

Consideraciones históricas del desarrollo de la embriología

Historical considerations of the development of the embryology

Eduardo A. Ferrer Casero¹

¹Universidad de Ciencias Médicas de Holguín.

Contacto: embrión@infomed.sld.cu

Recibido: 9 de mayo de 2018

Aceptado: 10 de junio de 2018

RESUMEN

Se estudia el desarrollo histórico de la embriología, con el objetivo de realizar un análisis materialista dialéctico de los principales aportes de la filosofía a las consideraciones históricas del desarrollo de la embriología. Se concluye que la historia de la embriología ha sido el resultado de los aportes y sistematización progresiva de los descubrimientos científicos de la anatomía, histología, fisiología, bioquímica, genética y otras disciplinas científicas a fines, necesarias, para explicar la lucha de contrarios que ha existido, entre las concepciones preformistas y epigenetista en los procesos del desarrollo normal y anormal del individuo en su fase prenatal hasta el establecimiento de la Embriología Médica contemporánea en el siglo XX, dirigida al servicio de la prevención y promoción de salud reproductiva.

Palabras clave: embriología; Epigénesis Genética; Morfogénesis; Clonación Molecular; Células Madre; Historia de la Medicina.

SUMMARY

A theoretical and descriptive study was carried out aiming at doing a critical analysis of the historical development of the Embryology. The main contributions of the philosophical materialistic and naturalistic theory were taken into account as well as the Aristotelic philosophical and naturalist conception from the ancient Greece as a scientific and methodological guide of the descriptive, analytical or experimental Embryology. It is stated that the history of the Embryology is close related to the development of the scientific discoveries which are very important to explain the origin of individuals according to preform and epigenetic conceptions up to the modern conception of medical Embryology in the XX century which main goal is the promotion and prevention of the healthy reproduction.

Key words: embryology; Epigenesis, Genetic; Morphogenesis; Cloning, Molecular; Stem Cells; History of Medicine.

INTRODUCCIÓN

La embriología tiene como objeto de estudio y cognición, los fenómenos y procesos del desarrollo ontogénico a través de un sistema lógico de categorías, principios y leyes, que

conforman una importante disciplina curricular en las carreras de medicina, veterinaria, estomatología y biología, para proporcionar a sus cuadros e instituciones científicas, la clave de los conocimientos acerca de los mecanismos epigenéticos necesarios para

promover la salud reproductiva y prevenir las malformaciones congénitas.

El **objetivo** de nuestra comunicación, es realizar un análisis materialista dialéctico de los principales aportes de la filosofía a las consideraciones históricas del desarrollo de la embriología.

DESARROLLO

Desarrollo de la embriología en la Grecia y Roma antigua

Hipócrates de Cos (460-377 a.n.e.) Médico de la antigua Grecia; considerado "El Padre de la medicina". Aportó las primeras descripciones sobre el desarrollo embrionario, producto de la observación diaria, de huevos de gallinas, incubados en forma natural, además describió la mola hidatiforme como "una hidropesía o retención de líquidos en el útero".^{1, 2} Posteriormente, Aristóteles de Estagira (384-322 a.n.e) considerado "El fundador de la embriología", siguiendo las escrituras, sobre embriología de la India antigua y perfeccionando los trabajos de Hipócrates, escribió el primer tratado sobre embriología, considerado, tan avanzado para su época, que durante casi 2,000 años, no se le agregó prácticamente informaciones de importancia a sus exactas descripciones sobre el desarrollo de embriones de pollo y otros ovíparos. Además, Aristóteles posee el mérito haber realizado los primeros intentos de comparación, entre los cuerpos de los animales y el estudio del embrión.^{2, 3, 4}

El contenido revolucionario del pensamiento Aristotélico influyó en el orden científico y metodológico del desarrollo histórico de la embriología a través de su filosofía, al eliminar la orientación supersticiosa de interpretación, para enfrentar los estudios descriptivos en embriología, y sustituirlo por un pensamiento crítico, basado en el método de la observación, así; Aristóteles rompe con la concepción

idealista de su maestro Platón al afirmar... 121
"que el espíritu está en unidad con el cuerpo, cual siendo mortal, muere con éste". Concepción filosófica contraria a la teología de su época, por lo cual, se adelantó a la concepción materialista filosófica de la naturaleza, al afirmar su teoría..." todo procede de lo animal" (omne animal ex animal), y dirigirse con sus notables aportes, al desarrollo de la observación como método científico de cognición con lo cual influyó posteriormente, en el cambio de orientación de la concepción filosófica del pensamiento naturalista renacentista, sobre la interpretación del desarrollo en el mundo animal, además reconoció la importancia de la reproducción sexual, aunque como reflejo de su dualismo filosófico en sus trabajos iniciales, propuso erróneamente, dos posibles alternativas del desarrollo embrionario. Al considerar que la estructura de un animal, estaba preformada en un pequeño embrión dentro del huevo y solo necesitaba crecer durante su desarrollo, lo cual constituyó el núcleo esencial en la fundamentación de la teoría preformista del desarrollo; y/o que el embrión y sus nuevas estructuras, van surgiendo poco a poco por los cambios, a partir del desarrollo de un principio amorfo; núcleo esencial de la teoría epigenetista (del griego epigénesis; epi=sobre, génesis=origen, inicio), del desarrollo. Ambas teorías durante siglos fueron objeto de interminables debates filosóficos.⁴

Con el desarrollo ulterior del Imperio Romano de Occidente, siglos (I y II n.e.) la anatomía tuvo un importante florecimiento, mientras que en la embriología, no se realizaron avances significativos, con la excepción de los aportes de Claudio Galeno. Médico y anatomista (130-201), nacido en Pérgamo, Grecia, donde recibió la influencia de los trabajos de Platón, Hipócrates y especialmente de Aristóteles, alcanzando gran reputación en Roma. Su erudición en la medicina, le confirió fama universal razón por la cual, fue considerado, "El Aristóteles de la medicina", porque fue la

mayor autoridad de la práctica médica hasta los tiempos modernos.

Galeno aportó a la historia de la embriología, un libro sobre la formación de los fetos que ampliaba las descripciones realizadas por Aristóteles acerca del corion y su relación con las funciones de nutrición y protección en el desarrollo embriofetal, e identificó las membranas extraembrionarias que hoy son conocidas por alantoides, amnios y placenta.³

⁵ Después de su fallecimiento, en Europa occidental, se marca una época de estancamiento en el desarrollo de la embriología con el advenimiento del feudalismo.

