

EL LARGO VIAJE DE LA EMBRIOLOGÍA MÉDICA

De precientífica y pre-disciplinar a científica y transdisciplinar

STELLA MARIS ROMA^{1,2}, FERNANDO ADRIÁN PÉREZ¹, ALBERTO ENRIQUE D'OTTAVIO^{1,2}

¹ Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario

² Consejo de Investigaciones, Universidad Nacional de Rosario

Recibido: 10-8-2020

Aprobado para su publicación: 16-11-2020

Resumen

Este trabajo realiza una reseña histórica de la Embriología desde la Antigüedad hasta el presente dividiéndola en dos etapas: una percibida como especulativo - descriptiva - pre-científica (pre-disciplinar) y otra, microscópico - explicativa - científica (disciplinar e interdisciplinar). Ambas permiten colegir diacrónicamente cómo se abordó, cambió y se trató de explicar la formación, crecimiento, desarrollo y maduración de los seres vivientes, con especial hincapié en facetas médicas, durante centenares de años. En tal sentido, teniendo la disputa entre preformismo y epigenetismo como trasfondo, destaca su evolución desde un inicio observacional hasta estos días cuando aspectos morfo, cito, histo y quimiogenéticos (moleculares) se integran entre sí y con otros campos de la ciencia. Tan prolongada y singular andadura, posibilita entender por qué esta disciplina no sólo ha devenido parte de otra más abarcadora: la Biología del Desarrollo sino que, además, puede ser vislumbrada a futuro como transdisciplinar.

Palabras clave: Historia, Embriología, Medicina, disciplinar, interdisciplinar, transdisciplinar

THE LONG JOURNEY OF MEDICAL EMBRYOLOGY

From prescientific and pre-disciplinary to scientific and transdisciplinary

Summary

This paper makes a historical review of Embryology from Antiquity to the Present through dividing it into two stages: one, perceived as speculative - descriptive prescientific (pre-disciplinary) and other, microscopic – explanatory - scientific (disciplinary and interdisciplinary). Both of them allow diachronically figuring out how it was approached, changed and tried to explain the formation, growth, development and maturation of living beings, with special focus in its medical features, during hundreds of years. In this regard, with the dispute between preformism and epigenetism as background, it highlights its evolution from an observational beginning to these days when morpho, cyto, histo and chemogenetic (molecular) aspects are integrated among them and with other fields of science. Such an extensive and singular journey makes possible to understand why this discipline has not only become part of another more comprehensive one: Development Biology, but it can also be glimpsed as transdisciplinary towards the future.

Keywords: History, Embryology, Medicine, disciplinary, interdisciplinary, transdisciplinary

* aedottavio@hotmail.com

Etapas especulativo-descriptiva-pre-científica¹⁻⁴

El primer escrito embriológico en la **Antigüedad** es atribuido a Hipócrates de Cos (siglos V- IV a.n.e) quien, extrapolando a seres humanos investigaciones en aves, supuso que el embrión se desarrollaba extrayendo humedad y aliento de la madre y que el feto humano se nutría succionando sangre desde la placenta. En virtud de ello, Hipócrates podría ser reconocido como el primer embriólogo y uno de los pioneros del **preformismo** por creer que los organismos se hallaban completos y en miniatura dentro de las entidades germinales.

Existen registros de la misma época dando cuenta de que los atomistas Leucipo de Mileto y su discípulo Demócrito de Abdera habrían defendido idéntica creencia.

Durante el siglo IV a.n.e, Aristóteles de Estagira analizó huevos de distintas aves en variadas etapas y disecó embriones de animales poiquilotermos y mamíferos, observando que los más jóvenes de diferentes especies poseían características universales y que, según envejecían, aparecían características diferenciales. En algunas biografías, se desliza que este filósofo pudo haber estudiado incluso un embrión humano, hecho extraordinario dado que los precedentes de abortos no eran entonces fáciles de conseguir. Defensor de la generación espontánea^a para determinados seres vivientes, superó enfoques religiosos, soslayó el idealismo de su maestro Aristocles (Platón) y si bien inicialmente se orientó hacia una preformación embrionaria en el huevo (primigenio preformismo ovisita) previó con posterioridad la formación de los órganos desde un material homogéneo materno al que el semen proveía “forma”. Estimó complementariamente que el embrión se estructuraba por coagulación en el útero *ipso facto* tras el apareamiento, que los órganos se tornaban cada vez más complejos por adición gradual de partes y que la primera de ellas era el corazón (**epigenetismo** -del gr. *epi*: sobre; *genesis*: origen-).

