación del esmalte, el retículo estrellado se retrae como consecuencia de la pérdida de líquido intercelular.

Papila dentaria.- Es mesénquima, encerrado parcialmente por la porción invaginada del epitelio dentario interno, comienza a multiplicarse bajo la influencia organizadora del epitelio proliferante del órgano dentario. Se condensa para formar la papila dentaria, que es el órgano formador de la dentina y del esbozo de la pulpa. La papila dentaria muestra gemación activa de capilares y mitosis y sus células periféricas, contiguas al epitelio dentario interno, crecen y se diferencian después hacia odontoblastos. Antes que el epitelio dentario interno comience a producir esmalte, las células periféricas de la papila dentaria se diferencian hacia odontoblastos bajo la influencia organizadora del epitelio. Primero toman forma cuboidea y después cilíndrica y adquieren la potencialidad específica para producir dentina.

La membrana basal que separa el órgano dentario epitelial de la papila dentaria, inmediatamente antes de la formación de la dentina, se llama membrana preformadora.

Saco dentario.- Simultáneamente al desarrollo del órgano y la papila dentaria, sobreviene una condensación marginal en el mesénquima que los rodea. En esta zona se desarrolla gradualmente una capa más densa más fibrosa, que es el saco dentario primitivo. Antes de comenzar la formación de los tejidos dentales, el saco dentario muestra disposición circular de sus fibras y parece una estructura capsular. Con el desarrollo de la raíz, sus fibras se diferencian hacia fibras periodontales que quedan incluidas en el cemento y en el hueso alveolar.

El órgano dentario epitelial, la papila dentaria y el saco dentario son los tejidos formadores de todo un diente y su ligamento periodontal.

El desarrollo de las raíces comienza después que la formación del esmalte y la dentina ha llegado al nivel de la futura unión

El órgano dental epitelial desempeña una parte importante en el desarrollo de la raíz, pues forma la vaina radicular epitelial de Hertwing, que modela la forma de las raíces e inicia la formación de la dentina radicular. La vaina consiste únicamente de los epitelios dentarios externo e interno, cuando se ha depositado la primera capa de dentina radicular la vaina pierde su continuidad y su relación íntima con la superficie dental pueden quedar residuos de ésta que persisten como restos epiteliales de Malassez en el ligamento periodontal.

Existe diferencia notable en el desarrollo de la vaina radicular epitelial de Hertwing con una raíz y en los que tienen dos o más raíces. Antes de comenzar la formación radicular, la vaina radicular forma el diafragma epitelial. Los epitelios denta

rios externo e interno se doblan a nivel de la futura unión cemento-esmáltica hacia un plano horizontal, estrechando la abertura cervical amplia del germen dentario.

La diferenciación de los odontoblastos y la formación de la dentina sigue el alargamiento de la vaina radicular. Al mismo tiempo, el tejido conjuntivo del saco dentario que rodea la vaina prolifera y la divide en una malla de bandas epiteliales. El epitelio es alejado de la superficie de la dentina de tal modo que las células del tejido conjuntivo se ponen en contacto con la superficie de la dentina y se diferencian en cementoblastos los cuales depositan sus capas de cemento sobre la superficie de la dentina.

BIBLIOGRAFIA

CAPITULO V

Ravindra M. Shah (from The Department of Oral Biology Faculty of Dentistry University of British Columbia, Canada) Kilistoff Alan.- Cleft palate induction in Hamster Fetuses by glucocorticoid hormones and their synthetic analogues J. Embryol, exp. Morph Vol. 36.1, pp. 101-108, 1976 Editada en Gran Bretaña.

Brian K. Hall (Departamento of Biology, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia) R. J. Van Exan.- Induction of bone by epithelial cell products J. Embryol, exp. Morph. Vol 69, pp. 37-46 , 1982 Printed Great Britain Company of Biologists Limited 1982.

Ravindra m. Shah (faculty of Dentistry, University of British Columbia Vancouver British Columbia, Canada V6T1W5) Alan Kilistoff Cleft palate induction in Hamster fetuses by glucocorticoid hormones and their synthetic analogues J. Embryol. Exp. Morph. Vol. 36.1 pp. 101-108 1976 Printed Great Britain

Minkoff Robert (Departament of Orthodontics School of Dentistry 209 H. University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina 27514, USA.) Amy J. Kuntz (Departmet of Biostatistics, Schools of Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, U.S.A.) Cell Proliferation and Cell Density of mesenchyme in the maxillary process and adjacent regions during facial development in the chick embryo, J. Embriol Exp. Morph Vol 46 pp. 65-74, 1978, Great Britani.

Michael M. Papaerella, M. D. (Chairman, Department of Otolaryngology, University of Minnesota Medical School, Minneapolis)
Donald A. Schumrick, M.D. (Chairman Department of Otolaryngology College of Medicine, University of Cincinnati) Otolingology Volumen I 2a. Editi6n 1980 pag. 1-1166. WB. Saunders Company. Philadelphia London Toronto.

BIBLIOGRAFIA

CAPITULO V
(continuaci6n)

Orban. Balint y Josept.- Histología y Embriología Bucales.-
Editorial Journuer 1978

Dr. D. Vicent Provenza.- Histología y Embriología Odontologicas
Editorial Interamericana 1975.

Robertis Eduardo.- Biología Celular.- Editorial Ateneo.- 2a.
Edición 1976.

CAPITULO VI

FACTORES QUE AFECTAN LA DIFERENCIACION EN LAS ETAPAS PRENATAL Y POSTNATAL

CAPITULO VI

FACTORES QUE AFECTAN LA DIFERENCIACION EN LAS ETAPAS PRENATAL Y POSTNATAL

Fundulus, Stockard expuso un concepto de gran importancia teórica señaló que diversas alteraciones provocadas en la misma fase del desarrollo solían producir los mismos defectos, mientras que el mismo factor perturbador aplicado en diferentes fases del desarrollo producía defectos diferentes, todos los agentes perturbadores parecían tener en común el poder de retardar o detener el crecimiento, estos factores pueden ser múltiples y se clasifican en externos e internos.

A) FACTORES EXTERNOS

MECANISMOS EXTRINSECOS REGULADORES DE LA PROLIFERACION CELULAR

La reproducción de nuevas células debe regularse para equilibrar la población celular en forma permanente. Es decir, toda nuestra economía debe ser mantenida en equilibrio para que esta no se vea afectada.

¿Cómo es que se regulan estas actividades de las diferentes agrupaciones de células especializadas ?

Esto es porque reciben señales para intensificar su actividad funcional, lo que puede exigir un aumento de células.

En ocasiones la señal es percibida directamente por las células que desempeñan la función, actuando como órgano blanco y - en otras ocasiones los estímulos son captados por dispositivos situados en otros sitios diferentes a la célula llegando por - un camino indirecto a las mismas.

- CAMBIOS DE TEMPERATURA

Ciertas anormalidades en embriones de pájaro pueden ser causadas por cambios de temperatura. La caída de la temperatura de incubación hasta niveles en que el crecimiento es seriamente retenido, seguida del retorno a la temperatura normal, aumenta considerablemente la incidencia de malformaciones.

- VIRUS

Cuando en animales de laboratorio se descubrió que el ácido

núcleico derivado de virus podía formar parte integrante - del genoma de la misma a la que daba origen, hubo gran esperanza de que muchos o todos los tumores humanos se debieran a esta causa. En caso afirmativo quizá pudieron prevenirse por los métodos con los cuales hoy se impiden muchas virosis.