La embriología en la época del feudalismo

Con la caída de Imperio Romano Occidental (siglo III n.e.), fueron prohibidos los estudios de los clásicos griegos y romanos, se paralizó de esta forma, el desarrollo de los conocimientos de embriología así, como de todas las ciencias en general, durante varios siglos, aunque se mantuvieron algunos fundamentos de la medicina, la anatomía y la fisiología galénica transformada en una doctrina idealista creacionista eclesiástica, mientras tanto en el oriente musulmán, libre de la influencia católica hubo un desarrollo y sucesión de la ciencia antigua, gracias a las traducciones al árabe y divulgación de las obras de los filósofos y médicos de Grecia y Roma antiguas, que permitieron el desarrollo ulterior y traducción al latín de las obras y conocimientos de medicina existentes entre la población islámica, que a su vez; favoreció la divulgación de los conocimientos de medicina, anatomía, fisiología y embriología con la invasión de los árabes hacia Europa durante los siglos VII- VIII).^{3, 4} De manera especial se destacó Ibn-Sina (Avicena), (980-1037). Eminentemente médico que realizó traducciones de los clásicos griegos y romanos y escribió más de 100 obras entre las cuales se destacó, “El

Canon de medicina”. Enciclopedia médica de 14 volúmenes, que constituyeron fuente de estudio para los médicos de Oriente y Occidente hasta el siglo XV.⁴ Ulteriormente, también se destacó Ibn-al-Nafis de Damasco (1210 ó 1213- 1288), considerado la revelación científica de su época, por sus aportes a la anatomía y la fisiología, al describir el “círculo de la circulación pulmonar sanguínea” y divulgar algunos aportes de la historia de la embriología que habían sido escrito en el Corán.^{3, 6} La influencia árabe en el mediterráneo, ocupó un lugar de significación especial, en Italia a partir del año 1443; cuando se encontró en una iglesia de Milán un manuscrito enciclopédico, perdido desde la época romana antigua, titulado “De re medicina”^{6, 7}, que resumía los aportes de la teoría y la práctica de la medicina griega y romana de la antigüedad preparando así, el camino del renacimiento de la embriología.^{3, 4}

La embriología en la época del renacimiento

El renacimiento, fue iniciado en la península itálica desde el siglo XIV y extendido ulteriormente al resto de Europa y las colonias ultramarinas europeas, durante los siglos XV-XVI, caracterizado por la veneración a la cultura grecolatina, la sustitución del método escolástico medieval de palabras y signos en la enseñanza de la anatomía, por el estudio objetivo del cuerpo humano, rompiendo el mito del miedo, ante los estudios anatómicos con disección de cadáveres que cimentaron las bases de la anatomía científica, lo cual favoreció al desarrollo de la embriología, la histología y la fisiología.⁶ Su precursor fue Constantino Africanus de Salerno, su iniciador Leonardo da Vinci, su fundador Andrés Vesalio y la concluyó William Harvey.^{2, 3, 4}

Constantino Africanus de Salerno (1020-1087). Nacido en Cartago, dominaba el Latín, Árabe, Griego, Romano, y varias lenguas orientales,

que le permitió aportar al mundo occidental muchos de los grandes conocimientos de medicina que poseían los musulmanes, mediante sus trabajos de traducciones al latín de las Escuelas Griega, Romana y Árabe, para reintroducir la medicina clásica griega en Europa. Escribió un tratado "De Humana Natura" y describió la composición y desarrollo secuencial de los embriones, en relación con los planetas en cada mes, durante el embarazo.^{2, 3} Aspecto de gran valor prospectivo en la historia de la embriología que era desconocido hasta entonces.

La embriología en la escuela de Padua

Bajo la influencia aristotélica del empirismo en la fundamentación de la aplicación de la experiencia como base del conocimiento racional, fue inaugurada en la ciudad italiana de Padua, en el año 1339, la primera escuela de medicina del capitalismo que contribuyó al desarrollo científico de la medicina en general, la anatomía, la histología, la fisiología y la embriología moderna, con una concepción acertada sobre la estructura y las funciones del cuerpo, por medio del perfeccionamiento de las técnicas de disección de cadáveres, la introducción de lentes de observación y el empleo de métodos de investigación. Entre los siglos XV al XVII, sus representantes, en contraposición a la iglesia católica, reactivaron las viejas hipótesis aristotélicas "todo animal, se origina del huevo"(omne animal ex ovo)^{3, 6}, realizando grandes aportes a la embriología. Leonardo da Vinci (1452-1519). Considerado el genio más prominente de la época del Renacimiento. Fue pintor, ingeniero, filósofo y sabio, destacado en diferentes ramas del saber humano,^{3, 6} que con la aplicación de un bello estilo estético en la pintura artística, aportó al desarrollo histórico de la anatomía y la embriología el método de estudio racional que contribuyó a su consolidación científica como disciplinas independientes.

Entre los principales aportes de Leonardo da Vinci podemos citar:

1-Haber sido uno de los iniciadores en el estudio de la anatomía, con método de disección de cadáveres humanos. Así, sus experiencias descriptivas con disecciones, lo condujeron a realizar exactos dibujos artísticos de fetos humanos intraútero. En su cuadro: "El útero humano", ilustró la placenta con una interpretación incorrecta⁴, aunque influyó posteriormente en Realdus Columbus que en el siglo XVI introdujo el término placenta, del latín (torta circular), a pesar que se hacía mención de la misma, como órgano desde tiempos remotos.

2-Introdujo el abordaje del estudio de la embriología, mediante los cambios cuantitativos, sobre la base de mediciones del crecimiento prenatal.

3-Demostró la existencia de 12 pares de costillas en los humanos, lo cual permitió consolidar, las bases del materialismo de la nueva filosofía naturalista naciente, en su lucha contra el objetivo teleológico medieval, acerca de la interpretación errónea del origen de Eva y la creación divina del universo.⁶ Los aportes de Leonardo da Vinci fueron posteriormente ampliados por sus seguidores en Italia a través de la Escuela de Padua.

