

Ciclo de Conferencias “La medicina y el ciclo vital del ser humano”

2ª Sesión: “Medicina del niño: Aspectos biológicos”

Juan Brines Solanes*

Académico de Número de la R. Acad. Med. Comunitat Valenciana.

ÍNDICE

1. Introducción: Ciclo vital de los organismos multicelulares
2. Niveles de expresión del desarrollo
3. Características generales del desarrollo
4. Ventajas evolucionistas del desarrollo
5. Tipos de multicelularidad
6. La secuencia del desarrollo
 - 6.1. Desarrollo por crecimiento simple ocasional
 - 6.2. Desarrollo por crecimiento simple permanente
 - 6.3. Desarrollo por crecimiento y diferenciación asexual: *Nostoc commune*
 - 6.4. Desarrollo por crecimiento y diferenciación sexual: *Volvox carteri*
 - 6.5. Desarrollo con crecimiento y diferenciación sexual en metazoos: Esponjas
 - 6.6. Desarrollo con crecimiento, diferenciación sexual y organización tisular en metazoos: *Hydra viridis*
7. Aspectos filogenéticos del desarrollo
8. Bases genéticas del desarrollo: genes Hox
9. Bases celulares del desarrollo
10. Heterocronía del desarrollo humano
11. La multicelularidad como tema clave para la doctrina y práctica médicas
12. Referencias bibliográficas

1. Introducción: Ciclo vital de los organismos multicelulares

El ciclo vital de los metazoos (animales multicelulares organizados), esto es el intervalo de tiempo que media entre la concepción y la muerte, está constituido por cuatro estadios sucesivos (Bonner, 1995): Uno inicial, unicelular, de corta duración, caracterizado por la formación de la primera célula del nuevo ser, el huevo fecundado o *cigoto*. Esta célula resulta, en animales superiores, de la unión de los gametos masculino y femenino, células haploides que aportan una información genética equivalente del padre y de la madre, cuya fusión define el genoma del nuevo ser. Esta primera célula es un corpúsculo más o menos esférico que no guarda parecido con sus progenitores ni con el futuro adulto al que dará lugar. Posee, además, la máxima potencialidad, esto es, a partir de ella se originan todas las distintas células de un organismo multicelular.

A este estadio le sigue el del desarrollo, ya pluricelular, caracterizado por el crecimiento y la maduración de las partes integrantes y del conjunto del organismo, durante el cual la información genética dirige, en íntima relación con el medio ambiente y a partir de los materiales del mismo, la construcción del individuo hasta alcanzar la forma, tamaño y estructura propias del adulto.

Al de desarrollo le sigue el estadio de adultez en el que el individuo alcanza su plenitud biológica, psicológica y social y donde tiene lugar la reproducción, plenitud que se va a ir deteriorando en el cuarto estadio, el de declive o senescencia, que finaliza con la muerte.

Nuestra contribución en este ciclo de conferencias, se limitará al estadio de desarrollo que en la especie humana comprende un periodo intrauterino, que incluye el embrión y el feto, y otro extrauterino, dividido entre la infancia y la adolescencia; desarrollo que se puede abordar, como es bien sabido, desde las perspectivas biológica, psicológica o social. Nuestra aportación contemplará principalmente los aspectos biológicos.

Con este objetivo y para reiterar la ambigüedad con la que a menudo se usan algunos términos conviene, de entrada, definirlos inequívocamente. En este sentido entendemos por *crecimiento* el aumento de la masa orgánica, que puede ser debido al incremento del número de células (*hiperplasia*, que se acompaña inexorablemente de una mayor cantidad de ADN), al aumento del tamaño de la célula (*hipertrofia*, asociada habitualmente a más cantidad de proteínas) o al depósito de materia en el espacio intercelular (como la aposición de sales cálcicas en el hueso). Por *maduración* entendemos la adquisición de complejidad estructural y funcional (*diferenciación*) así como el incremento de la cantidad y especificidad de las relaciones entre diversos componentes orgánicos. El *desarrollo* resulta de la interacción entre crecimiento y maduración, fenómenos que ocurren sincrónicamente pero cuya progresión sigue sentidos opuestos: efectivamente, cuanto más inmaduro es una estructura orgánica mayor suele ser su capacidad de crecer y viceversa.

2. Niveles de expresión del desarrollo

Al tratar estos conceptos resulta también obligado señalar el nivel biológico al cual nos referimos, a fin de que los términos empleados tengan sentido y guarden la debida coherencia. Por lo que a los metazoos respecta, considerados individualmente, el crecimiento implica a nivel macroscópico, aumento de tamaño y cambio de forma (organismo, órganos, aparatos y sistemas); a nivel microscópico, aumento del tamaño y del número de las células, así como mayor depósito de sustancia intercelular; a nivel bioquímico, la síntesis y aposición de compuestos complejos: principios inmediatos (proteínas, lípidos e hidratos de carbono), sales minerales, oligoelementos, etc.; y a nivel físico, un aporte de energía del entorno y la creación de un gradiente positivo respecto al mismo.

Durante el proceso del desarrollo, el individuo pasa por una serie de estadios sucesivos, cuya secuencia conocemos con el nombre de *ontogenia*, que conducirán a la formación del adulto. En este proceso del desarrollo se asiste a la transformación del huevo en aquella forma, tamaño, estructura, composición y funcionamiento que nosotros reconocemos como la propia de "animal adulto". La transformación es gradual de tal modo que la forma del huevo esférico cambia poco a poco en otra forma y ésta es a su vez es cambiada en otras diferentes que se suceden ininterrumpidamente hasta que se alcanza la forma definitiva (de Beer, 1958).

La inmensa mayoría de los animales pluricelulares son, en gran medida, un clon de células resultantes de las divisiones sucesivas del cigoto. Las primeras divisiones darán lugar a células indiferenciadas y *totipotentes*, capaces de originar cada una de ellas, embriones completos; esta capacidad se mantiene en nuestra especie, por lo menos, hasta la tercera división del cigoto (estadio de 8 células). A medida que se suceden nuevas divisiones las células hijas van perdiendo esta totipotencia quedando determinadas, esto es ubicadas en una línea específica de *diferenciación*. La *determinación* es el proceso por el cual las células hijas pierden gradualmente parte de la potencialidad de la célula progenitora y se dirigen hacia modificaciones estructurales y funcionales más específicas de un linaje celular concreto. La determinación se interpreta como fruto del desarrollo gradual de esquemas individualizados de actividad génica. El proceso que conduce a la especialización celular es la diferenciación; la célula diferenciada se reconoce por su aspecto y por funciones características.

Estas divisiones generan, finalmente, un organismo integrado por muchos millones de células, todas las cuales, a excepción de unas pocas (óvulos, espermatozoides, hematíes...) poseen la misma dotación genética. A pesar de ello, estas células adoptan configuraciones y funciones bien diferentes y peculiares: algunas están especializadas como células musculares, otras como neuronas, otras como células sanguíneas, etc. Cada tipo celular está ordenado según un patrón preciso y, en conjunto, cada patrón tiene una forma y funciones típicos organizándose en las tres hojas blastodérmicas de las que derivarán los tejidos; pero además de todo esto, las células se combinan entre sí de manera original para generar las estructuras complejas que integran el organismo como los tejidos, órganos, aparatos y sistemas. Las relaciones que se establecen entre los distintos componentes de un organismo puede ser de índole neurológica, endocrina, paracrina, yuxtacrina, autocrina, intracrina, inmunitaria, circulatorias o aportadas por el medio interno.

El desarrollo, en sentido estricto (cambio en el tiempo), no se acaba con el nacimiento, ni siquiera con la madurez. De hecho, muchos organismos nunca dejan de desarrollarse e incluso en los más viejos, algunas de sus estirpes celulares no dejan de dividirse, diferenciarse y morir -células sanguíneas, epidémicas, intestinales, etc.

3. Características generales del desarrollo

Sea el desarrollo biológico, psicológico o social, común a todos ellos son dos fenómenos peculiares: la inmadurez inicial y la prolongada secuencia de cambios. La inmadurez inicial es un hecho tan común y notorio que, como ya hizo observar Haeckel hace más de un siglo, resulta imposible distinguir la especie de vertebrado en las primeras fases de su desarrollo.

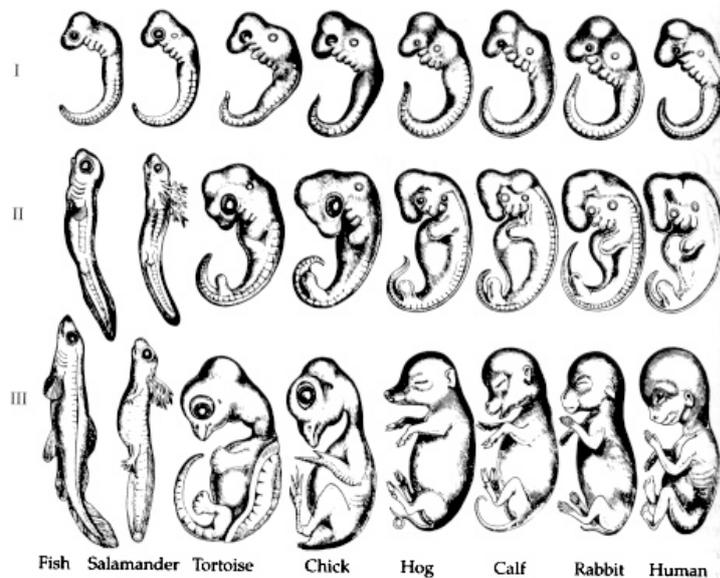


Figura 1. Desarrollo embrionario de diversos vertebrados (Según Haeckel, 1874)

La secuencia de cambios conlleva inexorablemente una mayor vulnerabilidad del individuo a cualquier agente pero a la vez sustenta un fenómeno crucial para la evolución, la posibilidad de adaptación. Efectivamente, tanto en el mundo inanimado como en el animado el cambio arrastra inherentemente un riesgo: dos vehículos que no se muevan (ausencia de cambios) jamás se causarán entre sí ningún tipo de desperfecto, pero si chocan a gran velocidad (cambio rápido) pueden quedar completamente destrozados. Algo parecido observamos en el mundo animado incluso en los menos desarrollados, como el microbiano, donde es patente la resistencia de las esporas a los factores ambientales y a los antibióticos que contrasta con su sensibilidad durante la división o el crecimiento bacteriano, fases de grandes modificaciones; entre los pluricelulares, el tronco de los vegetales, poco cambiante, suele ser la parte más resistente a las agresiones del entorno, mientras que los brotes en crecimiento son los más vulnerables a los traumatismos, variaciones térmicas o parasitismos. En el reino animal estas observaciones son del todo comunes: en cualquier lugar y circunstancia son los pequeños de cualquier especie los organismos más vulnerables y de esa vulnerabilidad no escapa la nuestra: los adultos raramente están enfermos mientras que los niños suelen estarlo con frecuencia.

Estas modificaciones secuenciales comportan un mayor contingente de riesgos pero llevan aparejada la posibilidad de adaptación y de supervivencia, pilar de la evolución biológica. Efectivamente son precisamente los estadios iniciales, los del desarrollo, los que con su gran plasticidad posibilitan los ajustes al cambiante entorno facilitando así la supervivencia.

4. Ventajas y desventajas de la multicelularidad

A simple vista el desarrollo no parece ofrecer muchas ventajas evolutivas. Efectivamente, el registro fósil documenta la tardanza de la multicelularidad en aparecer como forma de vida estable; pero además la multicelularidad jamás ha dominado el escenario de la vida pues incluso en el presente, la masa orgánica unicelular predomina claramente sobre la multicelular. Pero a pesar de la preferencia histórica de procariotas y eucariotas por la vida unicelular, la multicelularidad constituye un hecho notable en la evolución y su reiteración en el tiempo hasta épocas recientes, así como su presentación en grupos filogenéticamente muy distintos y distantes obliga a pensar que sus ventajas biológicas no debieron ser pocas ni menores.

La superioridad de los organismos multicelulares en medios concretos y circunstancias particulares es innegable; nuestra propia especie constituye buena muestra de ello. Pero la multicelularidad nunca ha dominado el escenario de la vida en parte porque la mayoría de multicelulares se producen por divisiones sucesivas a partir de una única célula y muchos de ellos requieren para sobrevivir el concurso de los unicelulares, mientras que lo contrario no es cierto. Entonces, ¿cuales pudieron ser los factores y las circunstancias que, en entornos particulares, determinaron que la multicelularidad fuera selectivamente ventajosa?

Por todo lo que hemos avanzado en este capítulo resulta poco probable que la multicelularidad traduzca una única ventaja y mucho menos que ésta sea siempre la misma. Un procedimiento lógico para deducir las posibles ventajas de la multicelularidad consiste en tomar como referencia directa la valoración de la eficacia biológica en su conjunto o el análisis separado del peso relativo de sus dos componentes: la supervivencia y la reproducción (Falconer, 2001).

Por lo que respecta a la **tasa de reproducción**, no cabe ninguna duda que la de los unicelulares es muy superior a la de los multicelulares. Aunque la velocidad de multiplicación de las bacterias es muy variable según especie, recursos nutritivos, temperatura y otros factores del entorno, una bacteria promedio puede dividirse aproximadamente cada hora (Alberts, Johnson, Lewis, Raff, Roberts and Walter, 2004) y cada una de sus hijas podrá repetir el proceso en otra hora. Por ello, si la secuencia de divisiones no tuviera restricción la masa celular alcanzaría un tamaño gigantesco en muy poco tiempo. Los organismos pluricelulares por el contrario tienen una tasa de reproducción más lenta; incluso en el caso de los seres más prolíficos (los de estrategia *k*) como la ostra, que es capaz de liberar varios millones de células germinales, el ciclo biológico no se volvería a completar hasta pasados muchos días.

En medios estables ricos en nutrientes, tanto aeróbicos (superficies acuosas, fotosíntesis vegetal, etc., como anaeróbicos (fondos de estanques y lagos), resulta mucho más eficiente la rápida y directa multiplicación de los unicelulares que la lenta, elaborada y costosa reproducción, mediante todo un ciclo biológico, de un organismo multicelular. Por ello, en medios estables, aeróbicos o anaeróbicos la reproducción en los unicelulares es mucho más eficiente que la de los multicelulares y, en poco tiempo, ocuparán todo el escenario ecológico.

De lo dicho resulta fácil aceptar que la ventaja de ser multicelular no puede derivar de la tasa de reproducción, irrisoria cuando se la compara con la de los unicelulares, sino que deberá resultar del aumento de la **tasa de supervivencia**. Analizaremos este segundo parámetro tomando como punto de apoyo un factor determinante de la supervivencia de un ser vivo: la nutrición (nutrición entendida en el sentido más amplio, esto es, la de comer y la de no ser comido, incluyendo en esta última posibilidad tanto la depredación o, como ocurre más frecuentemente, las infecciones y parasitismos).

Un ejemplo nos facilitará comprender esta contingencia: Supongamos un gran estanque de agua rico en nutrientes al que pueden acceder unicelulares y multicelulares; los primeros, siguiendo su reproducción a ritmo exponencial, ocuparían en poco tiempo todo el estanque y agotarían los recursos alimenticios en detrimento de los multicelulares ya que estos tienen una velocidad de reproducción mucho más lenta. Pero si el medio es pobre en recursos nutritivos, si es tóxico, y/o es inestable (grandes variaciones en la temperatura, fuerte irradiación solar, cambios drásticos en la disponibilidad de agua, etc.) el riesgo de muerte sería muy elevado en los unicelulares por inanición, por los cambios extremos de temperatura o por la acción directa de tóxicos; por el contrario los seres multicelulares quedarían abrigados en el interior de sus capas protectoras (cubiertas de células muertas, dispositivos superficiales de protección, capa de grasa subcutánea, etc.), podrían desplazarse para buscar refugio o recursos alternativos y esperar mejores tiempos viviendo a expensas de los nutrientes almacenados.

El cambio del diseño corporal para adaptarse a las variaciones del medio se observa ya en multicelulares primitivos tanto procariotas como eucariotas. El desencadenante ambiental más común de la multicelularidad parece ser el *stress* nutricional lo que sugiere que la agregación y la formación de estructuras multicelulares es una respuesta adaptativa que media la supervivencia en condiciones desfavorables (Webb, Givskov y Kjelleberg, 2003). Entre los procariotas, los mohos del cieno (*Dictyostelium discoideum*), como ya hemos visto, forman sus cuerpos fructíferos rellenos de esporas cuando el medio se empobrece en nutrientes o se torna hostil. Entre los eucariotas las algas verdes incluidas *Chlamydomonas* y *Volvox* son normalmente haploides y se reproducen asexualmente. En condiciones normales solo utilizan la reproducción sexual para producir cigotos durmientes que se activarán si se presentan condiciones ambientales adversas. Cuando las condiciones ambientales son favorables los cigotos sufren meiosis y producen descendencia haploide que se reproduce más rápidamente que mediante la reproducción sexual.