Los virus producen muchas enfermedades al entrar en determinados tipos de células en las cuales se producen partículas virales en número tal que las células se destruyen; -- ello se llama lesión de tipo necrosante.

Después se comprobó que algunos virus de RNA también pueden causar neoplasias de manera algo semejante, por cuanto una enzima viral llamada transcriptasa inversa forma una copia de DNA a partir de RNA viral y que la copia puede convertirse luego en parte integrante del genoma de las células infectadas y hacer que tenga comportamiento neoplásico.

No obstante, lo que aquí nos interesa es si el cambio genético del cual depende la neoplasia es alguna alteración -- primaria en los genes constitutivos o en los inducibles.

Pudiera esperarse que el estudio de tumores provocados por virus nos brindara orientación al respecto. Al considerar el asunto superficialmente podría parecer que dado que los virus de DNA porliferan con rapidez sorprendente en lesiones necrosantes, el DNA de un virus tumoral que se incorpora en el genoma de una célula se combina con los genes constitutivos y favorece las funciones que rigen el -- crecimiento. Sin embargo, se sabe que los virus oncógenos

de DNA producen neoplasias al actuar sobre células que aún no se han diferenciado, lo cual sugiere que actúan sobre genes inducibles e impiden la diferenciación que en circunstancias normales restringiría el crecimiento.

En células normales la diferenciación suele guardar relación con ciertas restricciones, incluso suspensión de la proliferación ulterior de las células. Ello motivó la hipótesis de que puede haber alguna clase de retroalimentación que se pone en marcha después de que se expresan los genes inducibles que rigen la síntesis de proteínas especiales para la diferenciación, esta retroalimentación disminuiría o suspendería la expresión de los genes constitutivos que rigen la síntesis de las proteínas indispensables para el crecimiento ulterior. En caso afirmativo, ello sería un mecanismo intrínseco para regular la multiplicación celular. En las neoplasias malignas, aunque hay diferenciación en la misma magnitud en la cual ocurre división, las células neoplásicas tienen expresión alterada de genes en comparación con sus equivalentes normales. La expresión de genes en las primeras parece dirigirse más hacia la síntesis de proteínas para el crecimiento continuado y la renovación celular y menos hacia las proteínas indispensables para el cuadro normal de diferenciación y el desempeño de funciones especializadas. En consecuencia, en las neoplasias parece no funcionar bien un mecanismo intrínseco en virtud del cual la diferenciación regularía la multiplicación celular. Sea como sea, es importante percatarse de que la conducta de las células neoplásicas no dependen de que el medio externo sea capaz o incapaz de controlar el crecimiento; su conducta obedece a que el crecimiento no esta regulado por la presencia de un mecanismo intrínseco que en estado normal actúa sobre las células que se diferencian.

No pocos investigadores, cuya opinión debe ser respetada, opinan que una enfermedad del útero o de la placenta puede alterar tanto el medio normal del embrión, y que entran en juego perturbaciones químicas e insuficiencias de oxígeno, y que ha mostrado ser eficaz para provocar anomalías en la experimentación con animales inferiores.

Grepp (1941) fue el primero en demostrar que la rubéola de la madre, en las etapas tempranas del embarazo, causaba malformaciones de los ojos, tales como la microftalmia, o cataratas congénitas, casos frecuentes de sordera y de defectos cardiacos congénitos y a veces, esmalte dentario defectuoso.

Como Stockard lo demostrará con el *Fundulus*, el estado evolutivo en que sobrevino la infección materna influye en el tipo de malformaciones provocada. Por ejemplo, las cataratas aparecían con mayor probabilidad si la infección materna tuvo lugar en la sexta semana; y la sordera, después de una infección durante la novena semana. Los defectos cardiacos parecían ser el resultado de infecciones habidas en cualquier momento entre la quinta y la décima semana.

En un estadio muy temprano, los teratógenos son capaces de matar sin más el embrión. En dosis menores es posible que puedan dejar intactas suficientes células totipotenciales como para formar un embrión sin defectos locales obvios.

Esto no es sorprendente ya que es durante los primeros dos meses y medio cuando el embrión sienta la estructura básica de todos sus sistemas orgánicos.

Michaels y Melli (1960) indican el riesgo de malformaciones como sigue: Si la infección ocurrió en las primeras cuatro -

semanas, 47% de riesgo, si tuvo lugar entre la quinta y la octava semana 22%, entre la novena y la duodécima 7%, y -- entre la decimotercera y la decimosexta 6%. El hecho de - que ciertas afecciones, como la sordera congénita y los defectos atribuibles a la rubeóla sea considerablemente mayor que estas cifras esta dado por los mecanismos de inhibición del virus como ya se mencionó.

- FARMACOS QUE INHIBEN LA PROLIFERACION CELULAR

Entre los teratógenos que de un modo o de otro interfieren en el metabolismo celular, sustancias -como la aminopterina, la 6-aminonicotinamida, la 6-marcaptopurina y el 5 fluorura cilo- suelen llamarse antimetabolitos.

Son potentes también las sustancias que bloquean la divi---sión celular. Las mismas -como la colchicina y la mostaza nitrogenada- se llaman antimitóticos. De manera no tan ---bién comprendida obran colorantes; como el azul tripano. - Ciertas hormonas, sobre todo la cortisona, aplicadas en dosis superiores a los niveles fisiológicos, a hembras preña---das son poderosos causantes de anomalías.

Con todos esos agentes perturbadores, el momento de la admi---nistración es el que determina qué órganos seran los afecta---dos.

El Neocarzinostatin el cual produce roturas en cadena en el DNA, así como Methylmethano sulfato (MMS), un agente alkylating. y de N-acetoxi-z acetulaminofluorene (NA-AAF). Todos estos tres últimos componentes indujeron la síntesis en una dosis dependiente de la forma celular y mientras los máximos

efectos fueron obtenidos solamente con niveles de droga altos.

Se ha descubierto que otros fármacos actúan de manera análogo al impedir la formación del huso y como consecuencia, de tiene la proliferación celular, dos alcaloides vincristina y vinblastina, que pueden aislarse de la planta llamada per vinca, se han utilizado en el tratamiento de pacientes de algunas clases de neoplasias malignas con el fin de disminuir o impedir el crecimiento ulterior y, de esta manera, formar parte del armamento actual de la quimioterapia.

Es menester percatarse de que fármacos de esta clase que inhiben la formación de microtúbulos actúan de manera diferente que la radiación para detener la multiplicación celular.

Cortisol.- El efecto catabólico del cortisol se manifiesta también sobre el tejido linfático, la administración de la hormona produce disminución rápida de las dimensiones del timo, el bazo y otros tejidos linfáticos. Como el efecto consiste en inhibir la síntesis de DNA y por ello la mitosis la disminución de la magnitud de los depósitos linfáticos debe explicarse por el recambio rápido de células en los mismos.

A causa de este efecto sobre la proliferación celular y la síntesis proteínica, el cortisol inhibe la formación de células fagocíticas y pasmáticas y la producción de anticuerpos lo cual tiene efectos inmunosupresor potente. Además de afectar el tejido linfático, el cortisol modifica otros tejidos conectivos; también inhibe la proliferación de fibroblastos en la cicatrización de heridas., torna más lento el crecimiento de los discos epifisarios de ratas jóvenes, tiene la capacidad de inhibir las reacciones alérgicas e in

flamatorias.