Andrés Vesalio (1514-1565), nacido en Bélgica, utilizando métodos de observación y de disección de cadáveres, luchó contra el idealismo en la anatomía, realizando estudios de todo el cuerpo humano, corrigiendo en gran medida, muchos de los errores de la anatomía galénica. Iniciando revolucionariamente, el periodo metafísico, analítico de la anatomía que aportó múltiples descubrimientos descriptivos que posteriormente quebrantaron la autoridad de la anatomía galénica imperante en la época, por lo cual sufrió persecuciones.³
⁴ Sus seguidores, Gabriel Falopio (1523-1562), Bartolomeo Eustaquio (1510-1574), Girolamo Fabricius Acquapendente (1537-1619) y William Harvey (1578-1657), continuaron desarrollando y ampliando sus

descubrimientos. Así en el siglo XVI, se consolidaron las bases de la anatomía descriptiva y en su desarrollo ulterior durante el siglo XVII, se estableció la nueva concepción científica en la medicina y la anatomía que favoreció el renacimiento, no solo de la anatomía, sino también de la fisiología y dio el gran impulso necesario para el desarrollo de la embriología descriptiva y los cimientos de la embriología comparada.

Girolano Fabricius Äcquapendente (1537-1619). Sucesor de Andrés Vesalio y maestro de William Harvey. Se destacó por el mérito, de haber descrito por primera vez, en 1574 las válvulas venosas^{2,6} y haber sido el primero en comparar el embrión humano, con el de los animales, siguiendo las descripciones y dibujos artísticos de fetos humanos intraútero realizadas por Leonardo Da Vinci y continuando los trabajos aristotélicos, realizó estudios del desarrollo del pollo a partir del huevo que le permitieron escribir un tratado de estudio embriológico, titulado “De Formato Foetu”², que contiene muchas ilustraciones de embriones y fetos en diferentes estadios del desarrollo.

William Harvey (1578-1657), Médico, anatomista, fisiólogo y embriólogo inglés, fundador de la embriología. fue alumno y profesor en la Universidad de Padua, donde inició la revolución de la embriología descriptiva, con la publicación de su libro, “De Generatione Animalium”, en 1651, utilizando una simple lente, realizó un estudio descriptivo y comparativo del desarrollo con embriones de diferentes especies animales.³ Describió la placenta y el cordón umbilical, fue el pionero en exponer el concepto de circulación placentaria en 1628 y ulteriormente, ofrecer una interpretación racionalmente científica sobre la circulación de la sangre en el hombre y los animales que constituyó una argumentación práctica en oposición a la teoría galénica de la circulación. William Harvey realizó las primeras presunciones

teóricas de relacionar el disco embrionario germinativo, con el desarrollo del embrión y formuló su genial presunción “lo vivo en su ontogénesis, repite la filogénesis” por lo que fue entre los primeros en establecer la ley de la biogénesis formulada ulteriormente en el siglo XIX, por Johanes Müller y Ernst Haeckel^{1,8}, además contribuyó a la ampliación del conocimiento sobre las primeras descripciones de las válvulas venosas, iniciadas por su maestro Girolano Fabricius Äcquapendente.⁶ Sin embargo pensaba erróneamente, que “cuando el espermatozoide penetraba en el útero, crecía el nuevo ser que se encontraba incluido en el mismo, desde el cual se desarrollaba el embrión”, alineando como preformista.

La lucha entre el preformismo y la epigénesis durante el renacimiento

Anton Van Leuwenhoek (1632-1723) y su discípulo. Johan Ham, descubrieron los espermatozoides en el año 1667; erróneamente, afirmaron observar la existencia de un pequeño embrión en miniatura, un homúnculo, preformado en la cabeza de los espermatozoides^{1,4} que después de la fecundación, crecía de tamaño. Interpretación preformista, espermista, homunculista que a partir de entonces encendió, la disputa entre las concepciones preformista y epigenetista del origen embrionario.

El preformismo se convirtió en la doctrina del desarrollo más extendida y aceptada en la Europa de los siglos XVII y XVIII, a partir de que Regnier De Graaf (1641-1673). Médico y embriólogo holandés, en 1672, realizara el descubrimiento de los folículos ováricos, reforzando la doctrina ovista del preformismo al afirmar erróneamente, la existencia de un embrión preformado en el interior de cada folículo^{1,3} favoreciendo las consideraciones preformistas de la embriología. Los preformistas se dividieron en dos campos

contrarios, los homuncúlistas o espermistas, que afirmaban la existencia de un embrión diminuto preformado en la cabeza de los espermatozoides, que crecía cuando era depositado en el tractus genital y era estimulado en alguna forma para su crecimiento en el huevo, o sea en el óvulo. Sus contrarios, los ovistas consideraban que el embrión en miniatura estaba contenido en el huevo, o sea en el óvulo y que en alguna forma su crecimiento era producto de la intervención del fluido seminal.^{1, 2}

Marcelo Malpighi (1628-1694). Eminente anatomista, histólogo, y embriólogo italiano fundador de la histología, fue exponente y defensor de la línea ovista del preformismo, como resultado de la interpretación errónea de sus observaciones microscópicas en el estudio de los primeros estadios del desarrollo del embrión de pollo, en huevos de gallinas incubados en 1672. Los preformistas, llegaron al punto de remate en el siglo XVIII con la culminación de sus doctrinas idealistas, llevadas en su forma más extrema que conducía la interpretación distorsionada de los nuevos descubrimientos, con la teoría del "Encajonamiento" y la teoría de la "Panspermia", cuyos principales exponentes fueron los científicos suizos Albrecht von Haller (1708-1777) y Charles Bonnet (1720-1793). Ellos consideraban que "en cada embrión en miniatura, se debe comprender a su vez, la existencia de la siguiente generación" argumentación empírica de ciertas doctrinas teológicas a través de la teleología con fundamentaciones tales como que: "en los ovarios de Eva se encontraban unos dentro de otros los gérmenes de todas las generaciones futuras. Albrecht von Haller⁴ llegó al absurdo de afirmar, la existencia de 200 millones el número de generaciones preformadas en los ovarios de Eva, a los que Lázaro Pudding Spallanzani (1729-1799), sacerdote y naturalista italiano, refutó contundentemente, al demostrar la función de los espermatozoides en la fecundación.