Entre las condiciones ambientales relacionadas con la provisión de energía a las células destaca la concentración de O₂ atmosférico. La ventaja de la multicelularidad en relación al O₂ se observa en diversas especies que poseen formas unicelulares, que utilizan la fermentación para obtener energía, y formas multicelulares, que utilizan la respiración aeróbica con ese fin. El hongo *Mucor pulillius* del pan, en presencia de O₂, forma una red filamentosa multicelular (micelio) que procesa los nutrientes mediante la respiración aeróbica. Cuando falta el O₂ adopta una forma unicelular parecida a la levadura obteniendo energía por fermentación.

Basándose en consideraciones termodinámicas, bioquímicas y en la biología de las poblaciones, Pfeiffer Schuster y Bonhoeffer (2001) publicaron un estudio en eucariotas heterótrofos (organismos que obtienen los nutrientes orgánicos, como azúcares y aminoácidos, directamente del entorno) que sugiere una vía por la que pudo originarse la multicelularidad. En el mismo se representaba la competencia por los nutrientes, en concreto ATP, entre organismos anaerobios heterótrofos (fermentadores) y organismos aerobios. Observaron que si el aporte de recursos nutritivos se efectuaba a un ritmo bajo, esto es, si estos llegaban lentamente, los organismos aeróbicos resultaban favorecidos, esto es generaban mayor número de descendientes; por el contrario, si el aporte de alimentos era rápido y abundante resultaban favorecidos los fermentadores. Los autores concluyeron con la noción de que la multicelularidad surgió precisamente porque la formación de tales organismos permitió a las células beneficiarse de la eficiencia de la respiración aeróbica en presencia de recursos nutritivos que fluían lentamente.

Estos resultados son comprensibles pues la fermentación puede generar rápidamente ATP pero con unos rendimientos finales bajos mientras que la respiración, proceso mucho más lento en la síntesis de ATP, genera unos rendimientos totales 10 veces superiores. Por consiguiente, en los eucariotas heterótrofos la interacción entre velocidad de producción y el rendimiento en ATP constituye una característica esencial en la evolución hacia la multicelularidad. Este razonamiento sólo es aplicable a eucariotas heterótrofos y existen otros grupos de organismos fotosintéticos – autótrofos- que alcanzaron la multicelularidad por otros mecanismos.

Así pues, en mi opinión, la principal ventaja de la multicelularidad frente a la unicelularidad es su mayor capacidad para adaptarse a entornos cambiantes o nocivos.

El planteamiento evolucionista avala esta lógica pues de los dos componentes de la eficacia biológica, la supervivencia es, con mucho, el más importante dado que ofrece más oportunidades para truncar cualquier ciclo vital (con sólo una vez que fracase la supervivencia –muerte- de un organismo basta para que finalice irremisiblemente su ciclo vital y con ello la posibilidad de descendencia; esta irreversibilidad no ocurre en el proceso reproductor donde los fracasos suelen ser frecuentes pero no irremediables). Podemos así entender la ventaja de la multicelularidad en situaciones que comporten cambios bruscos del entorno pues afectaría a los unicelulares en mayor número y más drásticamente que a los multicelulares.

Asumiendo pues que la ventaja de la multicelularidad se sustenta principalmente en el robustecimiento de la supervivencia, serán de la mayor importancia los factores y circunstancias con ella relacionados como la obtención de alimentos (más eficiente depredación, almacenamiento de nutrientes, pautas cooperativas en la alimentación), mayor eficacia frente a la depredación, mayor defensa frente a los parasitismos y a las infecciones (sistemas de inmunidad), mayor eficiencia laboral (división de trabajo, menor consumo de energía), mayor facilidad de dispersión en épocas de carestía, y en general la mayor protección frente a todas las inclemencias medioambientales (frío o calor extremos, traumatismos, etc.). En resumen, todos aquellos factores que protejan de las agresiones medioambientales y que faciliten la obtención de alimentos y el que uno no se convierta en alimento para otros.

Estos factores podemos agruparlos, con intención didáctica, en los siguientes epígrafes:

- a) Los que derivan simplemente del aumento del tamaño.
- b) Los que facilitan las actividades depredadoras sobre otros seres.
- c) Los que facilitan la dispersión de la progenie en el entorno.
- d) Los derivados de la diferenciación celular y su correlato funcional: la división de trabajo.
- e) La conquista de nuevos nichos ecológicos.

Todos ellos ofrecen amplia contingencia respecto a las condiciones medioambientales.

a) El aumento de tamaño se ha sugerido repetidamente como factor importante en el advenimiento de la multicelularidad (Shapiro 1998; Bonner, 2000; Kaiser, 2001). No cabe duda que el aumento de tamaño por sí solo ofrece ventajas en determinados entornos, independientemente de que la multicelularidad provenga por agregación o por división celular, pero el fundamento de tal posible ventaja no ha quedado siempre explícita.

El simple aumento de tamaño confiere una serie de ventajas selectivas de carácter físico. Esto lo podemos comprobar en los seres vivos tridimensionales como los metazoos, plantas u hongos, que al aumentar de tamaño aumentan también de volumen y de superficie corporal. Pero respecto a la longitud, el volumen lo hace en relación al cubo (L^3) mientras que la superficie lo hace en relación al cuadrado (L^2). Estas diferencias son de gran interés pues el intercambio de calor con el exterior (por convección, conducción o radiación) tiene lugar habitualmente por la superficie corporal, mientras que su producción endógena guarda relación con la masa celular y por lo tanto con el volumen. Por ello, cuanto más pequeño es el organismo mayores son sus necesidades energéticas en relación a su peso, dada la mayor pérdida de energía por la superficie por lo que los animales pequeños, a menos que restrinjan su metabolismo, asumen mayor riesgo de hipotermia y congelación, y si lo restringen (inactividad, hibernación) se hacen más vulnerables. Estas mayores necesidades energéticas comportan mayores requerimientos nutricionales, mayor cantidad de comida.

Por otra parte, un tamaño grande facilita la utilización más eficaz de la energía metabólica, y así, un mamífero grande, aunque globalmente pueda requerir más energía que uno pequeño, en relación a su peso, el requerimiento es menor (Schmidt-Nielsen, 1975). No es de extrañar por tanto que, por lo común, los animales pequeños tengan una alta tasa metabólica.

Pero a fin de resaltar el carácter contingente del tamaño debemos recordar algunas desventajas de ser grande: una gran agrupación es más fácilmente percibida por un depredador que sus componentes por separado; igualmente el parasitismo o infección de individuos es más fácil si están agrupados que si se encuentran aislados dada la facilidad para la transmisión que supone la vecindad; y asimismo, la competencia por los recursos medioambientales es más frecuente e intensa entre los individuos agrupados que entre individuos solitarios.

b) El aumento de tamaño ofrece otra ventaja en relación con la depredación. Un organismo grande puede envolver con mayor facilidad a otro de menor tamaño y a la vez resulta más difícil ser ingerida por depredadores. Por lo común estos últimos cuando cazan individualmente prefieren presas de tamaño menor al suyo; sólo se aventuran a presas mayores si cazan en manada. En las bacterias se ha observado que el aumento de tamaño mediante la formación de microcolonias constituye un procedimiento para escapar a la depredación por protozoos. Pero además, se ha observado en *Pseudomonas aeruginosa* que la formación de microcolonias permite escapar a la depredación no sólo de los protozoos suspensívoros sino también a la de protozoos de superficie *Rhynchomonas nasuta* (Webb, Givskov y Kjelleberg, 2003). (Notable excepción a esta regla la constituyen las infecciones y los parasitismos, donde seres de menor tamaño se nutren a expensas de individuos de tamaño mucho mayor. Pero esta es otra estrategia ajena a los propósitos de este trabajo).

Pero además los organismos mayores pueden moverse con mayor velocidad que los menores lo que facilita tanto la captura de presas como la huida ante los depredadores.

Una consecuencia notable deriva del hecho de que el aumento de tamaño sea una ventaja evolutiva: la forma más exitosa de incrementar el tamaño es hacerse multicelular ya que mediante la multicelularidad un organismo puede preservar todas las ventajas ofrecidas por la célula para un eficiente metabolismo y distribución adecuada de los genes (Bonner, 1988).

c) La dispersión de la progenie en el entorno facilita el aprovechamiento de los recursos nutritivos de la vecindad. Todas las mixobacterias forman cuerpos fructíferos rellenos de esporas; comparados con formas unicelulares que no se desplazan más allá de su entorno inmediato, las esporas situadas en los cuerpos fructíferos de estos procariotas pueden dispersarse para alcanzar nuevas zonas de aprovechamiento cuando estalla la caperuza que las envuelve, cuando las arrastra el viento o cuando se pegan a la piel de algún animal. Algo similar acontece entre los eucariotas multicelulares como el moho deslizante celular *Dictyostelium discoideum* (Bonner, 1988).

d) Ventajas derivadas de la diferenciación celular y de la coordinación entre grupos de células.

La colaboración entre unicelulares y la aplicación del principio general de la división del trabajo puede facilitar la utilización de recursos que resultan inalcanzables para una célula aislada. En organismos unicelulares indiferenciados y heterótrofos, el simple hecho de agruparse y cooperar en el uso de recursos energéticos medioambientales proporcionaría una ventaja selectiva que podría dirigir el proceso evolutivo (Pfeiffer and Bonhoeffer, 2002). La depredación en grupo, la liberación al exterior de enzimas digestivos para facilitar los recursos nutritivos o la fabricación de productos tóxicos contra los competidores son tipos de comportamiento cooperativo que puede suponer una ventaja selectiva para grupos de células indiferenciadas (Chao y Levin, 1981; Shapiro, 1998; Crespi, 2001). Por ejemplo, las mixobacterias se nutren de productos sólidos que transforman enzimáticamente en pequeñas moléculas orgánicas que son absorbidas y convertidas posteriormente en ATP mediante la respiración aeróbica. Para ello, las células individuales se agrupan en enjambres que potencian su capacidad de degradar el alimento en un proceso conocido como "wolf-pack feeding" (alimentación a lo jauría de lobos) con lo que su alimentación es más efectiva (Dworkin 1972). Estos tipos de comportamiento son muy simples y pueden surgir fácilmente dado que están mediados por el entorno.

Se ha postulado que el agrupamiento de individuos unicelulares en poblaciones puede ser beneficioso si entre ellos se establece un comportamiento cooperativo dado que reduciría las interacciones con individuos no cooperantes (Szathmáry y Wolpert, 2003). Esta afirmación no se sustenta sin más y comporta cierto grado de imprecisión pues si bien se reducen las interacciones con los individuos externos a la colonia, aumenta la competencia entre ellos por los recursos disponibles. En cualquier caso tal ventaja sería una propiedad del conjunto y no de los individuos que lo componen lo que podría interpretarse como el primer paso de la transición hacia la multicelularidad. Así y todo no debemos pasar por alto que tales agrupaciones carecen de algunas propiedades de los organismos multicelulares siendo de destacar la posibilidad de que cualquier célula del conjunto pueda reproducirse independientemente de las demás.

El siguiente eslabón hacia la multicelularidad sería por tanto la posibilidad de intercambio de recursos, especialmente nutritivos, entre las células que pertenecieran al mismo grupo; esto facilitaría que algunas de ellas quedasen reservadas exclusivamente para la reproducción manteniéndose a expensas de lo aportado por el resto. Pero en cualquier caso, considero que el requisito mínimo para que se pueda dar la multicelularidad es que la competición por los recursos, especialmente los alimenticios, entre las células de un individuo multicelular no impida la compleción de su ciclo biológico.

La división de trabajo es el principio fundamental de articulación de las agrupaciones complejas eficientes y, de hecho, para algunos autores la principal ventaja de la multicelularidad proviene de la división de trabajo entre células diferenciadas (Maynard Smith y Szathmáry, 1995). La división de trabajo es consecuencia de la diferenciación y coordinación celulares. Mediante la especialización y la cooperación las células se combinan para formar un organismo único y coordinado con más capacidades que cualquiera de sus partes componentes. No es de extrañar que algunos de las investigaciones que siguen esta línea se hayan centrado en las ventajas de la diferenciación (Maynard Smith y Szathmáry, 1995; Wahl, 2002) y de la división de las células somáticas y las de línea germinal (Hurst, 1990; Koufopanou y Bell, 1993).

El intercambio de recursos entre células no requiere de entrada la diferenciación celular pero abre la vía para la evolución hacia ella. La división de trabajo supone una especialización de algunas células en determinadas tareas lo que dota al conjunto de mayor eficiencia; efectivamente, con la división de trabajo, además de los genes necesarios para las funciones vitales básicas de la célula (Genes domésticos, *housekeeping genes*) los únicos genes activados son los genes destinados a promover la síntesis de la(s) proteína(s) implicadas en la función determinada, lo que supone un ahorro metabólico al quedar inactivado el resto del genoma.

La ventaja de la división de trabajo es fácilmente comprensible mediante el recurso a una clásica analogía: En un pueblo, resulta más productivo que unos se dediquen a cosechar trigo, otros a fabricar harina y otros a hacer el pan que si estas actividades son compartidas simultáneamente por todos. Del mismo modo, la ventaja de la diferenciación también se capta sin dificultad: Un cazador y un pescador profesionales obtienen más rendimientos que dos individuos no profesionales cargados con los artilugios propios de cada una de estas dos actividades.

e) La conquista de nuevos nichos ecológicos. El principio de la división de trabajo que hemos aplicado a las asociaciones celulares ha sido llevado a sus extremos en hongos, plantas y animales. De este modo la multicelularidad determina que una planta sea grande, que tenga raíces en el suelo donde un conjunto de células diferenciadas absorben el agua y los nutrientes, y hojas que expuestas a la radiación solar captan su energía y la almacenan en forma de carbohidratos; otras células especializadas se disponen en forma de canales que transportan a las hojas los nutrientes y el agua que necesitan. Otras, forman una capa superficial que evita la pérdida de agua y proporcionan un medio interno protegido. De ese modo la planta no compite directamente con los organismos unicelulares y aprovecha unos recursos que estaban fuera del alcance de los mismos. Se crea así un nuevo nicho ecológico en el que el organismo multicelular ha encontrado un nuevo modo de sobrevivir y reproducirse.

Pero en la contingencia biológica la multicelularidad también tiene desventajas y de hecho, las ventajas que hemos descrito podrían desaparecer si cambiase el entorno. En cualquier caso la multicelularidad conlleva la pérdida de algunas de las propiedades unicelulares y así, las células somáticas, por lo común, pierden la capacidad reproductora para formar nuevos organismos multicelulares. Por otra parte el hecho de la multicelularidad establece una competición por los nutrientes entre las células del organismo lo que obliga a una adecuada regulación que impida la lucha entre ellas. Esta regulación conlleva la subordinación de la actividad celular a sistemas reguladores y de interrelación de tipo general (sistema cardiocirculatorio, respiratorio, renal, defensivo...) o específicos reguladores (sistema nervioso, endocrino, mediaciones yuxtacrinas, apocrinas, autocrinas...)

Otra desventaja que directamente nos implica profesionalmente como pediatras es la necesidad de un periodo de desarrollo que medie entre el cigoto y el adulto reproductor, periodo de rápido cambio que comporta una mayor vulnerabilidad y mortalidad y la imposibilidad de reproducirse.

Finalmente la multicelularidad, para adaptarse a los cambios medioambientales, requiere el almacenamiento de nutrientes, sobre todo los que proporcionan reservas de energía (grasa) y defensa frente a los factores físicos del entorno como el frío (homeotermia, formaciones cutáneas, capa grasa subcutánea...) o la sequedad (constitución de un medio interno, sistema excretor...). Algunas de esas características, superada la función primaria para que la evolución las seleccionó, persisten pudiendo generar problemas médicos importantes. Recordemos al respecto como algunas de las conocidas como enfermedades de la civilización (obesidad, hipertensión, diabetes, arteriosclerosis y sus consecuencias sobre corazón y SNC), que constituyen un problema de salud de primer orden, son otra cosa que el resultado de la persistencia, más allá de la edad de reproducción, de una ventaja evolutiva, la capacidad de almacenar grasa en épocas de abundancia para su utilización en las de carestía (Brines, Fons, Martínez-Costa y García-Vila, 1996; Brines 2002; Brines 2005).