- RADIACIONES QUE AFECTAN LA DIFERENCIACION EN LAS ETAPAS PRE NATALES Y POSTNATALES

Se sabe que los rayos X., o rayos roentgen, pertenecen a un grupo de radiaciones electromagnéticas, llamadas así debido a que constituyen una combinación de energía eléctrica y magnética. Estas radiaciones no poseen partículas o masa, sino que son energía pura. Las radiaciones corpusculares, otro tipo de radiación, están compuestas de partículas subatómicas sólidas que poseen masa, a saber, los protones, electrones, neutrones y las partículas alfa y beta. Las radiaciones obtenidas del radio y los isótopos radiactivos obtenidos durante la fusión del átomo son de naturaleza corpuscular.

Las otras radiaciones electromagnéticas son: ondas de radio, rayos infrarrojos (caloríficos), la luz ultravioleta, rayos gamma, rayos cósmicos y la luz visible.

Todos estos rayos tienen un movimiento ondulatorio al desplazarse en el espacio, con una trayectoria recta llevando una velocidad de 300 000 km. por segundo. Existe un aspecto en común, que es la longitud de onda. La longitud de onda es la distancia desde la cresta de una onda a la cresta de la siguiente. Cada radiación tiene una longitud de onda característica, que determina su frecuencia, siendo la frecuencia el número de oscilaciones u ondas emitidas por segundo. Los rayos que poseen longitud de onda corta son por ello de mayor frecuencia que los que tienen longitud de onda larga.

De la misma forma que los rayos X varían en longitud de onda, su capacidad de penetrar la materia también varía. Aquellos

que poseen la longitud de onda más corta tienen mayor frecuencia y más energía; por ello, penetran la materia con mayor -- facilidad. Pero al aumentar la densidad de la materia la --- energía de los rayos X debe aumentar para penetrarla "radiación dura" es el término que se aplica a los rayos X con longitud de onda más corta y son estos los de mayor uso en medicina y odontología.

"Radiación suave" se aplica a los rayos X con longitudes de - onda más largas, y no se emplean por lo general en odontolo-- gía debido a su poca energía e incapacidad para penetrar los tejidos bucales más densos.

Un conocimiento general de la constitución física de la mate- ria es necesario para comprender en mejor forma la producción de rayos X y los efectos de éstos sobre el organismo. Cual- quier forma de materia, cuando se reduce a su componente más pequeño, se encuentra constituida de átomos. Durante mucho - tiempo se pensó que el átomo era la partícula indivisible más pequeña de un elemento. Sin embargo, posteriormente se ha en- contrado que el átomo puede ser reducido a partículas más pe- queñas -los electrones, protones y neutrones-

Debido a que poseen cargas opuestas, los protones y los elec- trones tiene una gran atracción entre sí. Esta atracción se contrarresta por la fuerza centrífuga que mantiene los elec- trones en órbita.

En condiciones normales, el átomo se encuentra en equilibrio; esto es, es eléctricamente neutro. Por cada protón que se en- cuentra en el núcleo existe un electrón en órbita. El neutrón al no poseer carga alguna, sólo añade peso atómico al átomo.

Todas las formas de materia tienen disposición diferente en cuanto a estas tres partículas. La disposición más simple es el átomo de hidrógeno. El núcleo tiene un protón alrededor del cual gira un electrón en órbita.

El átomo en estas condiciones es inestable y se le llama ión positivo. El electrón liberado se llama ión negativo y juntos se conocen como par de iones. El desplazamiento del electrón de su órbita, crean un par de iones, y se denomina ionización atómica. Los rayos X son capaces de causar esta ionización de átomos, de manera que se presenten otras radiaciones ionizantes (rayos cósmicos, rayos gamma y radiación corpuscular).

La ionización de átomos en los diversos tejidos orgánicos es la base para comprender tanto la terapéutica, como los efectos nocivos de la radiación X. Este proceso puede encontrar un efecto profundo en el funcionamiento normal de alteran o destruye. Terapéuticamente, las células cancerosas son radiadas para tratar de destruirlas antes de que se diseminen. Un ejemplo sencillo de la acción perjudicial de los rayos X sobre los tejidos es su efecto en el agua que se encuentra dentro de los tejidos. Dado que el agua (H_2O) absorbe la energía atómica, de manera que se convierte en peróxido de hidrógeno (H_2O_2). En los sitios en que esto ocurre, el peróxido de hidrógeno, que constituye un agente oxidante, causa lesiones localizadas sobre el tejido.

EFFECTOS DE LA RADIACION SOBRE LA DIVISION CELULAR.- La forma en que la radiación daña a las células difiere de la lesión causada por otra clase de agentes físicos como el calor o frío. Por ejemplo, al tocar una estufa caliente causa una lesión local de piel y el tejido subyacente, que rápidamente -

se manifiesta. El daño en la piel disminuye hacia la profundidad. Por lo contrario, el daño que hace la radiación quizá no se manifieste durante un tiempo largo y, además no disminuya obligadamente en relación con la profundidad; en realidad, la radiación de alta energía puede ser mucho más perjudicial en las zonas subyacentes que en la superficie de la piel.

El efecto perjudicial que los rayos X o gamma causan a las células vivas en su trayecto, se debe a que los fotones de alta energía de la radiación, activados pueden chocar con otros átomos de los componentes celulares y expulsarlos, haciendo que se vuelvan tan intensamente reactivos que al instante entran en combinaciones químicas, nuevas y casi siempre, inadecuadas en el medio inmediato, lo cual modifica la composición química normal de los componentes celulares.

Ahora ya podemos preguntarnos qué efectos tendría lo anterior al observar con microscopio fotónico células, por ejemplo, del hígado, cuyo aspecto normal nos es ya conocido y que excepcionalmente experimentan mitosis en circunstancias normales. La respuesta es que tiene muy poco o ningún efecto. Lo mismo ocurre a nivel de M. Electrónico. Las células especializadas funcionales no siempre muestran daño por radiación esto puede ser debido, por lo menos en parte a los siguientes motivos:

En primer lugar, en una célula especializada normal sólo una fracción pequeña de los genes presiden la síntesis de las proteínas especiales que caracterizan a esta clase de células. La probabilidad de que cualquiera de esos genes particulares sea dañado sería mucho mayor que la de que cualquiera de los genes no utilizados en la célula sea afectado. Además, si uno o más de los genes activos fuesen lesionados por la ra-

diación podría haber genes duplicados indemnes que desempeñan su trabajo. En tercer lugar, cualquier alteración química dependiente de átomos intensamente reactivos en el citoplasma que entran en nuevas combinaciones químicas pudiera tener importancia pasajera únicamente si los genes que rigen la síntesis de nuevas proteínas no son afectados, porque --- siempre se están sintetizando nuevas proteínas y el material alterado pronto sería catabolizado y substituído. En consecuencia, el aspecto y la función de la célula pudiera ser -- muy semejante a los de su generación anterior.