Gaspar Federico Wolff (1733-1794). Miembro de la Academia de Ciencia de San Petersburgo, demostró las insuficiencias del preformismo y opuso a la teoría del encajonamiento, la teoría del desarrollo, a través del crecimiento y la diferenciación embrionaria.^{1, 6, 7} Con sus aportes, creó la base teórica metodológica de la teoría epigenética del desarrollo, en su refutación a la teoría preformista, al oponer la concepción científica materialista-dialéctica, a las concepciones idealistas sobre el origen y desarrollo del embrión, durante la defensa de su tesis sobre el desarrollo gradual de un organismo mediante transformaciones, expuesta en su libro "Teoría de las Generaciones", objeto de su disertación Doctoral en el año 1759. Donde por medio de estudios microscópicos, demostró la disposición y formación de los diversos órganos de las plantas, a partir de la flor y partes componentes de sus frutos y semillas, llegando a la conclusión que no existen órganos preformados, asegurando que todos los componentes de una planta se originan a partir de diminutos abultamientos, de estructuras muy simples que componen un tejido indiferenciado, originado por las burbujas, bolas, es decir células, para así, adelantarse al descubrimiento de la teoría celular con sus trabajos en botánica, al concluir que los tejidos de las plantas y animales están constituidos por unidades microscópicas.^{7, 8} Reafirmó sus convicciones epigenetistas con una cuidadosa investigación sobre el desarrollo prenatal del pollo, demostrando que no existe ningún embrión, ni órganos preformados. Sus aportes sobre el desarrollo de los riñones y el sistema genital, poseen vigencia científica en la embriología contemporánea, al describir con exactitud los conductos de excreción urinaria⁴ y haber descubierto el destino prospectivo de los mesonefros y los conductos mesonéfricos que actualmente son nombrados cuerpos y conductos de Wolff^{7, 8} por lo cual es considerado fundador de la epigénesis

científica y uno de los iniciadores de la embriología analítica experimental.⁷

Embriología analítica experimental

Fue influenciada inicialmente, por la filosofía aristotélica, sobre la fundamentación biológica del espíritu empirista, en la búsqueda del conocimiento, a partir de una explicación racional de la experiencia como método universal para la interpretación de las causas que rigen los cambios del complejo movimiento del desarrollo embrionario, sobre la base del empleo de técnicas biológicas experimentales, con el objetivo de realizar estudios sobre los mecanismos que rigen el desarrollo embrionario normal a partir de finales del siglo XVIII, con los aportes del perfeccionamiento de la microscopía óptica, la aplicación de los conocimientos de la teoría celular y la estructura del disco embrionario que facilitaron a partir de la teoría evolucionista de Carlos Darwin, la generalización del desarrollo prospectivo de los conocimientos de las hojas germinativas o embrionarias que constituyeron importantes premisas, en la interpretación de la causalidad en los procesos del^{2, 5, 6} desarrollo embriológico, con los resultados experimentales de Gaspar Federico Wolff, basados en su visión precursora evolucionista en la lucha contra la teoría preformista de la constancia de las especies. Los trabajos experimentales de Lazzaro Spallanzani, en 1775, sobre la inseminación artificial en perras, y su conclusión que el “espermatozoide es el agente fertilizante,^{3, 4} aportaron a la embriología analítica experimental el impulso inicial de la fundamentación científica epigenética de los procesos del desarrollo prenatal.

Heinrich Christian Pander (1794-1865). Biólogo ruso de formación alemana, epigenetista consagrado, considerado el padre de la embriología moderna, describió por

primera vez la existencia de las tres hojas germinativas o embrionarias, a las que nombró blastodermo,^{3, 6, 8} a partir de las cuales, se desarrolla el embrión de pollo, expuesta durante su discusión doctoral en el año 1817 y fue el primer embriólogo en establecer el paralelismo existente entre desarrollo ontogenético, la filogenia y el registro paleontológico.³

Karl Ernst Von Baer (1792- 1876), influenciado por Pander y Wolff, realizó importantes aportes científicos a la embriología descriptiva y analítica en el estudio de la embriología, que llegan hasta nuestros días con entera vigencia y aplicación. Fue un académico, biólogo naturista, profesor de anatomía y zoología de origen ruso, que refutó el preformismo con sus aportes experimentales. Aunque criticó la tesis darwiniana sobre la lucha por la existencia, contribuyó a la teoría evolucionista darwiniana sugiriendo con anticipación a la misma, la idea de la transformación de las especies³ y formuló la ley de la semejanza embrionaria posteriormente conocida como ley embrional de Baer; según la cual en el desarrollo embrionario, la ontogénesis de los animales superiores repiten la filogénesis de los animales inferiores, por lo cual es considerado “Fundador de la embriología moderna.” Sus seguidores Carlos Darwin, Fabiola Müller y Ernst Haeckel la completaron y erigieron como ley biogenética fundamental de la embriología, de gran utilidad en el estudio de la ontogénesis del sistema excretor urinario de los mamíferos donde la ontogénesis de su desarrollo repite la filogénesis a través del desarrollo del pronefros, mesonefros y metanefros o riñón definitivo, además estudió el desarrollo del corazón y el sistema nervioso de los primates. Escribió un libro titulado “Historia del Desarrollo de los Animales”, editado en 1828, donde se describió por primera vez, en una perra, el ovocito en el interior de folículos ováricos o folículos De Degraff, además contribuyó con nuevos conocimientos sobre la

generalización del origen de los tejidos y órganos derivados de las hojas germinativas o embrionarias en diferentes especies animales³.⁴ aunque la interpretación certera de la significación prospectiva las hojas embrionarias para el desarrollo embriológico, no pudo ser revelada hasta que Mathias Jakob Schleiden y Theodor Schwann, formularon la teoría celular en 1839.⁴ Es necesario consignar que con los trascendentales aportes de Karl Ernst Von Baer, termina el período precelular y predarwiniano de la historia del desarrollo de la embriología y se abre un nuevo universo a la embriología experimental con la aplicación de la teoría celular y la teoría evolucionista darwiniana.⁸