5. Tipos de multicelularidad

La asociación de unicelulares para constituir un organismo multicelular puede adoptar la forma de colonia o la de organismos diferenciados. Las características distintivas más relevantes pueden observarse en la tabla I.

Las asociaciones coloniales pueden ser ocasionales o permanentes. En los organismos multicelulares propiamente dichos la diferenciación celular y disposición orgánica puede ser más o menos compleja, desde asexuada, como es el caso de *Nostoc*, sexuada como *Volvox* o adoptar una clara diferenciación celular y estructuración orgánica, caso de la mayoría de multicelulares comunes.

Tabla I. Tipos de multicelularidad						
	Nº células	Reino	Unión entre células	Coordinación entre células	Diferenciación celular	Diferenciación entre células somáticas y reproductoras
Unicelulares	Una	Monera Protista	Ninguna	No	No	No
Coloniales	Muchas	Monera Protista	Sólo por contigüidad	No	Posible pero mínima	No
Multicelulares	Muchas	Monera Protista Hongos Animales Plantas	Entre células contiguas y distantes	Sí	Sí	Sí

En la figura 2 se ofrece una representación ramificada de las relaciones entre unicelulares y pluricelulares (Según Rausch, Larsen, Schmitt, 1989, Sogin, Morrison, Hinkle and Silberman, 1996, and Wray, 2001).

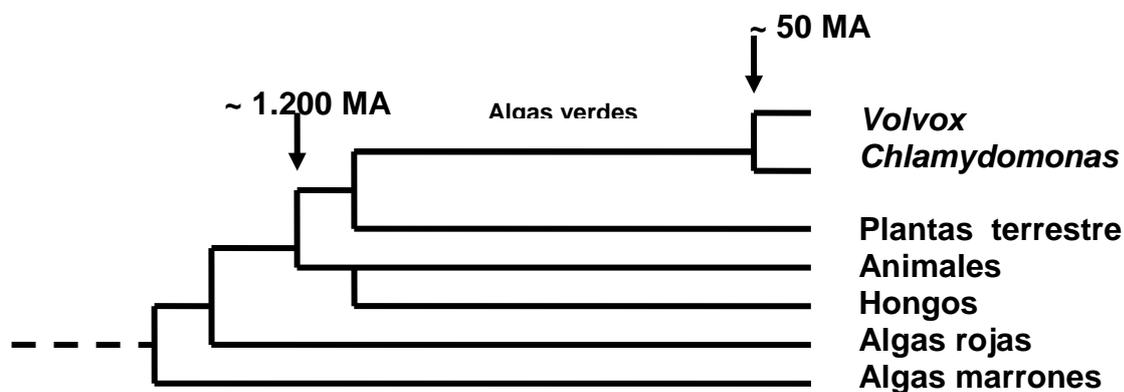


Figura 2. Representación ramificada de las relaciones entre unicelulares y pluricelulares

En la figura 3 se muestra el aspecto macroscópico de diversas formaciones coloniales ocasionales constituidas por microbios



Figura 3. Colonias ocasionales microbianas. (Prof. E. Ben Jacob, Tel Aviv University)

A continuación expondremos brevemente algunas características de distintas formas de desarrollo según el mecanismo responsable.

6. La secuencia del desarrollo

Estudiaremos sucesivamente y siguiendo el orden de complejidad el desarrollo por crecimiento simple ocasional, por crecimiento simple permanente, por crecimiento y diferenciación asexual, por crecimiento y diferenciación sexual y el desarrollo por crecimiento, diferenciación sexual y organización tisular.

6.1. Desarrollo por crecimiento simple ocasional

La especie mejor estudiada con esta forma de crecimiento es, con toda seguridad, el eucariota *Dictyostelium discoideum* al que John Tyler Bonner (1974, 1988, 1995, 1998, 2000, 2003) dedicó sus principales investigaciones. Este organismo nace unicelular y se comporta como una ameba fagocitando independientemente de otros miembros. Pasado cierto tiempo y en situaciones de *stress* estas formaciones individuales se agregan formando una masa celular conocida como pseudoplasmodio que evolucionará dando lugar a una especie de minúscula babosa de unos 2-4 mm de longitud con capacidad de desplazarse sobre la superficie. Esta formación se transformará en un tallo coronado por una pequeña esfera (cuerpo fructífero) en la que se aglomeran las esporas, que saldrán de ella y se dispersarán por el medio, tras su eclosión formando cada una de ellas una nueva ameba. En las siguientes figuras se muestran la progresión de la unicelularidad a la multicelularidad de este colonial ocasional y el esquema de su ciclo vital según Bonner (1995).

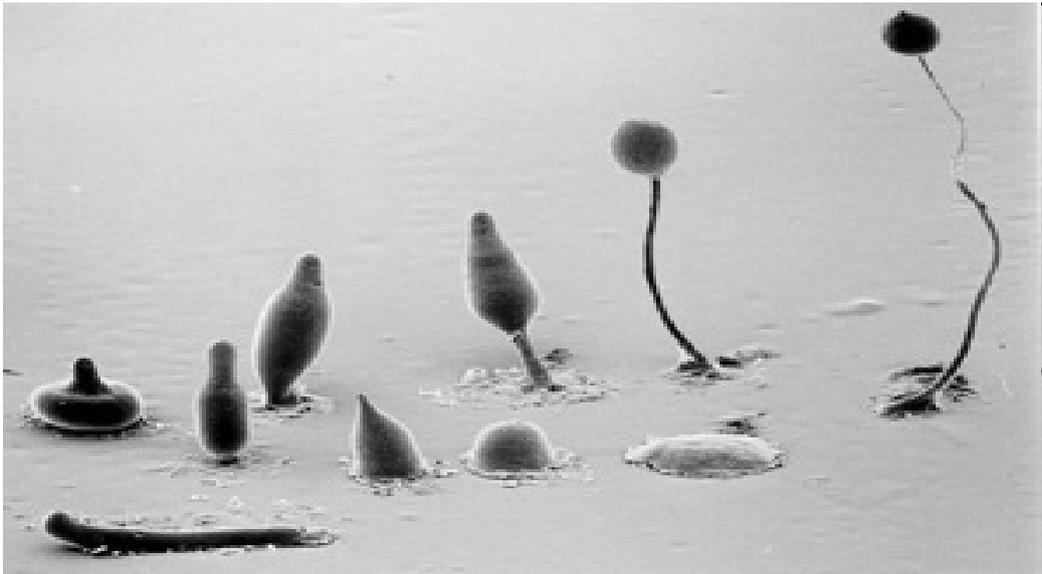


Figura 4. Colonias ocasionales de eucariotas (*Dictyostelium amoebae*) (J. T. Bonner, 1995).

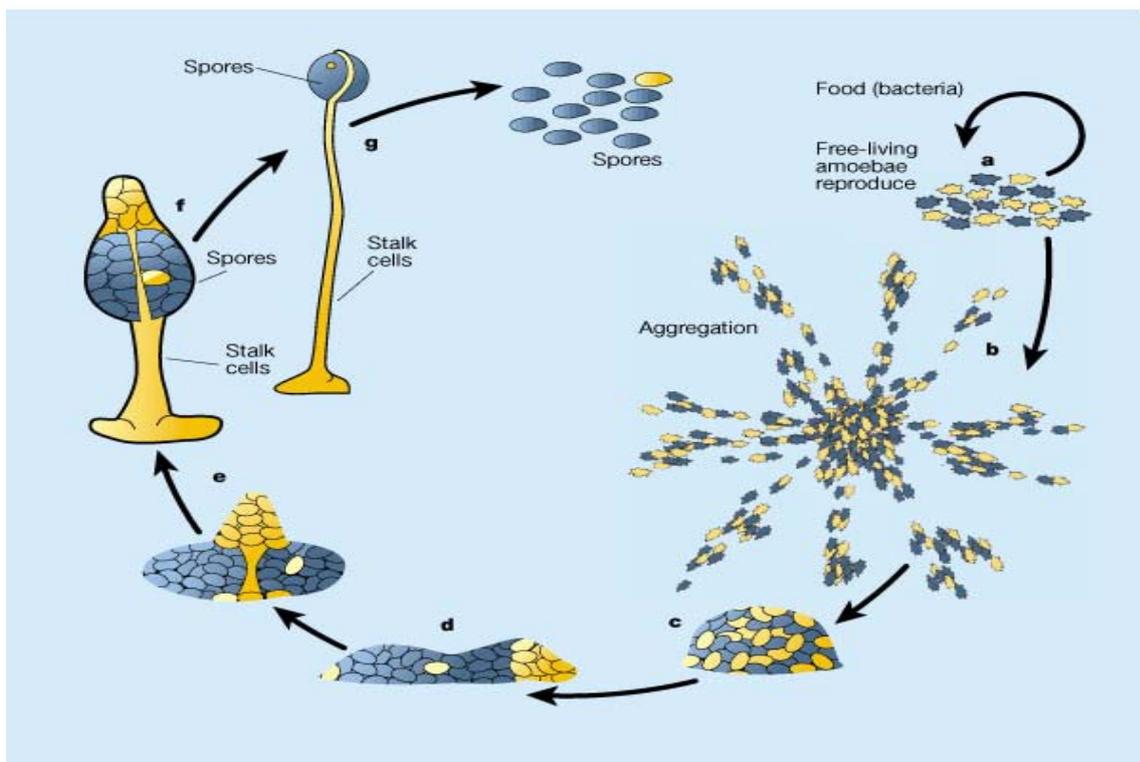


Figura 5. Esquema del ciclo vital del *Dictyostelium amoebae* (Según J.T. Bonner)

6.2. Desarrollo por crecimiento simple permanente

La fijación de partículas de carbonatos por las cianobacterias originaron formaciones estratificadas por crecimiento simple conocidas como estromatolitos como el que se aprecia en la figura 5 procedente del área de Warrawoona (Australia) los que se les atribuye una antigüedad de unos 3600 millones de años.

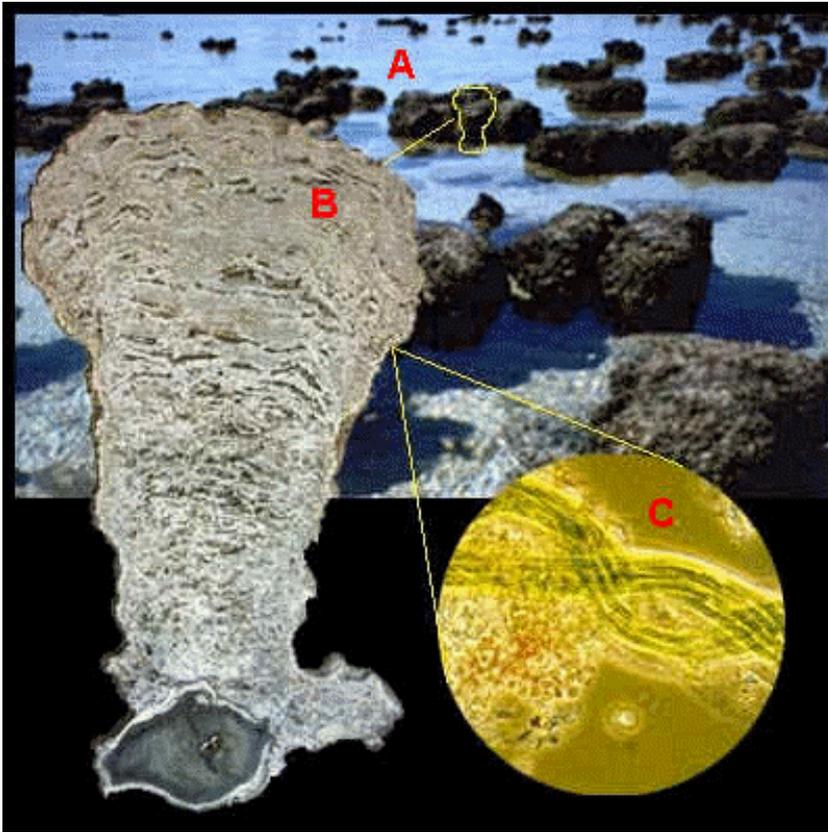


Figura 6. Estromatolitos. Warrawoona (Australia), $3600 \cdot 10^6$ años.

Hasta aquí nos hemos detenido en los seres cuyo crecimiento no comporta diferenciación. La diferenciación introduce en el desarrollo el principio fundamental de articulación de las sociedades complejas, la división del trabajo; esta diferenciación puede ser de distintos tipos.

6.3. Desarrollo por crecimiento y diferenciación asexual: *Nostoc commune*

Dentro de las cianofíceas el género *Nostoc* es un alga constituida por células vegetativas y heteroquistes fijadores del nitrógeno ambiental. Varias especies comprende este grupo como *N. commune*, fácilmente observable, en el suelo de zonas húmedas, y *N. elliposporum* del que se ha obtenido un antibiótico (cianovirin N) capaz de inactivar *in vitro* los cultivos del VIH.

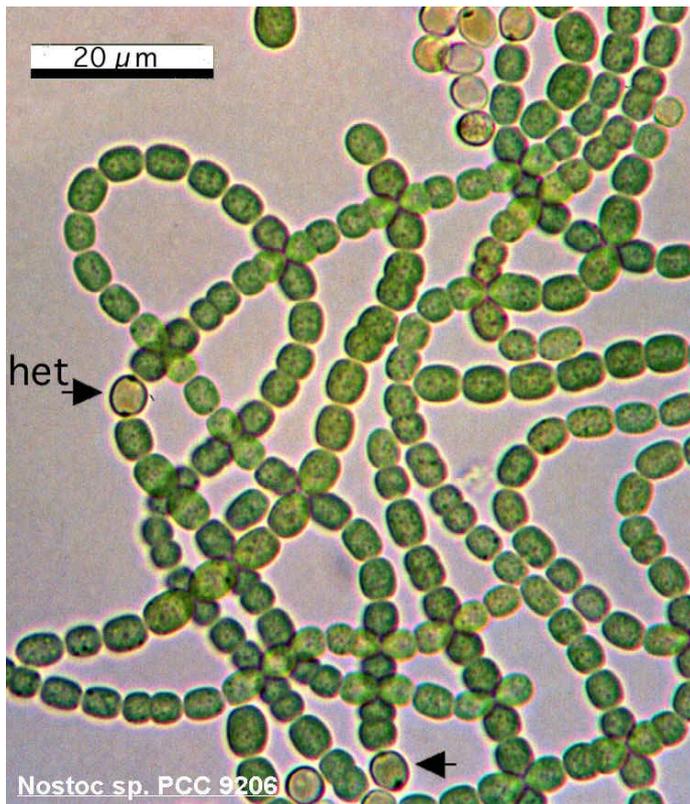
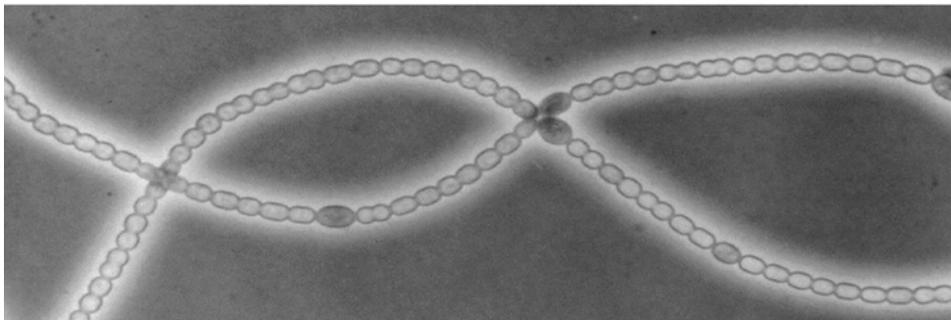


Figura 7. Alga *Nostoc commune*: Células vegetativas y heteroquistes (puntas de flecha) fijadores de N_2

(A)



(B)

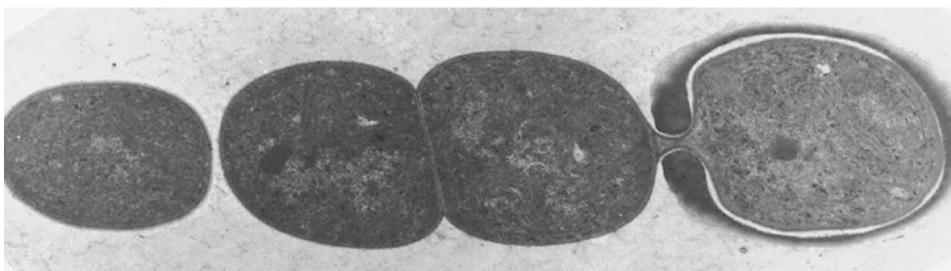


Figura 8. *Nostoc commune*: Visión al m.e. de las células vegetativas y de los heteroquistes.