Claudio Galeno de Pérgamo (siglo II), médico del emperador romano Marco Aurelio, vitalista (la vida nace

de un principio vital inmaterial) y teleólogo (la vida es impulsada por una finalidad), publicitó cuanto se conocía acerca de lo ahora designado alantoides, amnios, corion y placenta, indagó su vinculación con la nutrición y la protección del embriofeto e hipotetizó que el cordón umbilical era necesario para la respiración.

En la **Edad Media**, el epigenetismo predominó en el oriente musulmán y en su zona de influencia mediterránea a través de médicos como Ibn-Sina de Afshona (o Avicena) y Constantino de Cartago (siglo XI) e Ibn-al-Nafis, de Damasco (siglo XIII) mientras el preformismo lo hizo en el mundo cristiano. Empero, Albertus Magnus (siglo XIII) practicó una conducta observacional aristotélica examinando embriones de pollo y pescado. Conjeturó que las mujeres tenían semillas que se coagulaban en contacto con las masculinas y que, luego, adquirirían de la sangre menstrual la nutrición necesaria para crecer.

Durante la **Edad Moderna**, el renacentista y polímata Leonardo Da Vinci (siglos XV-XVI) disecó fetos humanos y midió el crecimiento de embriones. Fue el primero en evidenciar que éstos podían cambiar diacrónicamente de peso, forma y tamaño, haciéndolos pasibles de cuantificación.

Por su parte, el médico italiano Mateo Realdo Colombo (aka Renaldus Columbus) (siglo XVI), discípulo del médico belga Andreas Vesalius (aka Andries van Wesel), incorporó el vocablo placenta, dado su aspecto (del latín: torta circular y del griego: pastel plano).

Etapas microscópico-explicativa-científica¹⁻⁴

Entre 1590 y 1608 aparecieron los primeros microscopios de dos lentes, atribuidos polémicamente a los fabricantes holandeses de lentes Zacharias Janssen y Hans Lippershey.⁵

La teoría epigenética perduraba cuando en el siglo XVII el médico inglés William Harvey, discípulo del médico italiano Girolamo Fabrizi d'Acquapendente,^b examinó ciervos recién apareados, disecó úteros y halló el embrión seis o siete semanas más tarde. Harvey con-

^a Esta teoría, aplicada a insectos, gusanos, sapos y ratones por su “aparente nacimiento” de sitios putrefactos o húmedos, pervivió desde Aristóteles hasta su refutación por Francesco Redi, Lázaro Spallanzani y Louis Pasteur (siglos XVII a XIX).

Entre otros, fue sostenida por René Descartes, Jan Baptiste van Helmont, Francis Bacon e Isaac Newton (siglos XVI a XVII).

^b Según determinados historiadores, este médico con tendencias preformistas, merecería ser rotulado como precursor de la Embriología por sus textos: *Sobre el feto formado y Sobre el desarrollo del huevo y el pollo*.

firió relevancia al líquido amniótico para la prevención de traumas fetales y lo creía absorbido por la sangre embrión-fetal. En su obra *Exercitationes de generatione animalium* sugirió que, a pesar de que el semen fecundaba todo el cuerpo femenino, era el útero el único capaz de alojar y proveer desarrollo. Impugnó el creacionismo propugnando el origen animal a partir del huevo e hipotetizó sobre la recapitulación (la ontogénesis repite la filogénesis). Pese a que prosiguió fiel al epigenetismo, muchos de sus epígonos adhirieron a la preformación, más congruente con el mecanicismo determinista cartesiano en boga y con el uso creciente del microscopio.

Los médicos Marcello Malpighi (fundador de la Histología) y Jan Swammerdam suelen ser enrolados en el preformismo ya que el italiano describió el desarrollo embrionario como un simple despliegue de un organismo adulto preexistente en miniatura, y el holandés, asumió que las mariposas adultas estaban simplemente enmascaradas (preformadas) dentro de las orugas, tras verlas dobladas en crisálidas.

Siempre en el siglo XVII, con muchas preguntas pendientes aún por resolver y con los epigenetistas en minoría, hubo preformistas que aseguraban que los pequeños organismos adultos ya preexistían en los óvulos (ovismo) y otros que aseveraban que lo estaban en los espermatozoos (espermismo).

Quienes rescatan al ovismo como primer modelo conceptual lo hacen basándose en que los naturalistas estaban más familiarizados con animales jóvenes que eclosionaban de huevos y en que los gametos masculinos fueron inicial y microscópicamente considerados gusanos parásitos, nada importantes para la fertilización.

El sacerdote católico y filósofo cartesiano francés Nicolas Malebranche suscribió el ovismo pues valoraba que cada ser viviente provenía de la Creación y que los futuros miembros de cada especie estaban presentes en el ovario de la primera hembra.

Para este modelo, que perduraría aún en el siglo siguiente con el biólogo suizo Charles Bonnet, estudioso de la partenogénesis en pulgones, el líquido seminal del progenitor masculino era necesario exclusivamente para comenzar el proceso de crecimiento en el embrión preformado.