Johannes Evangelista Purkinje (1787-1869). Histólogo checo, describió histológicamente por primera vez, las células especiales en el cerebelo que en la actualidad llevan su nombre, y las fibras de Purkinje en el corazón, gracias a la aplicación de la teoría celular, mientras que aportó a la historia del desarrollo de la embriología, el primer estudio histológico racional de la primera fase embrionaria del desarrollo en el huevo de gallina incubado, que en esencia, explica como todos los organismos de animales y plantas, se origina a partir células y productos celulares, creando las bases de la histología como ciencia, y de la histoembriología como base metodológica del subsiguiente desarrollo de la embriología experimental, al considerar el desarrollo prenatal, como una sucesión de divisiones, diferenciación, migración y crecimiento celulares, abriendo la comprensión de los primeros estadios del desarrollo, embrionario, a partir de entonces, la embriología comenzó a erigirse como una ciencia.^{4, 6} Las contribuciones de Purkinje a la didáctica sobre el estudio de la embriología en las diferentes universidades del mundo, llegan hasta nuestros días con entera vigencia y aplicación. Gregorio Mendel (1822-1884). Monje austriaco, realizando experimentos en guisantes, aportó en el año 1865, el

descubrimiento de las leyes de la herencia, por medio de los principios básicos de la teoría de transmisión de los caracteres hereditarios^{9, 10}, facilitando la ulterior comprensión de la ley embrional de Baer y la teoría evolucionista de Carlos Darwin.

Oscar Hertwig (1849-1922) y Richard Hertwig (1850-1937). Zoólogos y embriólogos alemanes, gracias al empleo de las nuevas técnicas microscópicas, refutaron el preformismo con sus estudios experimentales del proceso de fecundación, destacando el papel del núcleo celular en la herencia y la importancia de la reducción del número de cromosomas durante la meiosis.⁶

Hans Adolf Eduard Driesch (1861-1941) Filósofo y Biólogo Alemán, trabajando en experimentos con blastómeros, separados de cigotos obtenidos de la fecundación del erizo de mar, obtuvo embriones completos^{3, 6}, demostrando la naturaleza epigenética del desarrollo embrionario, interpretando sus estadios iniciales como un sistema equipotencial, lo cual abrió el camino ulterior a los experimentos con células madre (“stem cells”), aceptando que los procesos del desarrollo embriológico normal y anormal, son determinados genéticamente, lo cual ha trascendido favorablemente en el desarrollo de la embriología en sentido general y de la embriología experimental en sentido particular.

August Weismann (1834-1914). Biólogo alemán, con sus estudios sobre la fertilización del erizo de mar, en 1892, describió por primera vez, los pronúcleos masculino y femenino aportando su teoría sobre la herencia basada en la inmortalidad del plasma germinal (unión del espermatozoide y óvulo), sobre la base de su contenido de una sustancia hereditaria, para la continuidad de las generaciones.⁶ Ernst Haeckel (1834-1919). Médico, biólogo y filósofo alemán. Posee el gran mérito de haber divulgado en Alemania bajo concepción filosófica materialista, la revolucionaria teoría evolucionista de Charles Darwin y haber concluido en sus trabajos

experimentales la tesis que la morfología estaba integrada por la anatomía y la embriología en la teoría evolucionista. Donde la embriología estaba constituida por la ontogenia (historia del desarrollo de un individuo) y la filogenia (historia del desarrollo comparado de las especies).⁹ Estas ideas evolucionistas fueron impulsadas en Alemania, el resto de Europa y Norteamérica contribuyendo al desarrollo de los trabajos experimentales en teratología para el estudio de las malformaciones congénitas durante segunda mitad del siglo XX.

Wilhelm Roux (1850-1924). Anatomista y Embriólogo alemán, considerado fundador de la embriología experimental, por el mérito de haber introducido a final de del siglo XIX, bajo la concepción filosófica materialista mecanicista en la biología del desarrollo, nuevos métodos en el estudio de los procesos morfogenéticos. Realizó en 1885 los primeros experimentos sobre cultivo de células en tejidos embrionarios.^{10, 11, 12} En 1893 fundó el archivo Roux (archiv für Entwicklung mechanik der organismen o mecánica del desarrollo de los organismos)^{8, 5} que durante varias décadas constituyó el centro ideológico científico internacional organizador para los embriólogos de todos los países. Realizó múltiples experimentos en el campo de los mecanismos del desarrollo embrionario, utilizando blastómeras de rana siendo pionero en el análisis de los procesos de la diferenciación dependiente, la autodiferenciación y la diferenciación combinada, además es reconocido como el precursor de las investigaciones sobre la influencia del medio en el desarrollo embrionario a partir del control de la luz, temperatura y magnetismo en anfibios. Sus seguidores Hans Spemann (1869-1941). Premio Nobel de Medicina en 1935, y su discípulo Hilde Mangold; a partir de estudios del patrón molecular de los mecanismos que regulan la migración y diferenciación celular durante la gastrulación

en la salamandra, aportaron el descubrimiento de la inducción embrionaria, al observar como un tejido embrionario determina el cuadro de desarrollo de otro tejido embrionario, mediante injertos y trasplantes de tejido del labio dorsal del blastóporo, demostrando como “el destino prospectivo de una célula y tejido puede ser determinado por las señales recibidas desde otras células”.^{3, 6, 11} Y fueron los primeros embriólogos en identificar un campo morfogenético, en sus experimentos con cristalino de rana, conocido como “El Organizador de Spemann-Mongold”.^{3, 6, 11}

Teratología experimental

La teratología es la rama de la embriología que tiene por objeto de estudio las alteraciones del desarrollo prenatal, constituyendo un fascinante campo científico que tiene sus antecedentes históricos más remotos en las representaciones mitológicas expresadas en las pinturas rupestres de animales y seres humanos monstruosos encontradas en las cuevas y cavernas de los diferentes continentes, como reflejo imaginario del acervo místico religioso del acervo cultural de los primeros pasos de la civilización humana.

Las primeras observaciones experimentales teratológicas con la finalidad de estudiar las causas y mecanismos de las malformaciones congénitas en animales, fueron realizadas en Francia por Étienne Geoffroy Saint-Hilaire (1772-1844),⁶ aunque verdaderamente, la teratología experimental fue desarrollada, a partir de la divulgación de los resultados experimentales en el siglo XX, de Joseph Warkany y James G. Wilson en E.U.^{12, 13} en relación con el efecto teratogénico de las insuficiencias dietéticas materna y la exposición de rayos X.