6.4. Desarrollo por crecimiento y diferenciación sexual: *Volvox carteri*

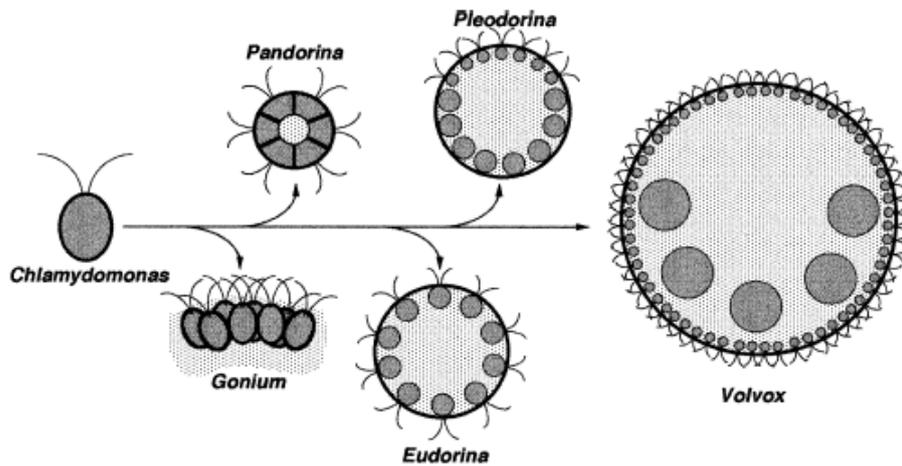


Figura 9. Esquema sugerido de la evolución de la unicelularidad de *Chlamydomona* a la multicelularidad de *Volvox*.

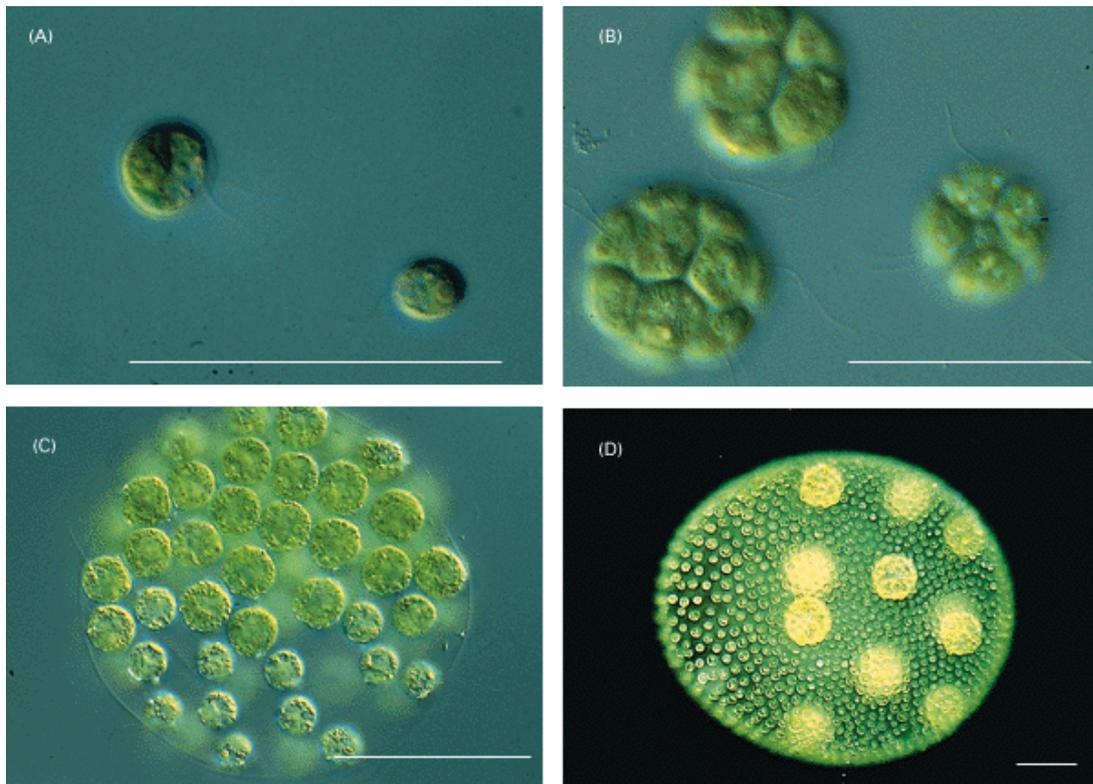


Figura 10. Evolución de *Chlamydomona* a *Volvox*.

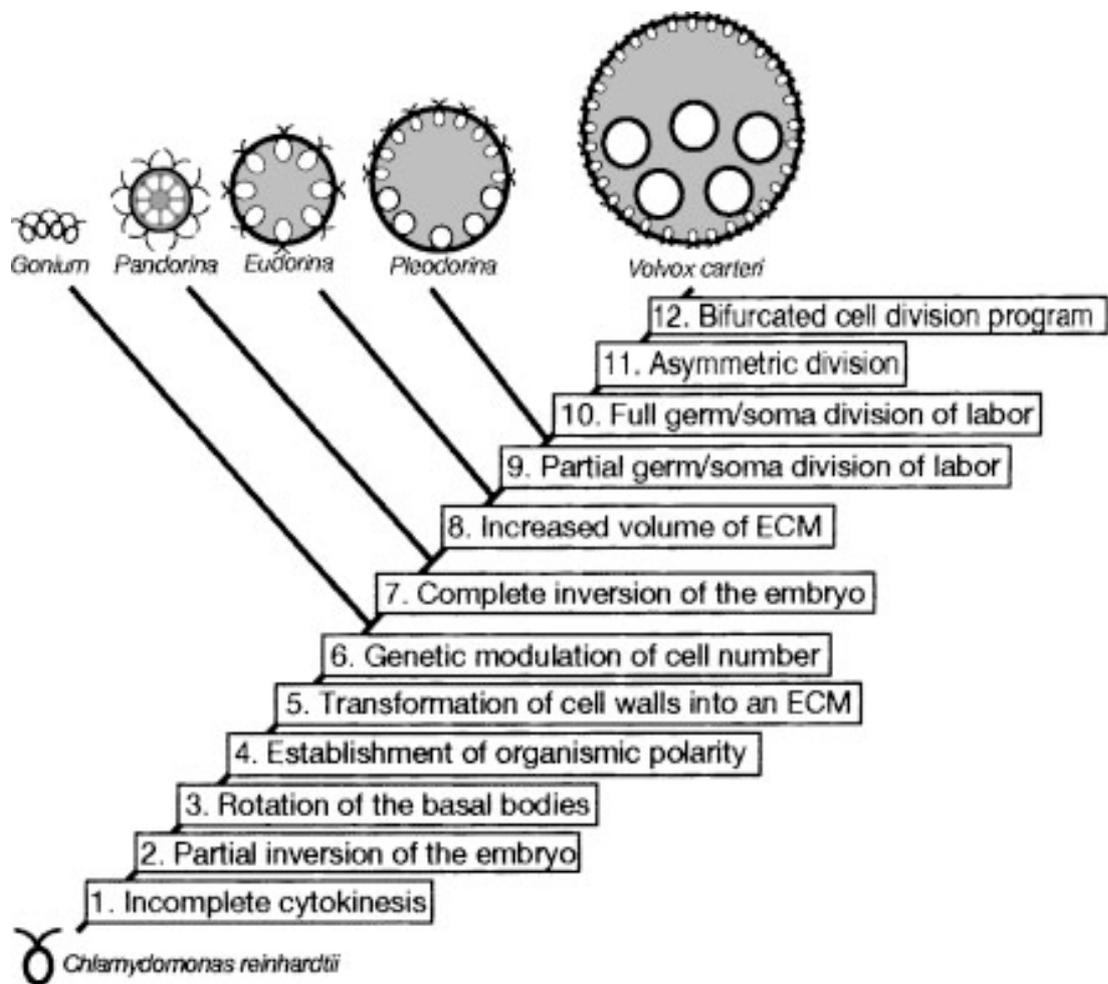


Figura 11. Los doce pasos morfogenéticos en la evolución de *Volvox carteri* desde su ancestro *Chlamydomonas reinhardtii*

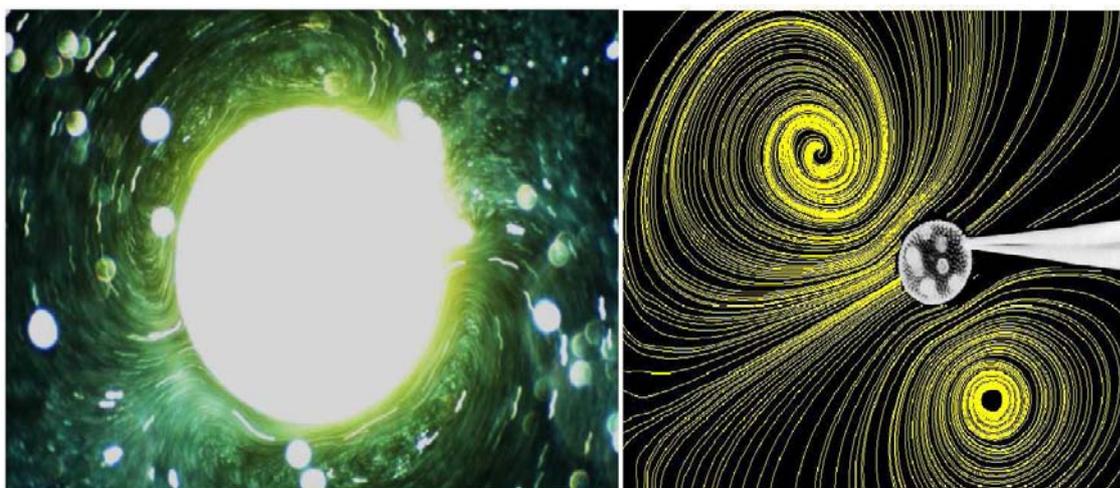


Figura 12. *Volvox Carteri*: Corrientes generadas por el movimiento ciliar para facilitar el acceso a recursos (Izq: Segundos; Der: Minutos)

6.5. Desarrollo con crecimiento y diferenciación sexual en metazoos: Esponjas

Las esponjas o poríferos (Figs. 12 y 13) situadas en la rama basal de los metazoos, fósiles del Vendian, han sido considerados entre los animales más antiguos y primitivos. Son el tipo menos evolucionado del reino animal pues aunque tienen cierto grado de organización celular carecen de tejidos, órganos, aparatos y sistemas. Viven en ambientes acuáticos sobre todo marinos. Obtienen los nutrientes por filtración de las partículas en suspensión del entorno que filtran haciéndolas pasar por un sistema de canales y cámaras. Las células diferenciadas de las esponjas pueden ser de varios tipos y son responsables de las funciones corporales que permiten la supervivencia mediante el establecimiento de una división de trabajo

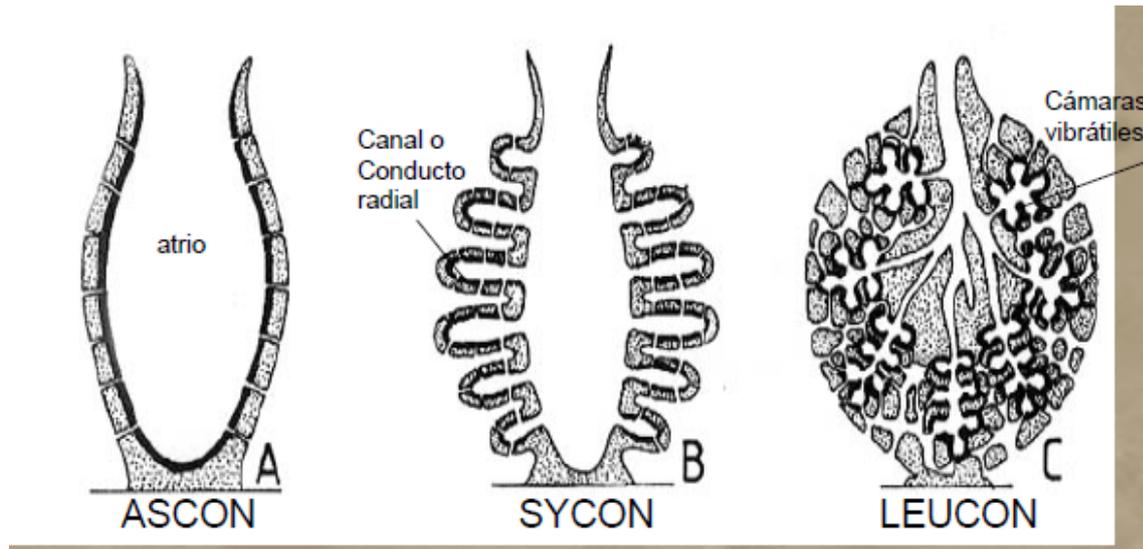


Figura 13. Esponjas: Estructura básica

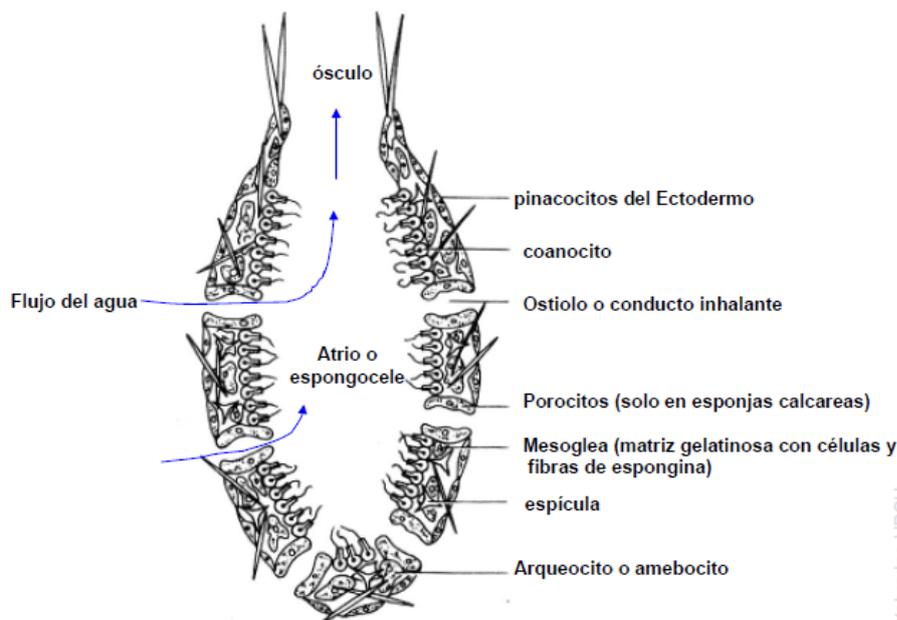


Figura 14. Esponjas: Células principales o amebócitos

6.6. Desarrollo con crecimiento, diferenciación sexual y organización tisular en metazoos: *Hydra viridis*.

La hidra (Figs. 13 y 14) es un pequeño hidrozoo de agua dulce. Histológicamente consta de dos capas de células, una externa, la ectodermis y una interna, la gastrodermis, entre las que se dispone una mesoglea gelatinosa. Su soma, de unos pocos milímetros de longitud, muestra una simetría radial. Obtienen los alimentos por depredación de pequeñas presas del entorno a las que capturan con sus tentáculos con células urticantes. Posee gran poder de regeneración, son hermafroditas pudiendo reproducirse de modo sexual o asexual.