* Según se ha comprobado experimentalmente que las células - en interfase que han sido radiadas pueden tener aspecto normal pero que el daño por radiación se hace patente cuando in tentan entrar en mitosis. Las células del hígado de un animal adulto normal rara vez se dividen. Sin embargo, si se - extirpa una porción grande del hígado, las células restantes pronto presentan división activa y el hígado recupera sus dimensiones normales. Cuando esta clase de operación se efectúa en un animal cuyo hígado ha recibido previamente radiación suficiente, en lugar de descubrir imágenes mitóticas -- normales en los hepatocitos, aparecen muchas imágenes mitósi cas anormales. Lo mismo sucede si las células que prolifere-- ran en cultivo se someten a radiación. Las mitosis ulterio-- res quedan afectadas. Los cromosomas mitóticos pueden pre-- sentar modificaciones de la forma, juntarse o unirse de mane-- ra anormal, y quizá se pierdan completamente fragmentos de - los mismos. Los husos también pueden presentar anomalías; - por ejemplo pueden tener tres polos en lugar de dos, con el resultado de que los cromosomas no se alejan entre sí de manera regular. Algunos se pueden retardar y formar puentes + entre los dos grupos de cromosomas.

Los cromosomas pueden dividirse sin que lo haga el núcleo; ello origina núcleos voluminosos con número de cromosomas que excede del normal; en este último caso, las células -- afectadas pueden ser mucho más voluminosas que las normales.

El daño celular por radiación se aprecia a veces cuando las células tratan de experimentar mitosis: Para comprender -- porqué el daño encubierto del DNA aparecerá en etapa de la mitosis, recordemos que la célula se divide y para lograr lo, los cordones de cada molécula de DNA deben separarse, de modo que cada cordón actúa como plantilla para la síntesis de una segunda cadena. Se dispone entonces de dos moléculas completas de cordón doble que brinda el número doble de genes necesarios para que pronto se formen las dos células hijas.

No olvidemos que en sus actividades normales, la célula utiliza una pequeña fracción del número total de genes, únicamente los necesarios para regir la síntesis de proteínas indispensables en la clase particular de célula. No se -- usan la mayor parte de los genes de casi todas las células funcionales. Para que una célula se divida, cada molécula del abundante DNA de la célula tiene que duplicarse en la fase S, y entonces la porción modificada de la molécula de DNA impide la duplicación adecuada en las bandas complementarias. Si el daño tiene gravedad suficiente se manifiesta en forma de cromosomas rotos o imágenes mitóticas -- anormales. Puede alcanzar una gravedad tal que fracasan -- todos los intentos de efectuar la mitosis y cesa la división celular.

Incluso una rotura cromosómica aislada se considera potencialmente capaz de destruir la capacidad de proliferar la célula.

Esto es, en parte el fundamento del uso de radiación en el tratamiento del cáncer. La finalidad no es tanto matar a las células cancerosas en interfase, como dañarlas para que no sean capaces de realizar bien la mitosis, con la cual se torna más lento o cesa el crecimiento ulterior. Además la radiación -- puede administrarse por métodos ingeniosos, de modo que el sitio del tumor reciba más que los tejidos circundantes o adyacente del paciente. Ello, claro está, es conveniente porque la radiación inhibe la proliferación de todas las células del sujeto (normales y cancerosas) en la zona tratada.

EFFECTOS MUTAGENICOS. -- En ocasiones la radiación no causa daño suficiente para impedir que una célula presente mitosis. Puede afectar el material genético y alterarlo ligeramente. -- El gen o los genes modificados quizá no afecten la duplicación de todo el DNA, de modo que la mitosis puede ser normal, pero cuando los genes alterados se duplican como preparación para la mitosis, también se duplican sus alteraciones.

Así pues, las células descendientes de la afectada tendrán -- las características impartidas por los genes alterados que se han duplicado. Esta es la forma en la cual la radiación, en dosis que no son mortales para la célula corporal puede iniciar cáncer, como ocurrió con mucha frecuencia en quienes trabajaban con rayos X antes que se conociera el peligro de la radiación, en las células germinativas puede originar una anomalía en un descendiente, a este fenómeno se le llama mutante.

SENSIBILIDAD A LA RADIACION. -- Este término ocasiona confusión por los siguientes motivos: En primer lugar, en distintas --

circunstancias ambientales las mismas clases de células que reciben las mismas dosis de radiación pueden experimentar -- cantidades diferentes de daño de su DNA. Un factor muy importante que modifica el grado de lesión es la presión parcial alta ya que son más susceptibles a la radiación las regiones de presión parcial alta que las de regiones de presión parcial baja.

En segundo lugar; se considera que las células son más sensibles a la radiación si se administra durante la mitosis. Si bien ello de cuando en cuando es verdadero en algunas clases de células de determinadas especies, no es aplicable para la misma clase de células en otras especies. En consecuencia, - no puede hacerse generalización alguna.

En tercer lugar, podría decirse que las que permanecen en interfase durante un período largo e incluso durante toda la vida, son menos sensibles a la radiación que las que se dividen frecuentemente, porque las primeras no pasan a la fase de división en la cual actúan los efectos mortales de la radiación. Pero cuando el índice de recambio celular es el -- mismo, todas las clases de células en el mismo medio son --- igualmente sensibles a la radiación (en cualquier fase del ciclo celular).

Por último, pudiera decirse que los tejidos cuya población celular tiene recambio más rápido son más sensibles que aquellos cuyo recambio celular es lento. Por ejemplo; está plenamente comprobado que en la radiación corporal total hay daño mucho mayor del revestimiento del intestino delgado y los tejidos hematopoyéticos que en los tejidos en los cuales el recambio celular es lento o nulo. Sin embargo, ello no depende de que más células sean dañadas porque se hallan en mitosis al ocurrir la radiación.

El daño es mayor en las células con índice alto de recambio porque la población de células en estos tejidos debe mantenerse por virtud de proliferación constante y rápida para producir nuevas células. Dado que la radiación lesiona células de modo que no pueda experimentar con éxito la mitosis, se torna muy lenta la producción de nuevas células para -- substituir a las de vida breve. Las células que revisten al intestino delgado y hace que el número de por lo menos -- una clase de leucocitos en la sangre descienda repentinamente hasta casi cero. En consecuencia, cabe decir que los tejidos en los cuales el recambio celular es alto son más --- susceptibles a la radiación que aquellos en los cuales el -- recambio celular es lento, pero ha de comprenderse claramente que las células que participan no son más sensibles a la radiación; en cambio, los tejidos afectados son sensibles a cualquier cosa que trastorne la producción constante de -- nuevas células.

- ALIMENTACION

En una serie de brillantes estudios en embriones de ratas, -- Warkany y sus colaboradores demostraron que pueden provocarse en la descendencia algunos defectos esqueléticos debido -- a la deficiente dieta de la madre, esto también depende del momento de la gestación en que las dietas deficientes fueron aplicadas y del tipo de sustancias específicas que fueron -- suprimidas (como por ejemplo vitaminas) Es interesante haber notado que demasiado oxígeno puede surtir efectos perniciosos igual que poca cantidad de éste.

B) FACTORES INTERNOS

- HORMONAS

MECANISMOS HORMONALES. - Cuando una glándula esta secretando - una mayor cantidad de hormonas o bien el organismo esta per-- diendo estas hormonas, por cualquier circunstancia las células de las glándulas involucradas lo perciben y provocan que estas células se esfuercen aún más, experimentando división celular para que su función sea mayor. En consecuencia, los mecanis-- mos que captan la disminución de la función pueden inducir -- aumento de la actividad funcional y de la población de las -- células que desempeñan tareas especiales, así como el mecanis-- mo de inhibición.