El descubrimiento por los estudios epidemiológicos realizados por Norman Gregg y cols en 1941 en Australia,¹⁴ que la afectación de rubéola durante el primer trimestre de la

gestación produce malformaciones congénitas en los descendientes (cataratas y microftalmía), (sordera congénita), (persistencia del conducto arterioso, defectos septales interauricular e interventricular), y ulteriormente, en 1962, el descubrimiento también realizado sobre la base de estudios epidemiológicos por McBride (1961) y Lenz (1962), en Alemania y Australia que la Talidomida, medicamento antiemético y sedante resultó ser un potente agente teratógeno, motivo por el cual; más de 12000 descendientes de madres, que habían ingerido Talidomida durante el periodo embrionario de su gestación, presentaron un cuadro sindrómico poco frecuente, dado por falta de las extremidades (Amelia), falta parcial de las extremidades (meromelia), atresia intestinal y cardiopatías congénitas.^{15, 16} Con lo cual, se demostró la necesidad de los conocimientos de embriología médica en el control de la prevención de las malformaciones congénitas y la reducción de la mortalidad infantil motivo por el cual, en Europa y Estados Unidos, se retomaron y ampliaron con carácter de urgencia, los trabajos experimentales en el terreno de la teratología experimental con el objetivo de ampliar conocimientos para el control de los procesos del desarrollo prenatal desde el campo de la teratología experimental y se realizaron diferentes legislaciones internacionales para asegurar la eficiencia de la investigación teratológica que permitan evaluar con efectividad, el potencial teratogénico de agentes ambientales tales como fármacos, productos químicos, agentes físicos y biológico,^{17, 18} de esta manera se impulsó la investigación experimental teratológica, dirigida a introducir técnicas y métodos capaces de evaluar el potencial teratogénico de agentes ambientales con los aportes de la biología molecular para ampliar los conocimientos sobre los mecanismos de la embriogénesis, que influyeron ulteriormente en los trabajos de Edward B. Lewis, Christiane Nusslein-Volhard y Eric F. Wieschaus,

premios Nobel de Medicina en 1995 por sus aportes a descubrimiento de la acción de los genes que controlan la dirección de las primeras etapas del desarrollo embrionario con la identificación de los genes del homeobox (Hoxgenes), relacionados con el control del patrón embrionario de la morfogénesis,¹⁸ de gran importancia en la prevención de embriopatías por vitamina A (retinoides), que suele producir defectos congénitos cráneo faciales, cardíacos y del tubo neural.

Embriología Médica

La embriología médica, desde fines del siglo XIX e inicio del siglo XX, dedicó especial atención a la ontogénesis humana. En 1880 Wilhelm His (1831-1904). Anatomista y embriólogo suizo, publica la primera gran obra al respecto titulada “La Anatomía de los Embriones Humanos”, que constituyó un hito para la enseñanza y aprendizaje de la embriología humana en Europa y Estado Unidos.^{5, 7, 8} Ulteriormente, Franklin P. Mall (1862- 1917) trabajó en la recolección de embriones humanos con fines museables. Material didáctico de dimensión universal, que a partir de entonces han sido empleados como piezas museables, colecciones de embriones y fetos humanos normales y malformados con fines de estudios descriptivos y analíticos en casi todas las universidades, instituciones y centros hospitalarios del mundo.

Especial significación poseen, los trabajos descriptivos del estudio en el humano y en primates de la implantación del blastocisto en el período presomítico del desarrollo, publicados entre 1941-1954 por Hertig, Rock y colaboradores en Estados Unidos, que aparecen en la colección de la Carnegie Institution of Washington, que contiene descripciones detalladas del mundo, de embriones presomíticos¹⁶. La genética al inicio del siglo XX, aportó a la historia de la embriología médica los conocimientos sobre la determinación cromosómica de la herencia y

de sexo⁹, mientras que en 1956, Tjio y Levan reportaron la existencia de 46 cromosomas en las células embrionarias humanas, abriendo, un capítulo fundamental, al estudio prenatal de marcadores bioquímicos y genético que durante la segunda mitad del siglo XX, con la introducción de la ecografía prenatal, consolidaron la embriología médica como disciplina clínica, favorecida por la introducción de diagnóstico prenatal de malformaciones y anomalías congénitas, mediante estudios morfológico fetales, biopsias coriónicas, células descartadas del líquido amniótico y de muestras de sangre del cordón umbilical, surgiendo la embriología médica contemporánea, en apoyo a la obstetricia y la neonatología.^{9, 18}

Desde el inicio del siglo XX, la gineco-obstetricia, la biología del desarrollo complementada con la genética, la endocrinología y la bioquímica iniciaron el desarrollo de ensayos biológicos experimentales en animales mamíferos dirigidos a la solución de problemas de reproducción, mediante diversas técnicas de reproducción asistida, que lograron con la aplicación exitosa de la técnica de fertilización In Vitro (F.I.V.) y transferencia embrionaria (T.E.) el nacimiento exitoso de Louise Brown en 1978.¹ Desde entonces miles de parejas consideradas infértiles han logrado nacimiento por la nueva tecnología reproductiva. El día 7 de Octubre del 2015, se produjo el nacimiento por cesárea de la bebé Alicia Amador Pérez, en el Hospital Provincial Docente Vladimir I. Lenin de Holguín, producto de un embarazo concebido por la aplicación de las técnicas de fertilización in Vitro (F.I.V) y Transferencia embrionaria (T.E.), aplicada en el Servicio de Infertilidad y reproducción asistida del Hospital hermanos Ameijeiras de La Habana.

Clonación y células madres. Nuevos problemas epigenéticos de la embriología contemporánea

La clonación (de la raíz griega, retoño), es un proceso de reproducción asexual, en el cual se obtienen copias idénticas de un organismo, célula o molécula. El procedimiento en esencia, consiste en introducir el núcleo de una célula somática adulta, en un ovocito previamente enucleado, por remoción de su núcleo, con el objetivo de obtener un embrión, que propicie individuo genéticamente idéntico al predecesor,^{19, 20} con la finalidad de tener disponibles células madre embrionarias compatibles genéticamente con el donante para un futuro tratamiento de regeneración de tejido que justifica la clonación terapéutica.