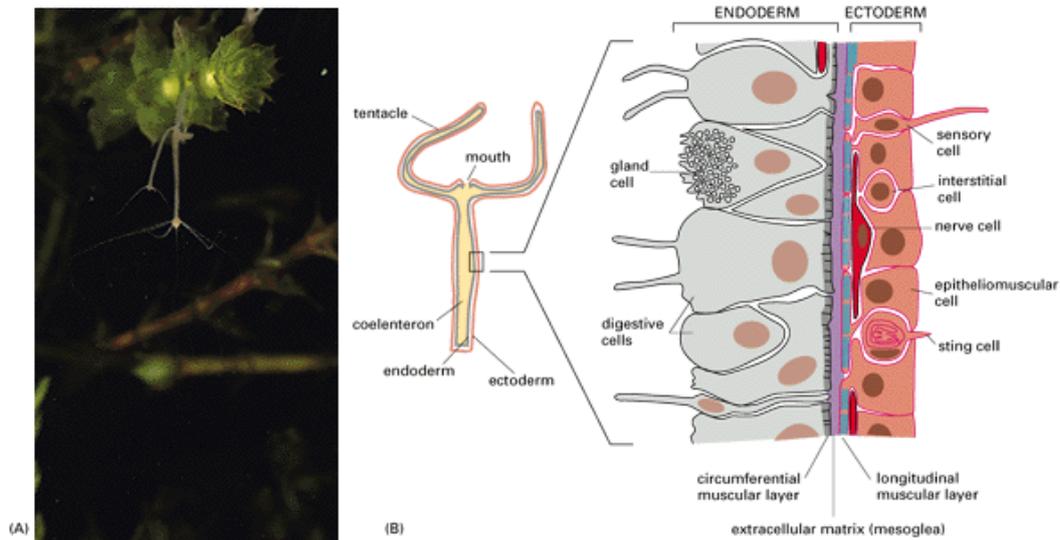


Figura 15. Estructura de *Hydra viridis*.

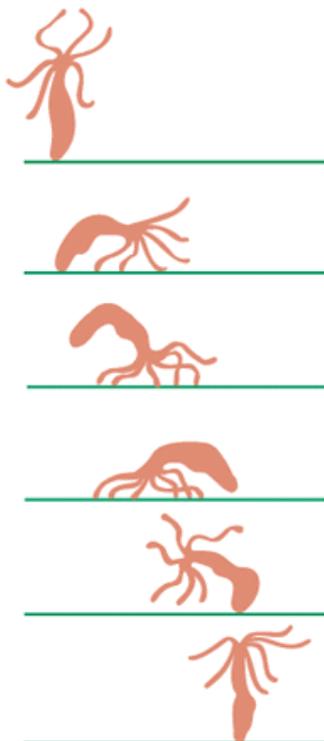


Figura 16. Movimientos de locomoción de *Hydra viridis*.

7. Aspectos filogenéticos del desarrollo

Una visión general de los acontecimientos más relevantes en el desarrollo biológico se puede observar en la tabla II. En la figura 2 se representa un diagrama de las primeras ramificaciones del árbol filogenético a partir del primer ancestro común.

Tabla II. Acontecimientos relevantes en la evolución biológica (Según Strickberger, 1993; Skelton, 1993; Smith JM y Szathmary E, 1995)	
4.600 ma	Formación de la Tierra que es bombardeada por meteoritos y cometas
3.800 ma	Aparecen las primeras moléculas replicadoras (las precursoras del ADN)
3.500 ma	Aparecen los primeros seres unicelulares. Las bacterias fotosintéticas comienzan a liberar O ₂ a la atmósfera
555 ma	Los organismos multicelulares se multiplican.
500 ma	Evolucionan vertebrados parecidos a los peces. Los invertebrados como trilobites, crinoideos, braquiópodos y cefalópodos se hacen habituales en los océanos.
450 ma	Los artrópodos se adentran en la tierra. Su descendencia da a lugar a los escorpiones, arañas, ácaros y milpiés.
420 ma	Evolucionan las plantas terrestres cambiando drásticamente el aspecto de la Tierra y creando nuevos hábitats
360 ma	Vertebrado tetrápodos abandonan el medio acuoso y se adentran en la tierra a medida que aparecen las plantas con semillas y los grandes bosques.
250 ma	Se forma el supercontinente <i>Pangaea</i> . Son comunes los bosques de coníferas primitivas, los reptiles y los sinápsidos (ancestros de los mamíferos)
248 ma	Cerca del 90% de la vida marina y del 70% de la terrestre se extinguen durante la mayor extinción masiva en la Tierra
225 ma	Evolucionan los dinosaurios y los mamíferos. Comienza la división y desplazamiento de <i>Pangea</i>
130 ma	Desplazamiento de los continentes, evolucionan las primeras plantas con flores (angiospermas). Los dinosaurios dominan el panorama terráqueo. Los peces óseos se diversifican en el mar
65 ma	Un gran asteroide se estrella en la península de Yucatán (México) y se extinguen los dinosaurios no aviaarios. Entre los supervivientes se encuentran los pájaros y los mamíferos

4 ma	En África aparece un homínido primitivo, conocido como "Lucy". Comienzas las edades glaciales y se extinguen muchos mamíferos
130,000 a.	Evolucionan los humanos anatómicamente modernos. Sus descendientes, 70.000 años después, dibujan pinturas rupestres en las cuevas

Las relaciones filogenéticas existentes entre distintas especies se comprende bien mediante el empleo de representaciones gráficas (cladogramas) que partiendo del ancestro común se construyen en base a una característica derivada, obtenida mediante el análisis cladístico. Estos árboles filogenéticos son diagramas que, a modo de hipótesis, tratan de relacionar el parentesco entre especies.

En las siguientes figuras se ofrece un cladograma general de los metazoos (Fig. 15) y uno detallado de los deuteróstomos (Fig. 16).

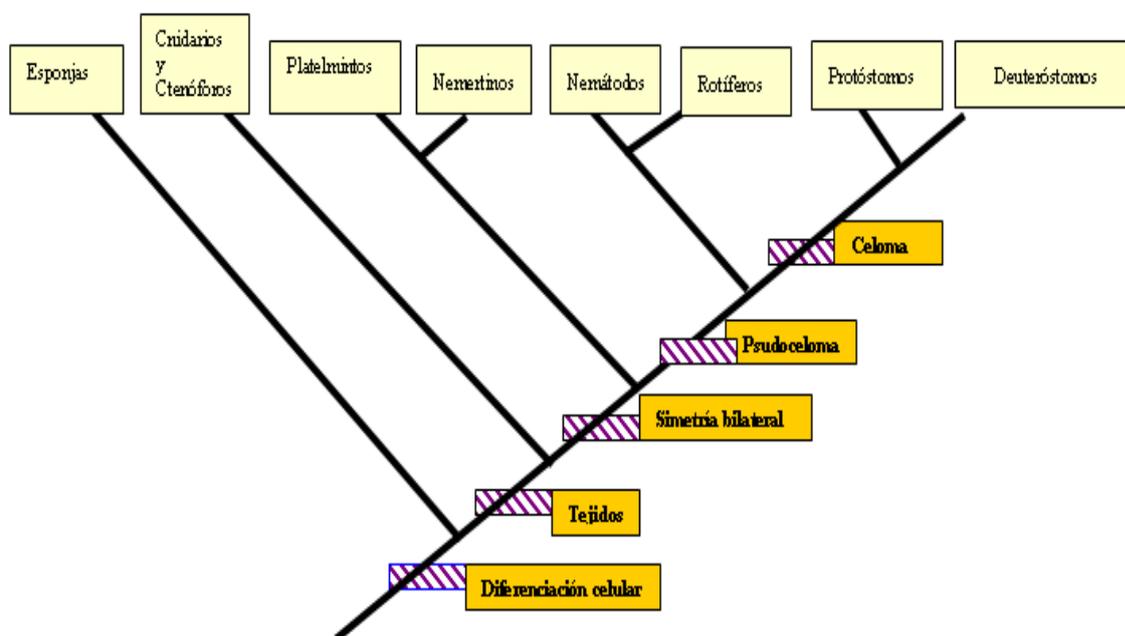


Figura 17. Árbol filogenético de los metazoos

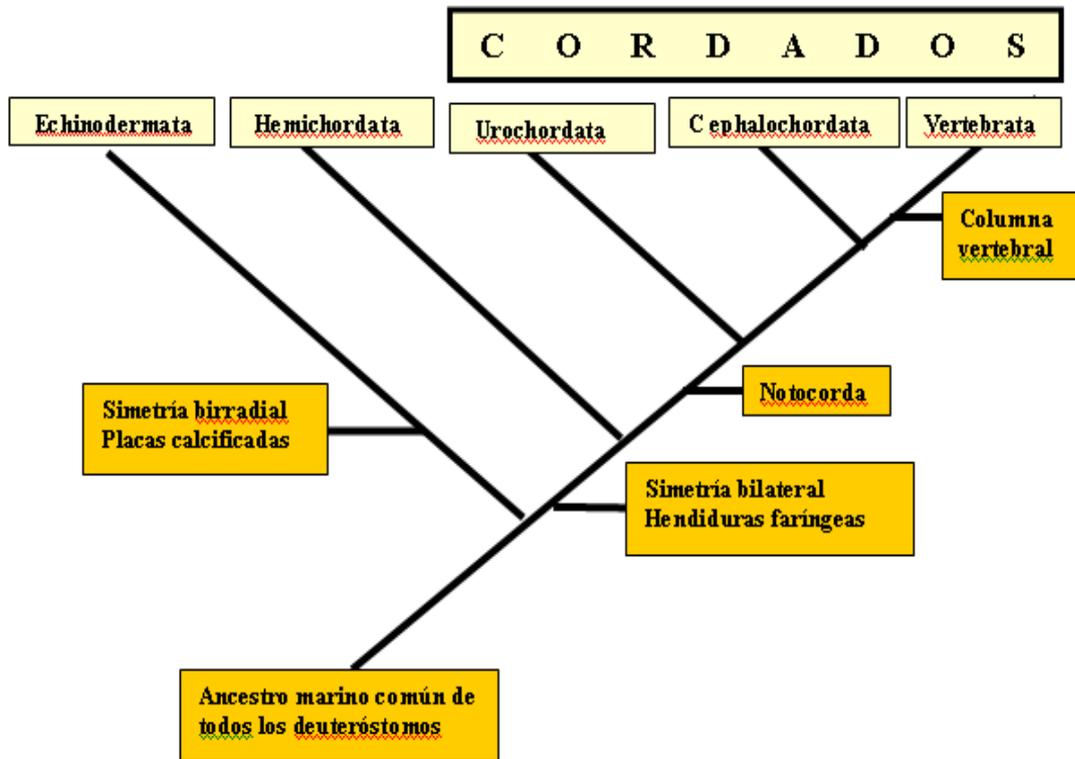


Figura 18. Filogenia de los deuteróstomos

8. Bases genéticas del desarrollo: genes Hox

Todos los rasgos definitorios de los distintos tipos celulares están codificados en la secuencia de DNA del genoma nuclear. Cada célula ha de actuar siguiendo las mismas instrucciones génicas pero ha de interpretarlas, de acuerdo con el momento propio y las circunstancias ambientales a fin de desempeñar de forma adecuada su papel en la sociedad multicelular. Ya que las propiedades de la célula están determinadas por las proteínas que contiene, los genes, regulando la síntesis de estas proteínas, controlan a su vez las propiedades y funciones celulares que caracterizan y determinan los procesos del desarrollo.

Durante el desarrollo de los metazoos sus células se multiplican y diferencian en varios tipos especializados como son las neuronas, los hepatocitos, los leucocitos, las células de Langerhans, etc. Este proceso es sencillamente extraordinario habida cuenta que cada célula del embrión tiene en su ADN la misma información genética. Por ello, y en comparación con sus ancestros unicelulares, los organismos multicelulares requieren sistemas de regulación genética mucho más numerosos y complejos a fin de controlar las diferentes actividades génicas requeridas por los distintos tipos celulares a medida que el desarrollo se despliega para constituir el plan corporal del adulto.

Muchos de los genes reguladores de distintos animales (caracol, pulga, león) son similares y han sido heredados de su último común ancestro, el ancestro protóstomo-deuteróstomo. Por consiguiente los cambios en los planes corporales, por dramáticos que parezcan, han sido promovidos por una escasa modificación del proceso que determinó aquel precursor.

La regulación del desarrollo procede mediante una activación secuencial de una serie de conmutadores que a su vez activan otras redes génicas. En general los genes reguladores producen proteínas que se ligan e influyen la actividad de otros genes; sus productos proteicos activan ulteriormente otros genes prosiguiendo la cascada de activación.

Los genes reguladores del desarrollo que se activan precozmente promueven la definición de los ejes corporales determinando que extremo del embrión será el craneal y cual el distal, que parte será la ventral y cuál será la dorsal, pero además establecen los tipos celulares básicos. Los genes que se activan más tarde en la cascada ayudan a esbozar regiones corporales diferenciadas p. ej. la cabeza del abdomen. Finalmente, los genes reguladores que actúan todavía más tarde en esta secuencia de activación, modulan la aparición y el crecimiento, hasta que se alcanzan los detalles morfológicos más finos, de apéndices tales como los miembros.

Muchos de las diferentes clases de genes reguladores del desarrollo corporal comparten una secuencia común de ADN la denominada *homeobox* que filogenéticamente es anterior incluso al origen de los metazoos. Los genes *homeobox* mejor estudiados han sido los denominados *genes Hox* que habitualmente se disponen arracimados, y uno detrás del otro, a lo largo de la secuencia de los cromosomas animales. En animales complejos, el grupo *Hox* especifica el destino del desarrollo de regiones individuales del cuerpo y, usualmente, son activados y expresados en el organismo en el mismo orden espaciotemporal que tienen en el grupo. De este modo, en los artrópodos, los primeros genes del grupo median la expresión de la cabeza y estructuras asociadas, los situados en la mitad del racimo, controlan los genes que producen extremidades y alas sobre los segmentos correspondientes, y los últimos se destinan a las regiones caudales (Mark, Rijli y Chambon, 1997).

Obviamente, sistemas de control tan complejos no se necesitaron en los ancestros unicelulares de los animales y por ello, su evolución está íntimamente asociada con el establecimiento y elaboración inicial de los planes corporales.

El número de genes del grupo *Hox* varía según el *filum* animal: las esponjas, los animales más primitivos, tienen al menos un gen *Hox*; los artrópodos tienen ocho; en los mamíferos el racimo ha sido repetidamente duplicado para formar cuatro series, todas ligeramente diferentes, con un total de 38 genes.

Por consiguiente, los artrópodos y los mamíferos ofrecen, dentro de cada plan arquitectónico que le es propio, una gran diversidad morfológica de especies, siendo esta gran diversidad generada principalmente por genes que son activos después de que los genes *Hox* hayan finalizado su función.

Distintos planes arquitectónicos pueden ser especificados precozmente por genes similares dentro de una cascada de activación, mientras que la complejidad morfológica puede alcanzarse por evolución reguladora en muchos puntos de la cascada. Independientemente de esto, lo que si que está claro es que la evolución morfológica de los 36-38 planes corporales de los animales implicó un aumento de su complejidad y de sus sistemas reguladores. Con cada variación hay una alteración de la relación entre los genes reguladores y los llamados genes estructurales que son los que producen las proteínas y eventualmente los lípidos y otros componentes estructurales del organismo.