Las hormonas pueden considerarse mensajeros primarios que via-- jan por la corriente circulatoria que, en general, activan -- las células blanco. A nivel de formación de AMP cíclico crean-- do el segundo eslabón en la cadena intercelular de la célula blanco misma. Se considera que varias hormonas actúan de es-- ta manera; parecería evidente que si el efecto de cualquier - hormona es aumentar la síntesis de protefínas, debe actuar di-- rectamente a nivel de los genes.

BASES DE LA ACCION DE LAS HORMONAS SOBRE CELULAS ESPECIFICAS

Suele decirse que una hormona determinada actúa únicamente so-- bre determinado tipo celular, que se acostumbra llamar célu-- las blanco. Hay células blanco específicas para cada hormona; ello depende de que sólo un tipo de célula posee los recepto-- res específicos para la hormona particular, en la membrana ce-- lular o dentro de ella y la hormona tiene que conjugarse a re-- ceptores específicos para actuar. Sin embargo, algunas hormo

nas afectan no una clase de células sino muchas como es el caso de la tiroidea por lo cual todas deben considerarse células blanco efectoras.

Hay varios tipos químicamente diferentes de hormonas, por lo cual cabe suponer que tengan distintas clases de efectos sobre células y que lo hagan de diferente manera, Las hormonas liposolubles que atraviesan fácilmente la membrana de las células blanco o efectoras. Las Hormonas polipéptidas y proteínicas que en muchos casos también fomentan la síntesis de proteínas. Sin embargo no son liposolubles, por lo cual no entran en el citosol de las células blanco, su acción es mediada por el AMP cíclico.

Con el descubrimiento del desdoblamiento del glucógeno en -- glucosa* se descubrió el AMP cíclico substancia que se ha -- comprobado participa para mediar los efectos de muchas hormonas sobre las células blanco. AMP cíclico (3',5' adenosin-- monofosfato) Es una molécula pequeña formada a partir del -- ATP en presencia de una enzima llamada adenilatociclase si-- tuada en la membrana celular.

En lo que se refiere a las poblaciones celulares pudiéramos estar tan condicionados por los conocimientos que tenemos -- acerca de las hormonas que las consideramos como agentes circulantes que actúan únicamente al estimular la función y el crecimiento de las células que afectan específicamente y hacemos caso omiso de la posibilidad de agentes que tengan el efecto opuesto.

* Descubrimiento de Sherland quién ganara el premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1971.

La odontología tiene muchos que aportar como ayuda para determinar los verdaderos factores etiológicos de muchos trastornos del desarrollo y crecimiento de los dientes, huesos y diversos tejidos blandos. Witkop, al hablar del papel de la genética en la --odontología ha destacado que en ciertas enfermedades dentales, - los factores hereditarios pueden ser decisivos o solo contribuir a la producción de una enfermedad específica.

Es indudable que los factores genéticos son importantes en el --desarrollo de muchas malformaciones congénitas del ser humano, - aunque se ha estimado que solamente alrededor del 10 por 100 de tales malformaciones se explican sobre la base genética.

En un exhaustivo estudio sobre la teratología, Smith ha enumerado las posibles influencias dismorfogénicas.

El segundo factor importante en el desarrollo de tales alteraciones son las condiciones ambientales patológicas, y se calcula --que originan el 10 por 100 más de anomalías del desarrollo.

El 80% restante de las lesiones son, a la luz del conocimiento -actual, idiopáticas.

Con la finalidad de aclarar esto, ha surgido un notable interés científico por las causas ambientales posibles de las malforma--ciones congénitas y se ha realizado una vasta cantidad de estu--dios clínicos y de experimentación en animales.

Haring y Lewis revisaron la literatura científica sobre los factores etiológicos conocidos de las anomalías congénitas del desa--rrollo, espontáneas y experimentales, y tabularon todos los factores etiológicos conocidos actualmente.

Al considerar los problemas de las malformaciones congénitas, Ha--rring y Lewis establecieron ciertos principios, basándose en ---

pruebas científicas, aplicables tanto a la teratogenia animal como a la de seres humanos. Estos principios son los siguientes:

- 1) Las malformaciones producidas experimentalmente en animales son similares a las que aparecen en forma espontánea ó esporádica en la población animal, es decir, fenocopias
- 2) Agentes diferentes pueden producir el mismo tipo de defecto.
- 3) El mismo agente, aplicado en diferentes fases del desarrollo, produce diferentes tipos de defectos.
- 4) Es posible producir el mismo defecto regularmente y a voluntad aplicando un mismo agente teratológico en el mismo y apropiado momento del desarrollo de la misma cepa.
- 5) Es posible provocar defectos específicos con mayor facilidad en unas cepas que en otras.
- 6) Los agentes teratógenos no necesariamente alteran el estado de salud de la madre.

Reviste considerable interés para la profesión odontológica que los estudios experimentales de los agentes teratógenos revelan casi invariablemente una variedad de malformaciones en cabeza, cuello y boca, muchas de las cuales tienen su contraparte en los seres humanos Conway y Wagner han copilado algunas de las malformaciones comunes las cuales observamos en el siguiente cuadro.

<u>Malformaciones</u>	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>	<u>Total</u>
Labio leporino y paladar hendido	325	202	527
Anencefalia	207	267	474
Paladar hendido	227	240	467
Labio leporino	295	168	463

Las cifras fueron tomadas de los registros del New York City Department. of Heath, 1952 a 1962.

Enfermedades bucales hereditarias

<u>Modo de Herencia</u>	<u>Exactitud del pronóstico</u>
D - Dominante	*** Exacto
R - Recesivo	** Aproximado
S - Ligado al sexo	* Dudoso
SR - Intermedio ligado al sexo	

Defectos hereditarios en la dentición, sin defectos generalizados.

- Hipoplasia adamantina	SD	**
- Hipocalcificación adamantina	D	***
- Hipomaduración del esmalte	SR	***
- Hipomaduración pigmentada del esmalte	R	*
- Hipoplasia adamantina local	D	**
- Displasia adamantina local	D	**
- Dentinogénesis imperfecta	D	***
- Displasia dentinaria	D	**
- Ausencia de incisivos y caninos sup.	D o R	**
- Ausencia de terceros molares	D	**
- Ausencia de premolares	D	**

- | | | |
|--|---|----|
| - Ausencia de incisivos centrales sup. | D | ** |
| - Quiste dentígeno familiar | D | ** |

Defectos hereditarios de las estructuras bucales sin defectos generalizados.

- | | | |
|---|---|----|
| - Elefantiasis gingival | D | ** |
| - Labio leporino y labio leporino con paladar hendido | R | * |

Defectos hereditarios de las estructuras bucales con defectos generalizados.

- | | | |
|---|----|----|
| - Alteraciones del hueso alveolar en anemia drepanocítica | D | ** |
| - Estomatitis gangrenosa con acatalasemia | R | ** |
| - Periodontitis con agammaglobulinemia | SR | ** |

Causas experimentales y clínicas de anomalías congénitas del desarrollo.