Bioética de la clonación

En 1996 fue clonada la oveja Dolly, por Ian Wilmut y Keith Campbell, a partir de la tesis... “que en los ovocitos mamíferos existen factores de transcripción, capaces de reprogramar el núcleo de una célula diferenciada del epitelio de la glándula mamaria de una oveja adulta, induciendo una regresión a su estado indiferenciado”.^{20, 21} Lo cual constituyó la primera clonación reproductiva artificial por manipulación de la fecundación con DNA de una célula diferenciada, que por sus implicaciones epigenéticas y bioéticas, a partir de 1997 han sido objeto de numerosas críticas. Ya que el Clon creció mucho más, que la oveja original, con una apariencia normal o saludable, aunque envejeció y murió, antes que una oveja normal, por lo que su predecesor, transmitió su edad celular al clon, razones por las cuales, se han realizado múltiples críticas y reflexiones al nuevo problema epigenético de la actualidad en la embriología, razón por lo cual el Vaticano condenó firmemente cualquier intento de experimentos en seres humanos dirigidos con

fines de clonación,^{20, 21} la clonación reproductiva está absolutamente prohibida en humanos en todos los países del mundo.

Células madre

Las células madre (“stem cells”, en inglés; “stem” significa tronco, por lo cual son denominadas también células troncales).²² Esencialmente constituyen poblaciones celulares totipotenciales y pluripotenciales que poseen la capacidad de dividirse indefinidamente por mitosis con la finalidad de autorrenovarse, sin perder las propiedades; o pueden continuar la vía de su diferenciación, para lo cual han sido programadas inicialmente, para su diferenciación en células o tejidos maduros plenamente diferenciados. En el desarrollo ontogenético las células madre embrionarias pueden desarrollar todos los tipos celulares derivadas de las tres hojas germinativas o embrionarias que ulteriormente se encuentran formando nichos o colonias en algunos tejidos del organismo durante la vida adulta.

Tipos de células madres

Básicamente existen dos tipos de células madre: embrionarias y adultas.

Células madre embrionarias

Se originan con la fecundación formando un cigoto constituido por células madre totipotenciales, en constante proceso de división mitótica en la trompa uterina, durante la segmentación, que pueden separarse y originar cada una de ellas un embrión completo, hasta el estadio de 8 células o blastoméricas. Ulteriormente se produce la compactación celular blastomérica, entonces a partir de este estadio; se hace difícil la separación blastomérica. El desarrollo del cigoto continua con la formación de la mórula durante el estadio de 12 -16 células (3ro – 4to días), seguidamente en la cavidad uterina, se

origina el blastocisto en el estadio (4 y medio a 5 días) después de la fertilización. El estadio de blastocisto es muy importante porque las células madre embrionarias a partir de entonces, son pluripotenciales, se origina el embrioblasto o conjunto de células capaces de diferenciar, las tres hojas germinativas o embrionarias (ectodermo, mesodermo y endodermo). El embrioblasto está constituido por todos los tipos celulares que prospectivamente desarrollarán los tejidos y órganos del adulto. Se destacan de manera especial, las células madre mesenquimales, mesenquimáticas, o mesenquimatosas que son pluripotenciales especiales, capaces de diferenciarse a partir de células del mesodermo, o de las tres hojas germinativas, y capaces de originar de manera especial por diferenciación en múltiple linaje con variedad celular que suelen formar, células vasculares, nerviosas, cardiomiocitos, adipocitos, osteocitos, condrocitos, y células hematopoyéticas de la médula ósea.^{21, 22} Las células madre embrionarias pueden ser obtenidas con facilidad en el cordón umbilical y el líquido amniótico.

Células madre adultas

Constituyen poblaciones celulares pluripotenciales que poseen la capacidad de dividirse indefinidamente por mitosis con la finalidad de autorrenovarse, sin perder sus propiedades, y continuar la vía de su diferenciación, para lo cual han sido programadas inicialmente, porque poseen la capacidad de diferenciación en células adultas del tejido en que se encuentren localizadas formando nichos o colonias. Se conocen más de 20 tipos dirigidas a la regeneración de células y tejidos en constante renovación. Ej. La piel, la sangre, para reparar daño hepático, entre otras.^{23, 25}

Uso clínico de las células madre

Las células madre se emplean como terapéutica novedosa en la medicina

regenerativa, la inmunoterapia, terapia génica el tratamiento de algunas neoplasias, pero donde ha presentado más éxitos ha sido en el trasplante de células madre hematopoyéticas,^{25, 26} que se ha desarrollado en el tratamiento de la Talasemias, Anemias falciformes y de Fanconi, errores congénitos del metabolismo, anemias aplásicas graves, inmunodeficiencias combinadas graves (SCID), tumores, leucemias agudas mieloides y linfoides, leucemias crónicas mieloides, mielodisplasias, linfomas, mielomas, tumores sólidos de los riñones, mamas, ovarios y neuroblastomas.^{24.}²⁶ Actualmente, se ha demostrado que la proliferación hematopoyética específica es regulada por los genes de la familia Hox, especialmente aquellos de la Hoxa y Hoxb, que juegan un importante papel en algunos aspectos de la regulación hematopoyética y están relacionados con la patogénesis de las leucemias en el humano.²⁶

La estrategia terapéutica experimental en animales y en humanos con células Madre en la regeneración de los cardiomiocitos y la reconstrucción vascular local en el área del miocardio dañado post infarto, ha demandado gran interés por los alentadores resultados obtenidos en los tratamientos por vía intramiocardiaca, intracoronaria e intravenosa y en el tratamiento de enfermedades degenerativas de la rodilla y la cadera.^{26, 27} Actualmente en el Servicio de Ortopedia del Hospital Clínico Quirúrgico Provincial Docente Lucia Iñiguez Landín en la Provincia Cubana de Holguín, los Dres. Filiberto Pérez Maldonado, Alberto Rodríguez Gil y colaboradores han aplicado con éxitos a más de 80 pacientes terapias con células madre para tratar afecciones degenerativas de rodilla y cadera.

Bioética en las investigaciones y tratamiento con células madres

En la actualidad, existen controversias bioéticas, sobre diferentes puntos de vistas en los debates sobre las investigaciones de la creación, uso y destrucción de las células madres embrionarias en Europa, Estados Unidos y en casi todos los países del mundo.²⁶ Por un lado, la oposición a las investigaciones argumentan que esta práctica puede llevar a la clonación y a la desvalorización de la vida humana. Contrariamente, por el otro lado; los médicos e investigadores opinan que es necesario proceder con las investigaciones de las células madre, porque las tecnologías resultantes existentes en el manejo de su uso en ensayos biológicos y en clínica, posee un gran potencial de éxito. Asimismo, la manipulación y empleo de células embrionarias humanas, está sometido al cumplimiento de leyes establecidas para el control de los principios bioéticos modernos con la finalidad que el exceso embrionario por la fertilización in vitro, sea donado para las investigaciones de células madre, sin necesidad de experimentar en la búsqueda de células madre embrionarias por costosos métodos comerciales.