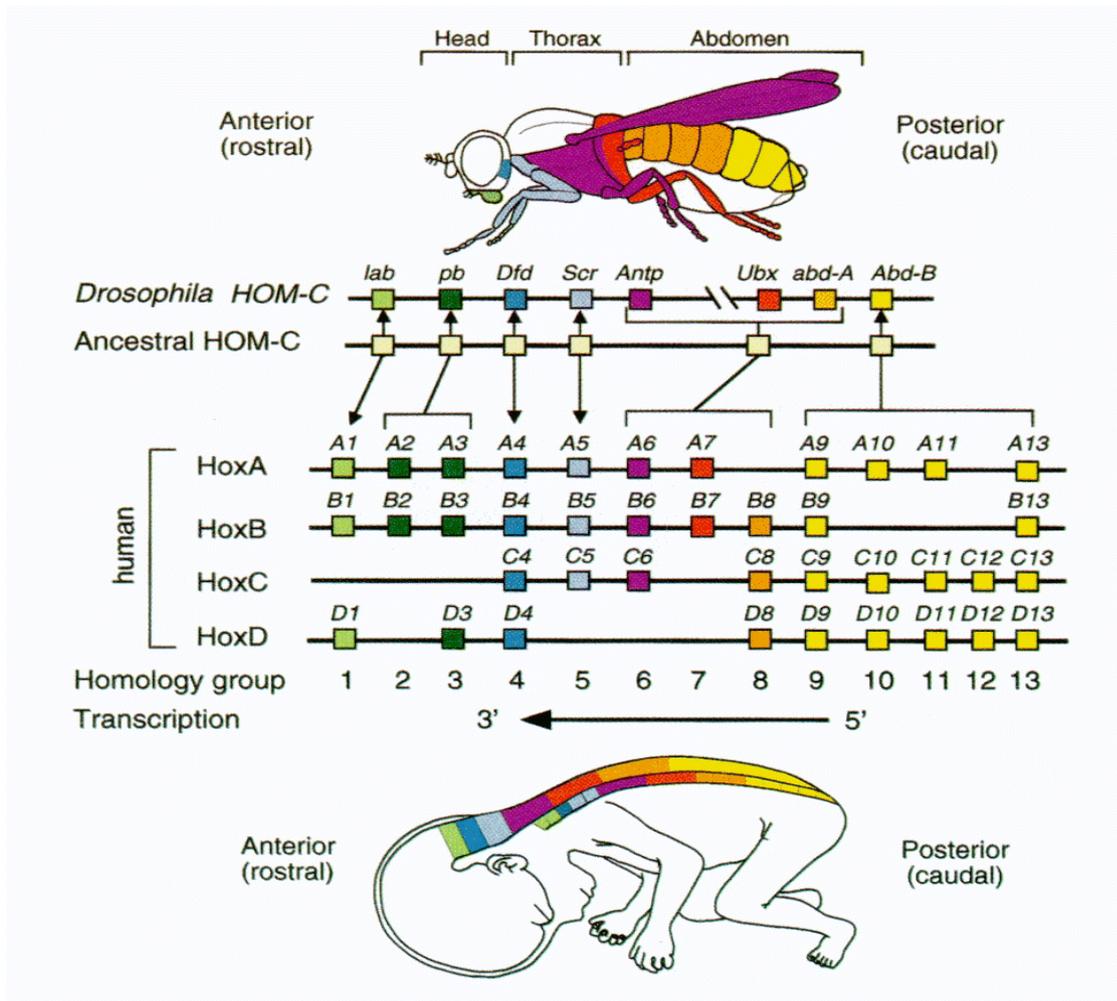


Figura 19. Correspondencia de diversos tipos de genes Hox en *Drosophila* y ser humano (Según Mark, Rijli y Chambon, 1997).

Tabla III. Algunos tipos de malformación congénita asociados a mutaciones de los genes Hox (Según Mark, Rijli y Chambon, 1997).

Gene	Disease
<i>HOXA13</i>	Hand-foot-genital syndrome
<i>HOXD13</i>	Synpolydactyly
<i>EMX2</i>	Schizencephaly
<i>PAX6</i>	Aniridia; Peter's anomaly; isolated foveal dysplasia; anophthalmia
<i>PAX3</i>	WS types I and type III
<i>MSX1</i>	Hypodontia
<i>MSX2</i>	Craniosynostosis, Boston type
<i>RIEG</i>	Rieger syndrome
<i>PIT1</i>	Combined pituitary hormone deficiency
<i>POU3F4</i>	Deafness with fixation of the stapes

Tabla IV. Algunos tipos de neoplasia asociados a mutaciones de los genes Hox (Según Mark, Rijli y Chambon, 1997).

Gene	Disease
<i>HOXA9</i>	AML with t(7; 11) (p15;p15)
<i>PBX1</i>	PreB-cell ALL with t(1; 19)
<i>HOX11</i>	T cell ALL with t(10; 14) (q24; q11) or t(7; 10) (q35; q24)
<i>PAX3</i>	Rhabdomyosarcoma with t(2; 13) (q35; q14)
<i>PAX7</i>	Rhabdomyosarcoma with t(1; 13) (p36; q14)

9. Bases celulares del desarrollo

La multicelularidad puede alcanzar por dos vías: la agregación de células previamente independientes y la división celular. En el primer caso el conjunto celular proviene de la agregación de células libres, lo que se observa en los hongos mucosos tipo *Dictyostelium* (Bonner, 1988). En el segundo caso la división de la célula original genera un clon de células hijas que se mantienen unidas. Es el caso más frecuente, propio de hongos, vegetales y animales, y el que más nos interesa, por lo que, en lo que sigue, nos limitaremos a él.

La formación de un organismo multicelular no resulta simplemente de juntarse las células; lo que realmente determina que estas células actúen como un solo organismo es la diferenciación celular, la división de trabajo y la coordinación efectiva entre ellas, enmarcándose todo ello en un ciclo vital característico. Los datos experimentales permiten asegurar que a nivel ontogénico la transición de la unicelularidad a la multicelularidad requirió cuanto menos tres innovaciones básicas: 1) La sustitución de la autonomía celular por la cooperación entre células; 2) La invención de nuevos mecanismos morfogenéticos; y 3) La elaboración de nuevos patrones espaciales de expresión génica. En consonancia con ello se establecen una serie de procesos relacionados con: a) La multiplicación y diferenciación celular; b) La producción de conexiones entre las células para

que se mantengan unidas; c) La síntesis por parte de las células de una matriz extracelular (ECM) de soporte y protección; y d) La coordinación entre las células componentes del organismo

Los principales fenómenos celulares implicados en el desarrollo biológico derivan de cambios en el patrón de actividad génica determinados por factores medioambientales. Estos fenómenos se manifiestan en modificaciones en la morfología celular con adquisición de nuevas estructuras y funciones (diferenciación), en la comunicación intercelular, en el movimiento de la célula, en su división y en la muerte celular programada (apoptosis). Los cambios en la secuencia de activación génica durante las etapas precoces del desarrollo son esenciales para la formación de patrones corporales

La capacidad de las células para influenciarse mediante señales externas es crucial para el desarrollo. Las células poseen en su superficie moléculas de adhesión que las mantienen unidas formando tejidos, y que pueden guiar su migración como sucede en la cresta neural de los vertebrados desde donde parten células migratorias para formar estructuras orgánicas a distancia.

El movimiento celular y los cambios en la forma de las células generan las fuerzas físicas que originarán la morfogénesis como se observa en la gastrulación o en la formación del tubo neural a partir de una hoja blastodérmica.

La proliferación celular determina, más allá de las primeras fases del desarrollo, el crecimiento del organismo y puede influenciar la anatomía final por medio del crecimiento diferencial de segmentos o partes corporales (heterocronía).

Finalmente la muerte celular programada (apoptosis) constituye una parte intrínseca del proceso de desarrollo determinando la formación de discontinuidades (dedos de las manos y pies) a partir de hojas continuas de tejidos (membranas interdigitales).

Buena parte de los conocimientos disponibles sobre las bases celulares de la multicelularidad y del desarrollo proceden del mundo procariota. En los **procariotas** la formación de asociaciones multicelulares es un fenómeno frecuente y bien conocido. La comunicación y coordinación intercelulares en diversas actividades bacterianas están ampliamente difundidas y afectan muchos rasgos fenotípicos (Shapiro, 1988; Kaiser and Losick, 1993).

El estudio de la multicelularidad en procariotas se ha potenciado en los últimos años con el empleo de sistemas especiales de detección de la expresión génica, como los reactantes de biofilm de pared de cristal (*glass-walled biofilm reactors*) y los avances en la microscopía bacteriana, especialmente el escáner microscópico confocal con láser (*scanning confocal laser microscopy*, SCLM). Los estudios se han centrado en los films bacterianos, películas de materia orgánica sintetizadas por las bacterias y que sirven de soporte y medio para la diferenciación celular. Con notables excepciones el estudio de laboratorio de estos biofilms ha informado de la existencia de estructuras tridimensionales discretas (microcolonias) diferenciadas del conjunto. Tales microcolonias se han observado también *in vivo* en *Pseudomonas aeruginosa*, en el pulmón de los niños con fibrosis quística formando microcolonias prominentes resistentes a los antibióticos (Singh, Schaefer, Parsek, Moninger, Welsh y Greenberg, 2000) y en cepas de *Escherichia coli* uropatógeno que se asocia en el interior de las células epiteliales limitantes de la vejiga formando microcolonias que adoptan una disposición en vainas estables (Anderson, Palermo, Schilling, Roth, Heuser y Hultgren, 2003). A partir de estos estudios se ha comprobado que la diferenciación celular y división del trabajo son procesos comunes en bacterias, consideradas usualmente como organismos no diferenciados (Dunny, 1999).

Estas investigaciones han permitido comprobar que las bacterias disponen de redes complejas de transducción de señales que integran mensajes intercelulares con otros tipos de información lo que les permite dirigir la expresión génica y la diferenciación celular (Gray, 1997).

Muchas clases de moléculas de señalización han sido identificadas tanto en bacterias Gram positivas como Gram-negativas. Se puede observar coordinación en la conducta multicelular en una gran variedad de situaciones incluyendo el desarrollo de colonias de *Escherichia coli* y *Serratia*, en los agrupamientos de *Proteus* y *Serratia* así como en la organización espacial de otros microorganismos. Los beneficios de la conducta multicelular en las bacterias se manifiestan en una mayor eficiencia derivada de la división de trabajo, en el acceso a recursos inaccesibles a células individuales, en la defensa común frente a antagonistas y en la optimización de la supervivencia de la población al diferenciarse en distintos tipos (Shapiro, 1998). Además de las observaciones microbiológicas clásicas de agrupamientos celulares sobre superficies y de formación de patrones coloniales característicos en medios de cultivo (Figura 3) un paso decisivo en el camino hacia la consideración multicelular de algunos agrupamientos bacterianos fue el descubrimiento de las moléculas de señalamiento *quorum sensing*.

En algunos casos el desarrollo colonial bacteriano comporta la diferenciación celular y la esporulación, como se observa en *Myxococcus xanthus*, que presenta diferenciación celular y división de trabajo entre los distintos tipos celulares con formación de cuerpos fructíferos (Klausen, Aaes-Jorgensen, Molin and Tolker-Nielsen, 2003). En otros se presenta una respuesta común y simultánea en una población de células no diferenciadas como producción de luminiscencia o la aparición de un factor de resistencia en todas las células (Dunny, 1999). Entre los hallazgos recientes de organización colonial en bacterias merece destacarse la disolución localizada de la matriz del biofilm y la dispersión de subpoblaciones de células a partir de partes internas de las microcolonias junto con la muerte de subpoblaciones celulares en el interior colonial (Tolker-Nielsen, Brinch, Ragas, Andersen, Jacobsen and Molin, 2000; Auschill, Arweiler, Netuschil, Brex et al, 2001; Hope, Clements and Wilson, 2002; Kaplan, Meyenhofer and Fine, 2003; Kaplan, Ragunath, Ramasubbu and Fine, 2003)

En los **eucariotas** la formación de asociaciones multicelulares se basa en la multiplicación y diferenciación celular, en la adhesión entre las células, en la producción de una matriz extracelular (MEC) de soporte y conexión, y en la coordinación intercelular.

a) La multiplicación y diferenciación celulares han sido unas áreas de la biología y de la medicina de las que más se ha escrito por lo que resultaría ocioso reiterar lo que es extensamente conocido. Remitimos a los lectores a los libros clásicos sobre estos temas como la *Biología molecular de la célula* de Albers y cols., *Principios del desarrollo* de Wolpert y cols., la *Biología molecular* de Lodish y Darnell, *El Mundo de la célula*, de varios autores, etc, etc.

b) La adhesión entre las células. El mantenimiento de la cohesión entre las células se ha conseguido en los eucariotas por diferentes procedimientos (Alberts, Bray, Lewis, Raff, Roberts y Watson, 2004).

1) En *Volvox*, las células hijas quedan conectadas por puentes citoplásmicos.

2) En las plantas superiores, además de los puentes citoplásmicos (plasmodesmata), las células están unidas por una envoltura rígida de celulosa, secretada por las propias células (paredes celulares) y similar por su forma a las celdillas de un panal¹.

3) En la mayoría de los animales las células no tienen paredes rígidas y son infrecuentes los puentes citoplásmicos. En su vez las células se encuentran unidas por una malla flexible de grandes moléculas orgánicas extracelulares (matriz extracelular) y por adhesiones entre las membranas plasmáticas. En los epitelios las células se hallan unidas por sus lados formando una cubierta multicelular, disposición que permite la formación de medios internos protegidos. La formación de epitelios es uno de los avances más importantes de la evolución de la multicelularidad dado que permite estructurar compartimentos estancos y confinar el medio interno.

En los metazoos la unión intercelular se ha alcanzado por tres vías distintas: por uniones de célula a célula, por otros mecanismos distintos a los de unión célula-célula y a través de las complejas redes de la matriz extracelular.

c) La matriz extracelular. La MEC está sintetizada por las propias células. Es un material compuesto por centenares de proteínas, especialmente de glicoproteínas estructurales (colágeno, fibronectina, vitronectina, elastina y lamininas) y de proteoglicanos (proteínas altamente glicosiladas de la matriz extracelular constituidas por un núcleo proteico unido por enlace covalente a uno o más glucosaminoglicanos como el ácido hialurónico). Las integrinas constituyen los receptores proteicos más abundantes de la matriz extracelular.

La MEC llena los espacios intercelulares y se dispone en forma de fibras, de capas o de láminas, como la lámina basal de algunos tejidos. Su función es clave en la organización de la arquitectura tridimensional de los tejidos. Tiene, junto a las uniones especializadas entre células, funciones reguladoras del control del crecimiento, del movimiento, de la diferenciación y cooperación celulares

¹ Las observaciones de Robert Hooke (1635-1703) sobre estas pequeñas envolturas de celulosa en el análisis microscópico del corcho incluyen la primera referencia científica a la cubierta de una célula vegetal, "little boxes or cells, distinct from one another" (pequeñas cajas o celdillas distintas entre sí) pero la descripción se fija sólo en la envoltura y no en el contenido al que no toma en consideración ni lo puede tomar por ser inexistente en el corcho; por ello resulta exagerado considerar estas observaciones como antecedente de la teoría celular tal como afirman algunos historiadores como Garrison (1929) y la mayoría de autores.

d) Coordinación intercelular. Habiendo mencionado previamente y de pasada la coordinación nerviosa, la endocrina y la humoral, ante la imposibilidad de incluir en la presente síntesis una exposición del amplio número de mecanismos de coordinación, nos limitaremos a ofrecer, como otro ejemplo, una breve nota sobre las comunicaciones intercelulares.

Las comunicaciones entre células adoptan distintas modalidades en los organismos complejos. Las comunicaciones célula-célula y sus interacciones controlan el patrón espacial de los organismos multicelulares, son importantes para la regulación de la integridad tisular y para la generación de barreras anatómicas y funcionales entre diferentes tejidos y compartimentos celulares. Por todo ello suponen una sólida defensa frente a la infección y los agentes tóxicos.

Las interacciones celulares están reguladas por receptores de adhesión situados entre células adyacentes sobre los que median señales intracelulares.

10. Heterocronía del desarrollo humano

El desarrollo de los distintos componentes del organismo humano no es sincrónico: unas partes consiguen el destino adulto mucho antes que otras. Considerado en su conjunto el ser humano muestra un desarrollo de predominio cefalocaudal y próximo distal. Esto significa que el crecimiento se manifiesta antes en la cabeza que en el tronco, y antes en éste que en los miembros. Desde el nacimiento a la edad adulta la cabeza duplica su tamaño, el tronco lo triplica, el miembro superior lo cuadruplica y el inferior lo quintuplica. En el recién nacido, el ombligo señala la mitad de la altura del cuerpo mientras que en el adulto lo hace la sínfisis púbica. De modo similar, el crecimiento es inicialmente mayor en el tronco que en las cinturas escapulo humeral y coxofemoral y el de éstas precede al de los miembros.

Estas heterocronías pueden observarse en la figura 20 modificada de Stratz.

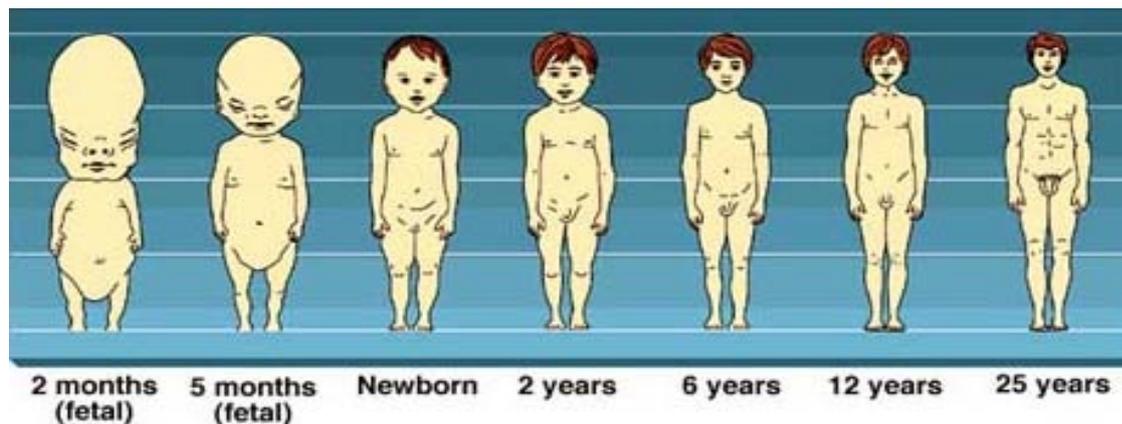


Figura 20. Diagrama de Stratz (1909) mostrando las proporciones corporales antes y después del nacimiento

La distinta velocidad de crecimiento afecta no sólo a las proporciones corporales sino también a distintos sistemas orgánicos. Esta perspectiva permite distinguir los siguientes cinco tipos de **patrones de crecimiento**: General, neural, sexual, linfático y graso.