Lo susodicho fue cuestionado por dos espermistas u homunculistas holandeses: el comerciante Anton van Leeuwenhoek, quien se valió de un simple dispositivo óptico por él manufacturado, y el físico Nicolaas Hartsoeker, inventor del microscopio simple de ba-

rril atornillado, con su conocido dibujo del homúnculo en la cabeza de un espermatozoo.

Esta centuria aportó también el descubrimiento de los folículos del ovario de mamífero en pez perro por el médico danés Niels Steensen, quien demostró que el ovario humano era homólogo a los ovarios de los ovíparos y declaró que aquél albergaba huevos.

A su vez, en la segunda mitad de esta centuria, el médico holandés Reignier de Graaf observó y describió el folículo que lo recuerda como cavidades llenas de líquido en los ovarios de los animales y postuló, microscopio mediante, que la “semilla” provenía de los ovarios y no, del útero. Al percibir equivocadamente la presencia de un ente dentro de dicho folículo reforzó la teoría ovista del preformismo.

Ya en el siglo XVIII, denominado de la Ilustración, Iluminista o de la Enciclopedia de D’Alembert e inicio de la **Edad Contemporánea** (revoluciones estadounidense y francesa), el preformismo, profesado por el médico suizo Albrecht von Haller, el sacerdote italiano Lazzaro Pudding Spallanzani y el físico francés René Antoine Ferchault de Reaumur, entre otros, terminó debilitándose a medida de que se dispuso de mejores medios y técnicas en microscopía.

En ese contexto, el médico germano-ruso Caspar Friedrich Wolff, valorado como Padre de la Embriología, rechazó la preformación. Sumado a sus aportaciones a la embriología uro-genital (mesonefros y conductos mesonéfricos), la disertación *Theoria Generationis* y el trabajo *De Formatione Intestinorum* constituyen su mayor contribución a un **neo-epigenetismo** pues allí sostuvo la no preexistencia corporal en los gametos así como su crecimiento y diferenciación progresivas desde capas indiferenciadas.

El antagonismo entre él y el poderoso Albrecht von Haller, más conocido y defendido por los científicos de entonces, forma parte de la historia de la ciencia.⁶

También durante este siglo, el médico holandés Hermann Boerhaave escribió el primer relato detallado de la embriología química en su libro *Elementa Chemicæ* (1724) al separar la clara de huevo, agregarle varios ácidos y bases, calentarla, agitarla y hervirla a fin de apreciar los efectos de cada procedimiento sobre la albúmina.

Las diferencias entre las circulaciones materna y fetal fueron establecidas en este período por el médico escocés William Hunter, a menudo confundido con su famoso hermano John.

Transitando la contemporaneidad, el naturalista estonio Karl Reinhold Ernst von Baer describió en *Ovi Mammalium et Hominis genesi* (1827) el desarrollo de los mamíferos desde el óvulo y probó la existencia de la notocorda (del griego: cuerda dorsal) y de la blástula (del griego: lo que germina o yema vegetal más el diminutivo – ula). En su obra más connotada: *Über Entwicklungsgeschichte der Tiere* (1828) refutó la teoría preformista, demostrando la inexistencia de organismo en miniatura alguno en los inicios del desarrollo y proponiendo una opción epigenetista del mismo. Según ésta, basada en juicios ya formulados por Wolff y Pander, la ontogénesis^c evolucionaba de lo general a lo particular yendo, por diferenciación, desde un estado homogéneo donde caracterizaba hojas primarias y secundarias hasta sucesivas partes heterogéneas: los órganos. Sustentó así, entre otros, que los caracteres generales aparecían antes que los específicos durante el desarrollo embrionario y que las relaciones estructurales seguían idéntico patrón. Se lo valora como creador de la Embriología Comparada por su afirmación de que los embriones divergían de modo progresivo a partir de estadios homogéneos y de que se iban diferenciando en función de la clasificación taxonómica; esto es, desde tipo (filo o división) hasta especie para alcanzar finalmente los de la embriología individual.

Asimismo, muchos autores lo consideran fundador de la Embriología Moderna, junto al biólogo germano-letón Heinz Christian Pander, primero en formular la teoría de las capas germinales a las que agrupó como blastodermo, y al médico alemán Martin Heinrich Rathke, que describió las hendiduras y arcos branquiales.

Las llamadas leyes de von Baer, fueron rescatadas por el naturalista inglés Charles Darwin en *Sobre*

el origen de las especies (1859), cuya teoría evolutiva influyó en el naturalista alemán Ernst Heinrich Philip August Haeckel.^d

El médico polaco Robert Remak^e caracterizó las tres capas embrionarias: ectodermo, mesodermo y endodermo y el médico suizo Rudolph Albert von Kölliker descubrió que la célula germinal masculina era el espermatozoide.