CONCLUSIONES

La Embriología en su desarrollo histórico, ha cursado por tres grandes etapas que caracterizan la embriología descriptiva, la embriología comparada y la embriología experimental o analítica, que han sido el resultado de los aportes del acervo cultural del pensamiento reflexivo en la historia de la humanidad, acerca de las concepciones epistemológicas del preformismo y la epigénesis en unidad de lucha de contrarios, por describir y explicar el origen y desarrollo embrionario, desde la fundamentación

filosófica naturalista aristotélica de la Grecia antigua, hasta nuestros días. El resurgimiento y desarrollo del materialismo filosófico en Europa, durante los siglos XVIII y XIX, impulsaron las investigaciones experimentales para el establecimiento de la embriología como disciplina científica independiente, hasta el surgimiento de la Embriología Médica contemporánea, dirigida al servicio de la prevención y promoción de salud reproductiva. En la actualidad se han desarrollado múltiples debates bioéticos centrados en la proscripción de la clonación en seres humano, mientras la manipulación y empleo de células madres embrionarias humanas, es sometido al cumplimiento y control de los principios bioéticos, aunque se realiza exitosamente la terapéutica regenerativa con células madres.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Moore KL, Persaud VN, Torchia MG. Introducción al ser humano. En: Moore KL, Persaud VN, Torchia MG. Embriología clínica. 9ª ed. Amsterdam: Elsevier saunders; 2013. p 1-12.
- 2.- Arey, LB. Antecedentes Históricos. En Anatomía del Desarrollo. 7ª ed. EDICIÓN REVOLUCIONARIA. La Habana, 1968: 3-5.
- 3.- Prives M, Lisenkov N, Bushkovich, V. Breve Bosquejo Histórico de la Anatomía. En: Anatomía Humana. 5ta, Ed. Editorial Mir. Moscú, 1984 Vol I: 21-37.
- 4.- Needham, J.: A History Of Embriology. 2nd ed. Cambridge, Cambridge University Press, 1959: 2-7.
- 5.- Valdés Valdés, A. y cols.: Epigénesis y preformación/ En Embriología Humana. Editorial Ciencias Médicas. La Habana. 2010: 2-3.
- 6.- Tokin, B.P. Embriología Experimental. En Embriología General. Editorial Mir. Moscú, 1987: 14-19.
- 7.- Gaisinovich, A. Gaspar Federico Wolff y su papel en la historia de la embriología y la anatomía. Arch Anatomic 87 (8): 21, 1984.
- 8.- Karl Von Baer. Enciclopedia Británica. Referencia 032. Ejemplar 1-E53/ En Tomo 8: 973.
- 9.- Smith, D. W.: Down Syndrome. En Recognizable Patterns of Malformation. Philadelphia. W.B. Saunders Co. 1976, 6-9.
- 10.- Wilhelm Roux. Anatomista alemán. Enciclopedia Británica. Referencia Ejemplar 1- E53. En Tomo 8: pag 973, tomo 1: pag. 964.
- 11.- Wolpert L.: Spemann-Mongold's Organizer. / In Principles of Development. 3er ed. Cap.4, Oxford University Press 2007.
- 12.- Wilson, J, Warkany J. Cardiac and aortic arch anomalies in the offspring of vitamin A deficient rats correlated with similar human anomalies. "Pediatric". 5: 708-725, 1950.
- 13.- Gregg, N.M: Congenital cataract following German measles in the mother. Trans Ophthalmol Soc. Aust. 3:35, 1941.
- 14.- McBride W.G.: Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 2.1358, 1961.
- 15.- Lenz, W.: A short history of thalidomide embryopathy. Teratology 38: 203, 1988.
- 16.- Hertig: A. H.: Differentiation of Trofoblast. In Human Trofoblast. Charles C. Thomas. Publisher. U. S.A. 1968, 28:118.
- 17.- Carlson B.M.: Establishment of the Basic Embryonic Body Plan. / In Human Embryology and Developmental Biology. 2nd ed. Mosby, Inc U.S.A, 1999: 75.
- 18.- Eichele, G.: Retinoids and vertebrate limb pattern formation. Trends Genet 5:246, 1989.
- 19.- Romero M.C.: Clonación. En Bioética de la Clonación Humana. Un Punto de vista Cristiano. Jackson, Mississipi. E.U. 2008: 6.
- 20.- Wilmut I, Campbell WA. Embryo multiplication in livestock: present procedures and the potential for improvement. In Embryonic Development and Manipulation in Animal Development. BIOLOGY OF REPRODUCTION. 1993 [citado 12 may 2016]; 49 Disponible en: <http://www.biolreprod.org/content/49/5/933.full.pdf>.
- 21.- Wilmut T, Schnieke AK, McWhir J, and Campbell KHS. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature 1997; 385:810-3.
- 22.- Kurtzberg J, Lyerly AD, Sugarman J. Untying the Gordian knot: policies, practices, and ethical issues related to banking of umbilical cord blood. J Clin Invest. 2005 [citado 12 may 2016]; 115(10). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16200191>
- 23.- Ghiaur G, Yegnasubramanian S, Perkins B, Gucwa JL, Gerber JM, Jones RJ. Regulation of human hematopoietic stem cell self-renewal by the microenvironment's control of retinoic acid signaling. Proc Natl Acad Sci. 2013 [citado 12 may 2016]; 110(40). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043786>.

- 24.-Ming, G.L. and Song, H.: Adult neurogenesis in the mammalian brain: Significant answers and significant questions. *Neuron*. 2011; 9: 687-702.
- 25.-Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S. et.al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*. 2007[citado 12 may 2016]; 318(5858). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029452>.
- 26.-FitzsimonsEmail CP, Bodegraven E, Schouten M, Lardenoije R, Kompotis K, Kenis G. et.al. Epigenetic regulation of adult neural stem cells: implications for Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2014 [citado 12 may 2016]; 9(25). Disponible en: <http://moleculareurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1326-9-25>.
- 27.-Laflamme M.A. and Murry, C. E.: Heart regeneration. *Nature*. 2011; 473 (7347): 326-335.