El patrón general es el propio del organismo en su conjunto así como el de los aparatos cardiocirculatorio, respiratorio y digestivo, y sistemas nefrourológico y musculoesquelético. Su trazo adquiere la forma de una S itálica alargada (curva de Scammon). Se caracteriza por un rápido crecimiento en los primeros 2 años de vida donde se observa la máxima velocidad de crecimiento de todo el periodo extrauterino del ciclo vital; a éste sigue un enlentecimiento en el periodo preescolar y escolar que finaliza con el rápido estirón puberal.

El patrón neural es el característico del sistema nervioso central (SNC) y el de sus envolturas membranosas y óseas. Su forma es la de una parábola de crecimiento rápido en los primeros años de vida que se atenúa a partir de los 6 años de edad.

El patrón sexual es el propio de los órganos sexuales y el de los caracteres sexuales secundarios. Describe una línea aplanada a lo largo de la infancia para curvarse bruscamente en la pubertad.

El patrón linfoide refleja el desarrollo de las agrupaciones linfoides del cuerpo humano como amígdalas faríngea y palatinas, anillo linfático de Waldeyer, ganglios linfáticos y placas de Peyer. Apenas perceptible en la época neonatal sufre un crecimiento exponencial a lo largo de la infancia alcanzando su cenit, superior al del adulto, entre los 8 y 14 años a partir de los cuales muestra una regresión que lo situará al nivel definitivo hacia los 20 años.

Finalmente el patrón de desarrollo graso refleja la evolución cronológica del almacenamiento de grasa, principalmente depositada en el tejido celular subcutáneo. Muestra un rápido crecimiento en los dos primeros años de vida, en dependencia de la ingesta energética, para reducirse drásticamente en el resto de la infancia retomando un ascenso en ambos sexos al inicio de la pubertad que se mantiene en las chicas hasta la adultez, mientras que regresa en el sexo masculino que se vuelve más magro. La figura 21 recoge unos trazos lineales que ejemplifican estos patrones.

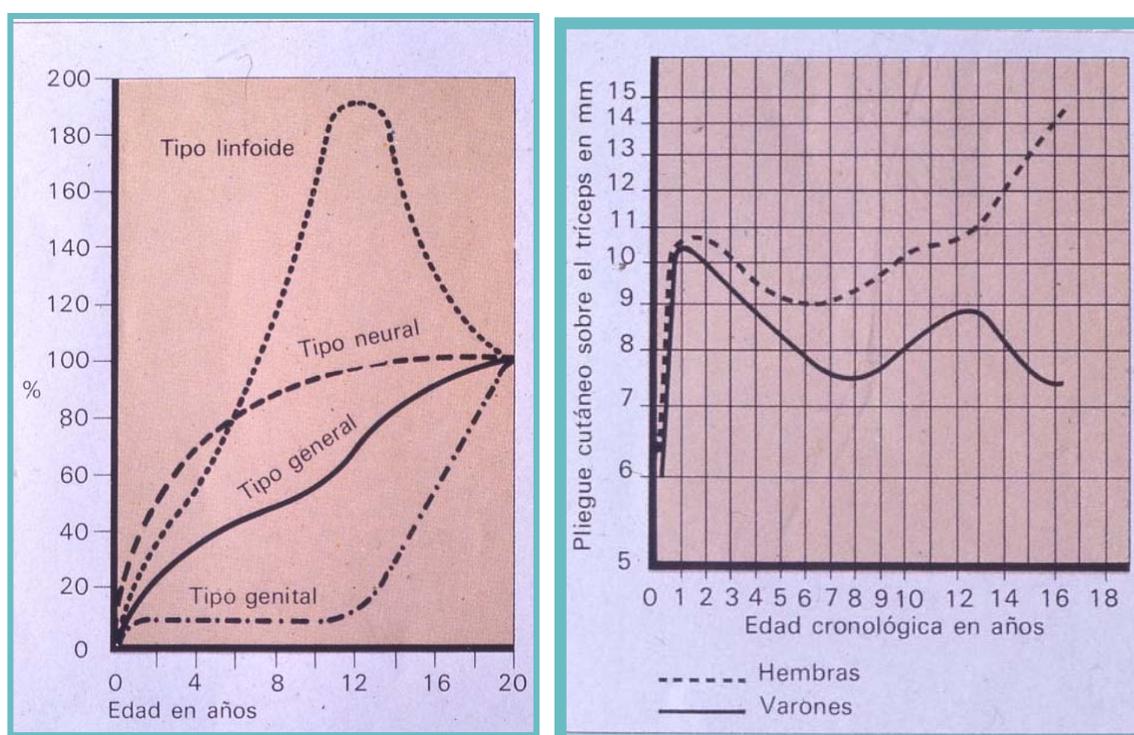


Figura 21. Patrones del desarrollo general, neural, linfático, sexual y adiposo (Modificado de Scammon, 1930 y Hernández, 1980)

Las características diferenciales del desarrollo que acabamos de resumir no son una mera disquisición académica sino que ofrecen un interés práctico innegable. Efectivamente, al igual que ocurre en el mundo inanimado, en el animado todo cambio supone mayor vulnerabilidad y riesgo para el ser que lo presenta. Estos patrones confirman este principio general pues observamos como las meningitis se acumulan en las edades iniciales de la vida (se calcula que el 90 % de meningitis agudas se dan en la infancia y de ellas, el 75 % en los dos primeros años de vida, justamente cuando más rápidamente está creciendo el SNC); del mismo modo el mayor número de faringoamigdalitis se dan en la fase exponencial de crecimiento linfático y el de apendicitis entre los 8 y 14 años, coincidiendo con el cenit de desarrollo linfático; y no hace falta insistir en la alta frecuencia de enfermedades de transmisión sexual en la pubertad y adolescencia.

11. La multicelularidad como tema clave para la doctrina y práctica médicas

Hemos mencionado algunas de las consecuencias del desarrollo a lo largo de este texto: importancia de las mutaciones de los genes Hox en la génesis del cáncer y de las malformaciones, acumulo de afecciones en los periodos de rápido cambio, etc.

Aparte de los ya mencionados hay otros temas médicos susceptibles de ser enjuiciados desde la perspectiva del desarrollo. Uno de ellos es el carácter morbozo, universalmente aceptado del retraso constitucional de la adolescencia, y su tratamiento con distinto tipo de hormonas a fin de estimular la aparición de la pubertad y el crecimiento estatural. La provocación farmacológica de la pubertad interrumpe la característica biológica más peculiar de la especie humana, su lenta maduración. Esta maduración, la más lenta de cuantas se conocen entre los mamíferos, mantiene la plasticidad a nivel del SNC facilitando la formación de redes sinápticas complejas a las que se atribuye ser el fundamento de nuestra capacidad intelectual; la administración de fármacos que promuevan en estos niños un adelantamiento de su constitucional retardo puberal no facilitaría en absoluto el mantenimiento de esta plasticidad neural.

También se ha empleado la hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) para aumentar la talla de estos niños, uso promovido, en gran parte, por la aparente escasez de efectos secundarios, al menos a corto plazo, que se observan con su administración. No sólo se ha utilizado la GH para el retraso constitucional de la adolescencia, sino también y ampliamente, para distintas afecciones graves que cursan con insuficiencia funcional intensa y talla corta como es la insuficiencia renal crónica grave. Son muchos los autores que estimulan el uso de GH en tales casos. Me resulta difícil aceptar estas propuestas pues es bien conocido que no se documenta ni un solo caso de insuficiencia funcional intensa de cualquier órgano (riñón, pulmón, corazón, hígado, etc.,) que se acompañe de talla alta; la realidad manifiesta todo lo contrario: los niños con insuficiencia funcional grave, sea cual sea el órgano implicado, son de talla baja. Esto nos indica con claridad que sólo aquellos que mantienen menor masa orgánica, los que no sobrecargan el órgano insuficiente, son los que consiguen sobrevivir. La elevación de la talla, y con ello de la masa orgánica, conlleva un aumento de las necesidades funcionales y metabólicas que añade un nuevo desafío a la estructura perturbada y con ello un riesgo mayor de morir.

En el ámbito doctrinal la multicelularidad es un tema clave para la medicina pues toda ella, salvo el breve periodo del cigoto, tiene como destinatario final un ser multicelular. Fuera de su ámbito las nociones de salud y de enfermedad carecen de sentido. En la especie humana la patología unicelular, en su más estricta aplicación, quedaría restringida al fugaz periodo de cigoto, aún aceptando que sus efectos pudieran proyectarse durante el resto de la vida del individuo. Pasado este periodo y entendida la enfermedad como alteración de la salud y ésta, como la normalidad cuantitativa y cualitativa de la materia y de la función del organismo en su conjunto y la de sus componentes y relaciones, a nivel biológico, psicológico y social, fácil es entender que sólo en un contexto multicelular puede objetivarse lo normal y sus alteraciones. No es extraño, pues, que muchos de los presupuestos vigentes en la ciencia médica actual como cáncer, inflamación, insuficiencia funcional o hiperfunción, etc., etc., sólo pueden interpretarse en el contexto de la multicelularidad.

La multicelularidad ofrece además la oportunidad de mostrar la posibilidad de enjuiciar la enfermedad desde la altura de la teoría de sistemas. Sirvan como ejemplo un grupo de enfermedades de la mayor importancia actual: las que se engloban con el término genérico de cáncer. Al abordar científicamente cualquier tipo de afección oncológica el punto de partida suelen ser sus manifestaciones clínicas; y precisamos esa borrosa impresión inicial con la aportación de los datos complementarios. Entre estos destacan por su importancia la caracterización morfológica, inmunológica, bioquímica y genética de las células cancerosas. A efectos de los juicios clínicos (diagnóstico, tratamiento y pronóstico), es tan importante esa caracterización que corremos el riesgo de tomar la célula cancerosa sólo como una realidad individual y absoluta al margen del ser que la aloja. No es de extrañar por consiguiente, que algunos ensayos sobre la eficacia antineoplásica de fármacos se planifiquen tomando como referencia definitiva los efectos observados en los medios sobre tales células aisladas del organismo de donde proceden; y tampoco es raro que los resultados apreciados se traten de proyectar sobre dicho organismo.

Tal proceder es equívoco, pues ofrece una imagen sesgada y parcial de la realidad. Efectivamente, a poco que reflexionemos podemos comprender que el cáncer, al igual que muchas otras formas de enfermedad, como la inflamatoria o la malformativa, sólo tiene sentido en el contexto de la multicelularidad. El proceso oncológico surge cuando una célula o un grupo de células, cambia su constitución genética y se desliga del proyecto común (ciclo biológico) del ser multicelular que la alberga, entrando en competencia con el resto de células por los recursos disponibles en el propio organismo. Si el grupo de células cancerosas gana la confrontación el organismo muere y con ello, la posibilidad de transmisión de la dotación genética. Si es el conjunto celular del organismo quien derrota a las células oncológicas estas desaparecen espontáneamente como se observa con cierta frecuencia en algunos tipos de tumores como algunos neuroblastomas de los niños (el que se postule que esta regresión tumoral se deba a una expresión baja o ausente de la telomerasa no altera el argumento). Pero si el cambio genético de una célula (por ejemplo una mutación), que en el organismo multicelular condujo al desarrollo de una neoplasia, aconteciera en una célula individual de un conjunto de seres unicelulares independientes, las consecuencias serán bien distintas pues si la mutación fuera ventajosa conduciría al desplazamiento de las restantes células y a la perpetuación del nuevo linaje mientras que si es desventajosa se producirá su eliminación con la consiguiente extinción de la cepa. No tendría ningún sentido que en tales casos se hablara de célula neoplásica o de comportamiento neoplásico. Por las mismas razones, tampoco tiene sentido hablar de inflamación o de malformación por aplasia, hipoplasia, o displasia, en el ámbito biológico de la unicelularidad.

Observamos por tanto cómo la multicelularidad, al tratarse no sólo de un conjunto de células sino también de su coordinación, ofrece propiedades emergentes que permiten caracterizar con precisión realidades (cáncer, inflamación...) inexistentes en el contexto unicelular.

Otro punto de gran interés, al menos para el que esto suscribe, es que la perspectiva del desarrollo amplía los objetivos clásicos de la doctrina y práctica pediátricas y permite definir un nuevo horizonte pediátrico, una **Nueva Pediatría**. Durante la segunda mitad del siglo XX la pediatría, como doctrina y práctica médica de la infancia, ha asistido a diversos cambios que están alterando la configuración alcanzada en las primeras décadas de ese siglo. Estos cambios no han afectado a los objetivos esenciales de la disciplina que han continuado siendo, por este orden, la reducción de la mortalidad del niño, en especial la conocida como mortalidad infantil (mortalidad durante el primer año de vida extrauterina), la lucha contra todo tipo de enfermedad, en especial las discapacitantes, y la promoción de la salud del niño; pero a todo ello se ha sumado una notable innovación que se va imponiendo paulatinamente, consistente en que la promoción de la salud del niño, justificada antes por sí misma, ha rebasado los límites de la propia infancia para proyectarse como antecedente insustituible de la salud del futuro adulto; es decir, al considerar el periodo del desarrollo humano como una secuencia de su ciclo vital, existe la posibilidad, que ya se está llevando a la práctica, de promover la salud del futuro adulto desde el antecedente mediato de su infancia y adolescencia.

Por último, existe otra cuestión que la orientación hace susceptible de ser discutida. De lo que venimos exponiendo surge una perspectiva del saber y quehacer médicos en general y pediátrico en particular que permite diseñar la doctrina y práctica médicas estructurada en tres grandes divisiones:

1) La **Pediatría**, medicina de la época del desarrollo o medicina proyectada para el futuro. Fundamento de la salud del futuro inmediato de la humanidad

2) La **Meditaría**, medicina del adulto y de la reproducción o medicina asentada en el presente. Básicamente el tipo de medicina vigente

3) La **Geriatria**, medicina del envejecimiento o medicina proyectada sobre el pasado. Afincada en los antecedentes vitales del individuo a los que habría que atender con dignidad.

Resulta comprensible que con una formación médica adultocéntrica como la nuestra pueda resultar difícil reordenar nuestro saber y quehacer cotidiano tomando como eje el ciclo vital del ser humano, aunque es de esperar, por todo lo dicho a lo largo de este ciclo de conferencias, que existen fundamentos suficientes para, al menos, intentarlo.