Factores genéticos:

Heredados

Mutagenéticos

Factores ambientales:

Infecciones: Rubéola
Influenza A

Lesiones:

Físicas

- Presión
- Cambios de temperatura
- Radiación

Respiración:

Hipoxia

Exceso de bióxido de carbono

Monóxido de carbono

Anestesia con éter, gas y oxígeno

Hormonas:

Diabetes Mellitus

Diabetes aloxánica

Hipertiroidismo

Hipotiroidismo

ACTH

Cortisona

Andrógenos

Estrógenos

Progestinas bucales

Insulina

Nutrición:

Deficiencias de:

- Vitamina A
- Vitamina B₁, B₂, B₆
- Vitamina B₁₂
- Niacina
- Acido fólico
- Vitamina D
- Vitamina E
- Vitamina K
- Proteínas
- Aminoácidos

- Acidos grasos no saturados
- Potasio
- Exceso de vitamina A

Drogas y productos químicos varios:

- Antimetabolitos
- Aminopterina
- Ametopterina
- Salicilatos
- Verde malaquita

Enfermedades y defectos de la madre:

- Tumores uterinos
- Inflamación uterina
- Malformación uterina
- Defectos en la implantación
- Edad
- Trastornos emocionales
- Stress
- Embarazos múltiples
- Oligofrenia fenilpirúvica

Defectos embrionarios:

- Anomalias del huevo
- Anomalias del semen
- Reacciones de antígeno-anticuerpo

BIBLIOGRAFIA

CAPITULO . VI

Ravindra M. Shah (faculty of Dentistry, University of British Columbia Vancouver British Columbia, Canada V6T1W5) Alan Kilistoffl.- Cleft palate induction in Hamster fetuses by glucocorticoides hormones and their synthetic analogues J. Embryol Exp. Morph. Vol 36.1 pp. 101-118, 1976 Printed Green Britain

Miskin Ruth (Laboratory of Chemical Biology Rockefeller University New York 10021) E. Reich,- Plasminogen Activador: Induction of Syntesis by DNA Damage, Cell Vol 19, pp 217,224 January 1980 Copyrght 1980

Minkoff Robert (Department of Orthodontics School of Dentistry 209H. University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina 27514, U.S.A) Amy J. Kuntz (Department of Biostatistic, School of Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, USA.) Cell Proliferation and cell density of mesenchyme in the maxillary process and adjacent regions during. facial development in the chick embryo, J. Embriol. Exp. MORph. Vol 46 pp 65-74, 1978 Great Britani

Dr. William G. Shafer Professor y Jefe, Departamento de Patología Bucal, Indiana University-Purdue University School of Dentistry) Dr. Maynard K. Hide (Consejero, Indiana University-Purdue University Dr. Barnet M. Levy (Profesor de Patología the University of Texas Dental Branch Director the University of Dental Science Institute, Houston) Tratado de Patología Bucal Trac. Dra. Marina G. de Grandi 3ra. Edición Editorial Interamericana 1977 pp. la 7.

Philip Grand. Biology of Fevaloping Systems.- University of Oregon Holt. Rineharte and Winston 1973.

BIBLIOGRAFIA

CAPITULO VI
(continuación)

Ham Artur.- Tratado de Histología.- Editorial Interamericana.-
5a. Edición 1978

Kimba.- Biología Celular.- Editorial Fondo Educativo Interameri-
cano.- 2a. Edición 1975.

RESULTADOS

R E S U L T A D O S

Los resultados obtenidos a través de las investigaciones revisadas para la elaboración de esta tesis fueron los siguientes:

De los resultados que obtuvieron algunos autores en relación con la inducción podemos concluir claramente que algunas estructuras como la línea primitiva tienen actividad inductora sobre otras estructuras en la cual también interviene el factor genético y el medio ambiente celular.

Otros de los resultados obtenidos en relación con las sustancias inductoras es que no es una sola sustancia la que actúa sino que son diferentes y muy variadas y su actividad va a depender de que actúen cada una de ellas a diferentes tiempos y el efecto o reacción que ocasionen va a depender del momento y lugar donde sean aplicadas estas sustancias.

Si un órgano deja de aprovechar su tiempo o de diferenciarse durante el lapso transitorio de su dominancia metabólica, no podrá nunca llevar a cabo completamente los cambios críticos que deberían haber culminado entonces con la diferenciación.

En los estudios realizados sobre el sistema nervioso los resultados obtenidos aclaran que existe un factor de crecimiento específico para el sistema nervioso (FCN) que es pluripotencial ya que actúa como inductor primario y secundario o actuando a través de diferentes mecanismos de los que podemos señalar el contacto directo o por difusión actuando a distancia (Ver Capítulo IV)

Los resultados obtenidos respecto a la inducción de maxilares paladar y labio nos aclaran que la respuesta que dan estas estructuras al mecanismo de inducción es el aumento de la densidad celular en zonas específicas.

Encontrándose que algunas sustancias como la tripsina o L-azetidina carboxilic presenta habilidad para inducir la formación de hueso, así como el efecto contrario o de inhibición lo que produce el tunicamycin (Ver Capítulo V)

Por ende los resultados negativos en experimentos con roedores no debieran excluir posibles riesgos teratogénicos de cualquier agente ambiental en el desarrollo del embrión humano ya que pequeñas dosis de sustancias pueden producir defectos menos severos o no visibles y que afectan posteriormente las funciones del individuo.

En los estudios hechos sobre agentes perturbadores se encontró que el tiempo en que son administrados es determinante

para saber qué órganos serán los afectados. En cambio en las neoplasias parece no funcionar este principio ya que el mecanismo intrínseco que regula la multiplicación celular está -- alterado, así como la conducta de estas células no depende de que el medio externo sea capaz o incapaz de controlar el crecimiento.

CONCLUSIONES

C O N C L U S I O N E S

Al finalizar la elaboración de este trabajo se pudo observar que el proceso de integración originado a partir de la unión de dos gametos o células sexuales y conformado a través de la gestación es una etapa en la cual se necesita la máxima protección para -- permitir al nuevo individuo en desarrollo lo más cercano posible a lo ideal, ya que al llegar al nacimiento culmina una etapa vital en la que se ha luchado por mantener la armonía de dirección, ritmo, velocidad y magnitud del crecimiento en la forma adecuada aún a pesar del medio ambiente que lo rodea con todas sus agresiones ya que en un momento dado cualquier cosa (substancias químicas, hormonas, radiaciones, germenés, etc.) pueden alterar esta armonía a muchos niveles desde su inicio en inductores primario o secundarios que ocasionan alteraciones al individuo desde lesiones que ponen en peligro la vida de este o bien dejándole atrofiadas, agencias o lesiones graves que no ponen en peligro su vida pero sí lo perjudican en mayor o menor grado dejándolo - en desventaja con los demás de su especie.

Por otro lado al analizar el estudio realizado nos podemos dar cuenta que existen lesiones desde letales a menos incapacitantes y que los estudios de investigación se hacen en animales de experimentación extrapolando la información y aplicándola a la especie humana, ya que en ésta no es posible realizar investigación de este tipo.

El papel del odontólogo en este campo es muy importante ya que participa en el grupo de especialistas para resolver los problemas que se originan durante la gestación de un individuo que tiene el infortunio de ser alterado en su desarrollo por el medio ambiente, el apoyo que se brinda es corrigiendo hasta donde es posible la anomalía con prótesis, cirugía, ejercicios, etc. además de propiciar la adaptación física, social y psíquica del paciente.

Dentro del campo de la investigación media se han desarrollado medidas profilácticas para estas enfermedades sobre todo a nivel del uso adecuado de sustancias o medicamentos que son posibles controlar en las pacientes del sexo femenino con vida sexual activa.

La participación del Odontólogo en la detección de estas alteraciones dentro de los medios rurales y zonas marginadas es de gran importancia debido a que el nivel nutricional de estas poblaciones es bajo y podría presentarse el problema con más frecuencia como lo hemos venido enunciando anteriormente.