12. Referencias bibliográficas

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K and Walter P. *Molecular Biology of the Cell*. 34th ed. New York. Garland Science.2002. (Ed. Esp. *Biología Molecular de la Célula*. 4^a ed. Barcelona. Omega. 2004).
- Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science* 2003, 301:105-107.
- Auschill TM, Arweiler NB, Netuschil L, Brex M, Reich E, Sculean A, Artweiler NB. Spatial distribution of vital and dead microorganisms in dental biofilms. *Arch Oral Biol* 2001, 46:471-476.
- Baldauf SL, Palmer JD. Animals and fungi are each other's closest relatives: Congruent evidence from multiple proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, 90:11558–11562.
- de Beer G. *Embryos and ancestors*. 3rd ed. Oxford. Clarendon Press. 1962.
- Bonner JT. *On development. The biology of form*. Cambridge, MA. Harvard Univ Press. 1974.
- Bonner JT. *The evolution of complexity by means of natural selection*. Princeton, NJ: Princeton University Press. 1988.
- Bonner JT. The origin of multicellularity. *Integrative Biol* 1998; 1:27–36.
- Bonner JT. *First signals: The evolution of multicellular development*. Princeton, NJ: Princeton University Press. 2000.
- Bonner JT. *On the origin of differentiation*. *J Biosc* 2003; 28: 523–528.
- Brines, J. Fons, C. Martínez-Costa, A. García-Vila. Breast feeding from an evolutionary perspective. En: Battaglia F, Falkner F, Garza C, Salle B y cols (Eds). *Maternal and extrauterine nutritional factors. Their influence on fetal and infant growth*. Madrid. Ergón. 1996. : 215-23.
- Brines J. *Lactancia materna desde una perspectiva evolucionista*. Valencia. RAMCV. 2002.
- Brines J. Pediatría evolucionista. XVIII Memorial “Guillermo Arce-Ernesto Sánchez Villares”. *Bol Pediatr* 2005; 194: 264-276.
- Brown JM, Firtel RA. Regulation of cell-fate determination in *Dictyostelium*. *Dev Biol* 1999; 216, 426-41.
- Buss L. W. *The evolution of individuality*. Princeton, NJ. Princeton University Press. 1987.
- Chao L, Levin, BR. Structured habitats and the evolution of anticompetitor toxins in bacteria. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1981; 78: 6324–6328.
- Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999, 284:1318-1322.
- Cox E, Bonner J. The advantages of togetherness. *Science* 2001; 292: 448 – 449.
- Crespi, BJ. The evolution of social behavior in microorganisms. *Trends Ecol Evol* 2001; 16: 178–183.
- Danese PN, Pratt LA, Dove SL, Kolter R. The outer membrane protein, antigen 43, mediates cell-to-cell interactions within *Escherichia coli* biofilms. *Mol Microbiol* 2000, 37:424-432.

- Davies DG, Parsek MR, Pearson JP, Iglewski BH, Costerton JW, Greenberg EP. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science* 1998, 280:295-298.
- Dunny GM, Winans SC. *Cell-cell signaling in bacteria*. Washington, DC. American Society for Microbiology. 1999.
- Dworkin M. The myxobacteria: new directions in studies of procaryotic development. *Crit Rev Microbiol* 1972; 2: 435–452.
- Engelberg-Kulka H, Hazan R. Cannibals defy starvation and avoid sporulation. *Science* 2003, 301:467-468.
- Erwin D, Valentine J, Jablonski D. The origin of animal body plans. *Am Sci* 1997; 85: 126-137.
- Falconer DS, MacKay TFC. *Introducción a la genética cuantitativa*. Zaragoza. Acribia. 2001.
- Federle MJ, Bassler BL. Interspecies communication in bacteria. *J Clin Invest* 2003; 112: 1291–1299.
- Field, KG. Molecular phylogeny of the animal kingdom. *Science* 239: 748-753. 1988.
- Gehling, JG, Rigby JK. Long expected sponges from the neoproterozoic ediacara fauna of South Australia. *J Paleont* 1996, 2: 185-195.
- Ghigo JM. Natural conjugative plasmids induce bacterial biofilm development. *Nature* 2001, 412:442-445.
- Gilbert SF. *Biología del desarrollo*. Barcelona. Omega. 1988.
- Gould SJ. *The spread of excellence from Plato to Darwin*. New York. Harmony Books. 1996.
- Gray KM. Intercellular communication and group behavior in bacteria. *Trends Microbiol* 1997; 5: 184–88.
- Hamill PVV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 607-29.
- Haschke F, van't Hof M and Euro-Growth Study Group. Euro-Growth References for length, weight and body circumferences. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: S14-S38.
- Han TM, Runnegar B. Megascopic eukaryotic algae from the 2.1 - billion-year-old Negaunee Iron-Formation, Michigan. *Science* 1992; 257: 232-235.
- Hentzer M, Wu H, Andersen JB, Riedel K, Rasmussen TB, Bagge N, Kumar N, Schembri MA, Song Z, Kristoffersen P et al. Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* virulence by quorum sensing inhibitors. *EMBO J* 2003, 22:3803-3815.
- Hernández M. Fisiología del crecimiento y desarrollo somático. En: Sánchez Villares E, ed. *Pediatría Básica*. Madrid. IDEPSA, 1980. Pp: 229-246.
- Hickman CP, Roberts LS, Larson A. *Integrated Principles in Zoology*. 10th ed. McGraw-Hill. USA. 1997. (Ed. esp. Principios Integrales de Zoología. 4^a ed. McGraw-Hill-Interamericana. Madrid. 1998.)
- Hogan D, Kolter R. Why are bacteria refractory to antimicrobials? *Curr Opin Microbiol* 2002, 5:472-477.

- Hope CK, Clements D, Wilson M. Determining the spatial distribution of viable and nonviable bacteria in hydrated microcosm dental plaques by viability profiling. *J Appl Microbiol* 2002, 93:448-455.
- Huber B, Riedel K, Hentzer M, Heydorn A, Gotschlich A, Givskov M, Molin S, Eberl L. The cep quorum-sensing system of *Burkholderia cepacia* H111 controls biofilm formation and swarming motility. *Microbiology* 2001, 147:2517-2528.
- Hurst, LD. Parasite diversity and the evolution of diploidy, multicellularity and anisogamy. *Theor Biol.* 1990; 144, 429–443.
- Jackson DW, Suzuki K, Oakford L, Simecka JW, Hart ME, Romeo T. Biofilm formation and dispersal under the influence of the global regulator CsrA of *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 2002, 184:290-301.
- Kaiser D, Losick R. How and why bacteria talk to each other. *Cell* 1993; 73: 873–85.
- Kaiser D. Building a multicellular organism. *Annu Rev Genet* 2001; 35:103–23.
- Kaplan JB, Meyenhofer MF, Fine DH: Biofilm growth and detachment of *Actinobacillus actinomycescomitans*. *J Bacteriol* 2003; 185:1399-1404.
- Kaplan JB, Rangunath C, Ramasubbu N, Fine DH. Detachment of *Actinobacillus actinomycescomitans* biofilm cells by an endogenous beta-hexosaminidase activity. *J Bacteriol* 2003, 185:4693-4698.
- Kerszberg M. Wolpert L. The origin of metazoa and the egg. a role for cell death. *J Theor Biol* 1998; 193: 535–537.
- King K. The unicellular ancestry review of animal development. *Develop Cell* 2004; 7: 313–325.
- Kirk DL. *Volvox: Molecular-genetic origins of multicellularity and cellular differentiation*. Cambridge: Cambridge University Press. 1998.
- Kirk DL. Germ-soma differentiation in *Volvox*. *Dev Biol* 2001; 238, 213-23.
- Kirk, D. L. Seeking the ultimate and proximate causes of *Volvox* multicellularity and cellular differentiation. *Integr Comp Biol* 2003; 43, 247-253.
- Kjelleberg S, Molin S. Is there a role for quorum sensing signals in bacterial biofilms? *Curr Opin Microbiol* 2002, 5:254-258.
- Klausen M, Aaes-Jorgensen A, Molin S, Tolker-Nielsen T. Involvement of bacterial migration in the development of complex multicellular structures in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Mol Microbiol* 2003, 50:61-68.
- Koufopanou V, Bell G. Soma and germ: An experimental approach using *Volvox*. *Proc. R. Soc. London Ser B: Biological Sciences* 1993; 254: 107–113.
- Lehninger A L, Nelson DL, Cox MM. *Principios de bioquímica*. 2ª ed. Barcelona. Omega. 1993.
- Levinton, JS. The big bang of animal evolution. *Sci Am* 1992; 267(5): 84-91.
- Lewis K. Programmed death in bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64:503-514.
- Lodish H, Darnell J. *Biología celular y molecular*. 5ª ed. Mexico. Panamericana. 2006.

- Lynch MJ, Swift S, Kirke DF, Keevil CW, Dodd CE, Williams P. The regulation of biofilm development by quorum sensing in *Aeromonas hydrophila*. *Environ Microbiol* 2002; 4:18-28.
- Lorenz, BR. Bohnensack, V. Gamulin, R. Steifen, Muller WEG. Regulation of motility of cells from marine sponges by calcium ions. *Cell. Sign* 1996; 8:517-524.
- Madigan MT, Martinko JM, Parker JB. *Biology of Microorganisms*. Upper Saddle River, NJ: Pearson Education Inc. 2003. (Trad. esp. *Brock. Biología de los Microorganismos*. 10ª ed. Madrid. Pearson Prentice Hall. 2004).
- Mark M, Rijli F, Chambon P. Homeobox genes in embryogenesis and pathogenesis. *Pediat Res* 1997; 42, 421-429.
- Maynard Smith J, Szathmáry, E. *The Major Transitions in Evolution*. Oxford. Freeman. 1995.
- Medina M, Collins AG, Silberman JD, Sogin ML. Evaluating hypotheses of basal animal phylogeny using complete sequences of large and small subunit rRNA. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 9707–9712.
- Metchnikoff E. *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*. G. Masson. Paris. 1892.
- Michod RE, Roze D. Cooperation and conflict in the evolution of multicellularity. *Heredity* 2001; 86, 1-7.
- Muller WEG. Molecular phylogeny of metazoa (animals): Monophyletic origin. *Naturwiss* 1995; 82: 321-329.
- Muller WEG, Muller IM, Gamulin V. On the monophyletic evolution of the Metazoa. *Brazil Med Biol Res* 1994; 27:2083-2096.
- Nozaki H. Origin and evolution of the genera *Pleodorina* and *Volvox* (Volvocales). *Biologia (Bratislava)* 2003; 58:425–431.
- Nozaki H, Ito M, Watanabe MM, Kuroiwa T. Ultrastructure of the vegetative colonies and systematic position of *Basichlamys* (Volvocales, Chlorophyta). *Eur J Phycol* 1996; 31: 62–72.
- Ott CM, Day DF, Koenig DW, Pierson DL. The release of alginate lyase from growing *Pseudomonas syringae pathovar phaseolicola*. *Curr Microbiol* 2001; 42: 78-81.
- Pancer Z, Kruse M, Muller I, Muller WEG. On the origin of adhesion receptors of metazoa: Cloning of the integrin [alpha] subunit cDNA from the sponge *Geodia cydonium*. *Molec Biol Evol* 1997; 14:391-398.
- Perovic SI, Prokic A, Krasko I, Muller M, Muller WEG. Origin of neuronal receptors in metazoa: Cloning of a metabotropic glutamate/GABA-like receptor from the marine sponge *Geodia cydonium*. *Cell Tiss Res* 1999; 296:395-404.
- Pfeiffer T, Schuster S, Bonhoeffer S. Cooperation and competition in the evolution of ATP-producing pathways. *Science* 2001; 292: 504 – 507.
- Pfeiffer Th, Bonhoeffer S. An evolutionary scenario for the transition to undifferentiated multicellularity. *PNAS* 2003; 100: 1095–1098.
- Rausch H, Larsen N, Schmitt R. Phylogenetic relationships of the green alga *Volvox carteri* deduced from small-subunit ribosomal RNA comparisons. *J Mol Evol* 1989; 29:255–265.

Reisner A, Haagensen JA, Schembri MA, Zechner EL, Molin S. Development and maturation of *Escherichia coli* K-12 biofilms. *Mol Microbiol* 2003, 48:933-946.

de Renzi M. (2005) "Si la paleontología es una ciencia, debe ir más allá de las rutinas mecánicas y de las búsquedas de tesoros", en G. Meléndez, C. Martínez-Pérez, S. Ros, H. Botella, P. Plasencia (eds) *Miscelánea Paleontológica*. 2005; SEPAZ, 6, p. 3-45.

de Renzi M. La forma: sus reglas y evolución, y los datos del registro fósil. En: E. Aguirre, J. Morales, E. Aguirre. *Registros fósiles e historia de la Tierra*. Madrid. Ed Complutense. 1997. Pp: 57-77.

Sauer K, Camper AK, Ehrlich GD, Costerton JW, Davies DG. *Pseudomonas aeruginosa* displays multiple phenotypes during development as a biofilm. *J Bacteriol* 2002, 184:1140-1154.

Scammon R. The measurement of the body in childhood. En: Harris J., (ed). *The measurement of man*. Minneapolis. University of Minesota Press, 1930.

Schmidt-Nielsen K. *Animal Physiology: Adaptation and Environment*. Cambridge University Press. Cambridge. 1975. (Ed. esp. *Fisiología Animal. Adaptación y Medio Ambiente*. Barcelona. Omega. 1976).

Schopf JW. 1993. Microfossils of the early archean apex chert: new evidence of the antiquity of life. *Science* 260: 640– 46.

Schroder HC, Krasko A, Batel R, Skorokhod A, Pahler S, Kruse M, Muller IM, Muller WEG. Stimulation of protein (collagen) synthesis in sponge cells by a cardiac myotrophin-related molecule from *Suberites domuncula*. *FASEB J* 2000; 14:2022-2031.

Seilacher A. Self-organizing morphogenetic mechanisms as processors of evolution. *Rev Esp Paleont* 1991; N° extr., 5-11.

Shapiro, JA. Bacteria as multicellular organisms. *Sci Am* 258: 82-89. 1988.

Shapiro JA. Thinking about bacterial populations as multicellular organisms. *Annu. Rev Microbiol* 1998. 52; 81–104.

Shapiro JA. Bacteria as multicellular organisms. *Sci Am* 1988; 256: 82–89.

Shapiro JA. Thinking about bacterial populations as multicellular organisms. *Annu Rev Microbiol* 1998; 52:81–104.

Singh PK, Schaefer AL, Parsek MR, Moninger TO, Welsh MJ, Greenberg EP. Quorum-sensing signals indicate that cystic fibrosis lungs are infected with bacterial biofilms. *Nature* 2000, 407:762-764.

Sogin ML, Morrison HG, Hinkle G, Silberman JD. Ancestral relationships of the major eukaryotic lineages. *Microbiol Sem* 1996; 12:17–28.

Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 2001, 358:135-138.

Stoodley P, Sauer K, Davies DG, Costerton JW. Biofilms as complex differentiated communities. *Annu Rev Microbiol* 2002, 56:187-209.

Stokstad, E. Ancient 'Reef' stirs debate over early signs of life in Australian rocks. *Science* 2006: 312: 1457.

- Stratz CH. Wachstum und Proportionen des Menschen vor und nach der Begurt. *Arch Anthropol* 1909; 8: 287–297.
- Summons RE, Jahnke LL, Hope JM, Logan GA. 2-methylhopanoids as biomarkers for cyanobacterial photosynthesis. *Nature* 1999; 400: 554–57.
- Szathmáry E, Wolpert L. The transition from single cells to multicellularity. En: P. Hammerstein. *Genetic and Cultural Evolution of Cooperation*. (Chap 15). Cambridge MA. Dahlem Workshop Reports. The MIT Press. 2003.
- Tolker-Nielsen T, Brinch UC, Ragas PC, Andersen JB, Jacobsen CS, Molin S. Development and dynamics of *Pseudomonas sp.* biofilms. *J Bacteriol* 2000, 182: 6482-6489.
- Trivers R. *Social Evolution*. The Benjamin/Cummings Publ. Co. Inc. Menlo Park (Cal). 1985.
- Umen JG, Goodenough UW. Control of cell division by a retinoblastoma protein homolog in *Chlamydomonas*. *Genes Dev* 2001; 15: 1652–1661.
- Valentine, JW. The evolution of multicellular plants and animals. *Sci Am* 239: 140-158. 1978.
- VVAA. *El mundo de la célula*. 6ª ed. Madrid. Pearson Educación. 2006.
- Waggoner B. Eukaryotes and multicells: Origin. *Encyclopedia of Life Sciences*. 2001. McMillan Publ. Ltd, Nature Publishing Group / www.els.net
- Wahl LM. Evolving the division of labour: Generalists, specialists and task allocation *J Theor Biol* 2002; 219, 371–388.
- Wainwright PO, Hinkle G, Sogin ML, Stickel SK. Monophyletic origins of the metazoa: An evolutionary link with fungi. *Science* 1993, 260:340– 342.
- Webb JS, Givskov M, Kjelleberg S. Bacterial biofilms: Prokaryotic adventures in multicellularity. *Curr Opin Microbiol* 2003, 6:578–585.
- Whittaker RH. New concepts of kingdoms of organisms. *Science* 1969; 163: 150–60.
- Wolpert L, Beddington R, Jessell T, Lawrence P, Meyerowitz E, Smith J. *Principles of Development*. 2nd ed. Oxford. OUP. 2002.
- Wray GA. Dating branches on the tree of life using DNA. *Genome Biol* 2001, 3:1–7.
- Yarmolinsky MB, Programmed cell death in bacterial populations. *Science* 1995; 267:836-837.