Son muchas las conclusiones a las que se han llegado con el presente trabajo y estas nos acarrerían discusiones prolongadas. Daré las conclusiones que me llaman la atención primordialmente, aunque como son temas nuevos y considerando que no cuento con bases firmes en algunos aspectos para poder apoyarlas, me basaré a dar solo algunas de ellas.

Actualmente la historia clínica que maneja el área odontológica es muy amplia y general considerando que se omiten aspectos de interrogatorio que son importantes y que podrían darnos la clave de las manifestaciones que presenta el paciente, así como la base para el tratamiento adecuado, un ejemplo de esto sería el interrogatorio a la madre sobre medicamentos que tomó ésta durante la gestación, enfermedades y complicaciones del embarazo, así como la edad de ésta al dar a luz.

Vemos pues, que al inicio de la vida de un individuo en la etapa -- llamada de gastrulación ésta se caracteriza por la formación de -- tres hojas blastodérmicas y la aparición de un organizador primario que tiene actividad inductora sobre otras células. Toda la -- gástrula está por lo tanto determinada, excepto a nivel de la línea primitiva en que existe potencial de diferenciación.

No podemos afirmar que todas las señales inductoras actúan directamente sobre el contenido genético, su transcripción o su traducción. Tampoco podemos excluir la posibilidad de que las señales heterotípicas proporcionan facultades que llevan secundariamente a nuevos estados más estables. Básicamente en el mecanismo inductor primario participan el modelo de difusión de sustancias y en la inducción secundaria el modelo de contacto celular.

Se ha llegado a la conclusión que la señal no necesita ser una sustancia química u hormona específica. Pero sí es determinante su posición y el tiempo en que se recibe la onda de activación y transformación para que se lleve a cabo la inducción.

Si un órgano deja de aprovechar su tiempo o de diferenciarse durante el lapso transitorio de su dominancia metabólica, no podrá nunca llevar a cabo completamente los cambios críticos que deberían haber culminado entonces con la diferenciación.

En los experimentos sobre el Sistema Nervioso que son múltiples hemos llegado a la conclusión que es un tejido con fuerte inducción tanto primaria como secundaria que podríamos decir metafóricamente es un hombre orquesta ya que además a través de diferentes mecanismos realiza inducciones ya sea por contacto o con sustancias como es el caso del factor de crecimiento nervioso puesto que el FCN se libera en cantidades muy pequeñas en los tejidos periféricos que reciben inervaciones de los ganglios simpáticos parece evidente -- que un gradiente de difusión de FCN dirige las fibras hacia sus correspondientes células efectoras provocando estímulos inductores -- para la diferenciación de dichas células.

Sabemos también que los ácidos proteicos compuestos de lámina basal epitelial proveen un estímulo inductivo suficiente para iniciar la diferenciación de hueso dentro del mesectodermo mandibular

Por ende los resultados negativos en experimentos con roedores no debieran excluir posibles riesgos teratogénicos de cualquier agente ambiental en el desarrollo del embrión humano.

Pequeñas dosis pueden producir defectos menos severos o no visibles que a su vez afectan variadas funciones en la vida posterior.

Pudiera decirse que los tejidos cuya población celular tiene recambio más rápido son más sensibles que aquellos cuyo recambio celular es lento.

El momento en que sean administrados los agentes perturbadores determinará que órganos serán los afectados.

La técnica de administración localizada de drogas y teratógenos en el cultivo de embrión completo de especies inferiores puede ser de utilidad para estudios similares en el desarrollo embrionario humano.

En pocas palabras, la discusión precedente claramente sugiere que los glucocorticoides son teratogénicos en varios roedores, sus potencialidades terapéuticas y teratogénicas parecen ser diferentes; su uso durante el embarazo humano debe ser considerado sólo siguiendo una justificación adecuada.

Uno puede decir que la triamcinolona parece ser más potente que otro glucocorticoide en producir fisura palatina puesto que una dosis relativamente pequeña es requerida para producir el efecto deseado en fetos.

PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES

PROPUESTAS Y/O RECOMENDACION

Al realizar el presente trabajo se vieron ciertas patologías que se presentan por los cambios que se llevan a cabo en el feto debido a la aplicación de agentes externos o a la presencia de agentes internos que modifican el normal desarrollo del nuevo individuo.

Con las investigaciones revisadas se determinó que es de suma importancia concientizar a la población para que tenga especial cuidado al tener como paciente a una mujer gestante y el hecho de que ésta cuide su estado gestacional para lo anterior mencionamos a continuación algunas de las recomendaciones que se deben tener presentes:

En lo que a medicamentos respecta:

- No se debe administrar medicamentos durante el embarazo o cuando menos durante el primer trimestre

- En caso de ser necesario la aplicación de estos medicamentos sólo se deberán administrar bajo estricta comunicación con su médico.
- Se deberá hacer conciencia en la población para no vender -- y/o aplicar medicamentos sin la presentación de una receta - médica.

En lo que se refiere a Rx

- No deberá ser expuesta ninguna mujer gestante a la acción de radiaciones de ninguna índole en ninguno de los trimestres - de la gestación.
- En caso de ser necesario para su tratamiento la aplicación - de radiaciones se deberán aplicar con el máximo de cuidados como son radiación mínima, usar mandil de plomo, y el mínimo de exposiciones, y de preferencia no aplicarlos en el 1er trimestre del embarazo

Cuidados en el Consultorio

- Realizar la Historia Clínica común de todos los pacientes y si la mujer es gestante es importante interrogar en que trimestre del embarazo se encuentra, si es éste su primer embarazo; si en éste hay o hubo en algún momento complicaciones.
- En caso de que la mujer tenga sólo sospechas de estar embarazada se deberá tomar las medidas pertinentes como si se tuviera la seguridad del embarazo, hasta que no se demuestre - lo contrario por medio de análisis clínicos

- En el caso de mujeres embarazadas es recomendable que se les aplique anestesia sin epinefrina, aunque se sabe que ésta no atraviesa barrera placentaria y que en realidad es mínima la dosis, además de ser local su aplicación, se hará esto para -- ofrecer mayor seguridad de que no exista en algún caso la -- falta de riego sanguíneo a la placenta y con esto una falta de oxigenación al producto.
- No se deberán dar citas largas tratando de atender sólo los tratamientos de más urgencia o que estén ocasionando más problemas, dejando los demás tratamientos para después del alumbramiento.
- Colocar a la paciente casi sentada, ya que sabemos que la -- posición totalmente horizontal la puede ocasionar molestias por el peso del producto.

Lo anteriormente mencionado es con la finalidad de que el -- nuevo individuo no sufra cambios en su formación por medios físicos o químicos y no se presenten las patologías que se -- han visto en el presente trabajo.

Ahora bien, si nos encontramos con la patología ya presente, es decir, que acude al Consultorio un paciente con alguna mal formación o patología, ¿qué debemos hacer ?

- Nuevamente una Historia Clínica completa y agregar datos -- que se interrogaran en forma indirecta o directa como son:
 - . Si fué un parto normal
 - . Si durante la gestación de ese paciente se padeció una o mas enfermedades.
 - . Qué tipo de enfermedad
 - . Durante cuánto tiempo
 - . Cómo fue atendida
 - . Qué tipo de medicamentos fueron tomados

- Si el niño y/o adulto padeció una enfermedad

- . De qué tipo fue esa enfermedad
- . Durante cuanto tiempo la padeció
- . A qué edad
- . Cómo fue atendida
- . Qué tipo de medicamentos tomó
- . Durante cuánto tiempo fue administrado ese medicamento
- . Si esa malformación o patología la han presentado uno o más integrantes de la familia.

BIBLIOGRAFIA

DR. JAN LANGMAN.- Embriología Médica.- Editorial Interamericana
2a. Edición 1975.

KEINT L. MOORE.- Embriología Clínica.- Editorial Interamericana
3a. Edición 1978

TAURE GOMEZ, MANUEL.- Embriología Humana.- Editorial Panamericana.
na.- 2a. Edición 1975.

LILLIE F.R. 1919.- Problems of Fertilización.- Univ. Chicago -
Press.- XII, and 278 pp.

YASHIZAKI NARIO (Department of Biology, Faculty of General Education, Gifu University, Gifu 502 Japan).- Ionic Induction of -
The Frog Cement-Gland Cell From presumptive ectodermal tissues.
EE.UU. Journal of Embriology and Exp. Morphology February 1981,
249,258, pag. Volumen 61.

ROGE WARWICK B. Sc. PhD1; M.D. Peter L. WILLIAMS D.Sc. Ma., B.
Chir. (Professors of Anatomy Any's Hospital Medical School University of London) Gray's Anatomy; London 35th edition Editorial Langman 1973)

BRIAM K. HALL (Department of Biology, Dalhousie University Halifax, Nova Scotia) R.J. Van Egan.- Induction of bone by epithelial cell products.- J. Embryol, exp. Morph. Vol 69 pp 37-46 1982. Printed Great Britain Company of Biologists Limited - 1982.

TOMOHISA HIROBE, Takuji Takenuchi (Biological Institute, Tohoku University, Aoba-yama, Sendai, Japan 980) Induction of Melanogenesis in the epidermal melanoblasts of Newborn Mouse skin by MSH.- J. Embryol Exp. Morph Vol. 37 pp. 79-90 1977.- Printed in Great Britain

RICHARD W. HENDRIX (author's address; EyeResearch. Children's Hospital Medical Center. 300 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115 USA) JAHAN ZWAAN (Department of Ophthalmology, The Albany Medical College of Union University, Albany, New York 12208, USA) J. Embryol. Exp. Morph. Vol. 33.4 po. 1023-1049, 1975 Printed in Great Britain

BIBLIOGRAFIA
(Continuación)

RAVINDRA M. SHAH. (Faculty of Dentistry, University of British Columbia, Vancouver British Columbia, Canada V6T1W5) Alan --- Kilistoff.-Cleft palate induction in Hamster Fetuses by glucocorticoides hormones and their synthetic analogues. J. Embriology Exp. Morph Vol. 36.1. pp. 101-108, 1976.- Printed Great Britain.

MISKIN RUTH (laboratory of Chemical Biology Rockefeller University New York 10021) E. Reich. Plasminogen Activator: Induction of Synthesis by DNA Damage, Cell. Vol. 19, pp. 217---224 January 1980 Copyright 1980

HIROBE TOMOHISA, KAKEUCHI TAKUJI (biological Institute Tohoku University, Aoba-yoma, Sendai, Japan 980.- J. Embryol.- Exp. Morph., Vol. 37, pp. 79-90.- 1977 Great Britain.

PHILIP GRAND.- Biology of Developing Systems.-University of Oregon.- Holt Rinehart and Winston 1975.

STEVEN B. OPPENHEIMER.- Introduction to Embryonic Development California State University Northridge 1964.

HAM ARTUR.- Tratado de Histología.- Editorial Interamericana 5a. edición 1978.

KIMBAL.- Biología Celular.- Editorial Fondo Educativo Interamericano 2a. Edición 1975.

YOSHIZAKI NARIO (Department of Biology, Faculty of General Education, Gifu University, Gifu 502, Japan).- Ionic Induction of the frog cement-gland cell from presumptive ectodermal tissues. EEUU. Journal of Embryology and Exp. Morphology February 1981, 249-258 pag. Volumen 61.1.

BIBLIOGRAFIA
(continuación)

HENDRIX RICHARD W. (authors address. Eye Research. Children's Hospital Medical Center 300 Long. wood avenue, Boston, Massachusetts 02115 USA) JOHAN ZWAAN (Departament of Ophthalmology-The Albany Medical College of Union University, Albany, New-York 12208, USA).J. Embriol. Exp. Morph. Vol 33.4 pp. 1023-1049, 1975 Printd in Great Britain

PETER L. WILLIAMS.- Gray's Anatomy.- Professor of Anatomy --- Anys.- Hospital Medical School, University of Londo.- 35 th - edition Edited by,- Roger Warwick B. Sc. Ph. D.M.D. Longman - 1973.

MICHELL ROSS G.- Crecimiento y Desarrollo del Niño.- Edito-- rial Interamericana.- 2a. Edición.- 1974

LEVI-MONTALCINI RITA, CALISSANO PIETRO.- Scientific American El Factor de Crecimiento Nervioso.- EEUU 1979, Prensa Científica, S.A. No. 24 pag.

LOPEZ ANTUNEZ.- Sistema Nervioso.- 1a. Edición 1979 Editorial Limusa pp. 32-34

E. ORTS. Lllorca and. J.M. DOMENCH MATEU. Testoyron is a --- potent inducer of chick blastoderm. Departamento de Anatomía Facultad de Medicina. Universidad Completense. Madrid. and - Departamento de Anatomía, Facultad de Medicina de Barcelona bellaterra. Sudin. Journal of Human Evolution Vol 7.- 1978

MINKOFF ROBERT (Departament of Orthodontics Shcool of Dentis try 209 H. University of North Carolina, Chapel Hill, North Caroline 27514, USA) Amy J. Kuntz (Department of Biostatistics, Schools of Public Health, University of North Carolina, ---- Chapel Hill, North Carolina, U.S.A.) Cell Proliferation and Cell Density of mesenchyme in the maxillayr process and adja cent regions during facial development in the chick embryo, J. Embriol Exp. Morph Vol. 46 pp. 65-74, 1978, Great Britani

BIBLIOGRAFIA

(continuación)

MICHAEL M. PAPAERELLA, M. D. (chairman, Department of Otolaryngology, University of Minnesota Medical School, Minneapolis) Donald A. Schumrick, MD. (Chairman Department of Otolaryngology College of Medicine, University of Cincinnati) Otolaryngology Volumen I 2a. Edition 1980 pag. 1-1166 WB. Saunders Company Philadelphia London Toronto.

ORBAN. BALINT Y JOSEPT.- Histología y Embriología Bucales.- Editorial Journuer 1978

DR. D. VICENT PROVENZA.- Histología y Embriología Odontológicas Editorial Interamericana 1975.

ROBERTIS EDUARDO.- Biología Celular.- Editorial Atenco.- 2a. Edición 1976.

DR. WILLIAM G. SHAFER.- Professor y Jefe, Departamento de Patología Bucal, Indiana University-Perdue University School of Dentistry) DR. MAYNARD K. Hide (Consejero, Indiana University-Pardue University) DR. BARNET M. LEVY (Profesor de Patología - the University of Texas Dental Branch Director the University of Dental Science Institute, Houston) Tratado de Patología Bucal Trac. Dra. Marina G. de Grandi 3ra. Edición Editorial Interamericana 1977 pp. 1 a 7.

PHILIP GRAND.- Biology of Developing Systems.- University of Oregon Holt. Rinehart and Winston 1973.