A su vez, el zoólogo y epigenetista alemán Oscar Hertwig, discípulo de Haeckel, reconoció el papel del núcleo celular en la herencia, la reducción cromosómica durante la meiosis y la fertilización como resultado de la penetración de un espermatozoide en el óvulo.^f

Entre otros relacionados avances decimonónicos, cabe enunciar: la teoría celular de los médicos alemanes Friedrich Theodor Schwann y Rudolf Ludwig Karl Virchow, y del botánico de igual nacionalidad Matthias Jacob Schleiden, el nacimiento de la Embriología Experimental por los alemanes Wilhelm Roux (zoólogo) y Hans Adolf Eduard Driesch (biólogo), el aislamiento del ácido desoxirribonucleico (ADN) por el médico suizo Johan Friedrich Miescher y su composición química por los médicos alemanes Richard Altmann y Ludwig Karl Martin Leonhard Albrecht Kossel.

En las primeras décadas del siglo XX, fueron redescubiertas las leyes de la herencia del religioso checo Gregor Mendel y aceptada la selección darwiniana, las que, con la vigorización gradual de la Teoría Celular y los nuevos datos surgidos sobre mitosis, meiosis y estudios cromosómicos, condujeron a la asociación entre Citología y Genética.

Durante su primera mitad, alumbraron modificaciones significativas en el microscopio óptico en

^c Fenogénesis es la propuesta designación actual.⁷

^d Si bien los médicos John Hunter (escocés, siglo XVIII) y Carl Friedrich von Kiemeyer (alemán, siglo XIX) se anticiparon al polémico Haeckel aseverando que la ontogenia recapitulaba la filogenia en versión abreviada (teoría de la recapitulación) fue él quien la sistematizó y difundió ampliamente. Hoy desacreditada, es la biología evolutiva del desarrollo (o evo-devo) la que compara el desarrollo de diferentes organismos, estudia cómo han evolucionado, haciendo foco especial en la base genética de las estructuras fenotípicas, su cambio evolutivo y el surgimiento de nuevas estructuras. En suma, se ocupa de cómo los cambios en el desarrollo embrionario durante una sola generación se relacionan con los cambios evolutivos que ocurren entre generaciones

^e Algunos trabajos atribuyen ese mérito a Pander.⁴

^f Ovocito secundario en metafase II según se lo conceptúa a la fecha, desestimando la existencia de un óvulo en tanto tal.

favor de sus aplicaciones (primer binocular y microscopios de campo oscuro, de contraste de fases, de fluorescencia, de luz ultravioleta y de interferencia) hasta el gran salto cualitativo que significaron el microscopio electrónico de transmisión (MET) y el posterior de barrido (MEB).

De igual modo, hubo renovados progresos en otros ámbitos (técnicas de microcirugía, método microscópico para la observación in vivo de la circulación sanguínea, microscopía intravital, cultivos in vitro de células y tejidos, inmunohistoquímica) y fueron establecidas las bases de la comprensión del ciclo celular, profundizado más adelante en el tiempo.

En este período, se sumaron: el descubrimiento de la inducción embrionaria por el embriólogo alemán Hans Spemann, la intervención del ARN en la síntesis proteica, la estructura en doble hélice del ADN por el trabajo de los Premios Nobel James Dewey Watson (biólogo estadounidense), Francis Harry Compton Crick (físico británico), Maurice Wilkins (físico neozelandés) y la fallecida y postergada cristalógrafa británica Rosalind Franklin, y la responsabilidad del ADN en la herencia por los estadounidenses Alfred Day Hershey (químico) y Martha Cowles Chase (aka Martha C. Epstein) (bióloga).

En la segunda mitad de este siglo, fueron distinguidos los distintos tipos de ARN y determinados componentes conexos, descifrado el código genético, así como evidenciadas la senescencia y la apoptosis celulares. En realidad, esta última resucitó tras los trabajos pioneros de los alemanes August Christoph Carl Vogt (científico) (1842) y Walther Flemming (biólogo) (1885).

Por otra parte, el desarrollo de dos tecnologías de manejo del ADN recombinante (clonación y secuenciación) permitió develar el genoma de la bacteria *Haemophilus influenzae* y de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* hasta culminar con el correspondiente al ser humano en los albores del siglo XXI.

El 25 de julio de 1978 nació Louise Brown, primer bebé nacido por fecundación in vitro, por lo que hoy en esa fecha se celebra el Día Internacional de la Embriología.

Asimismo, hubo adelantos en los procesos de transferencia nuclear, el embriólogo inglés Ian Wilmut clonó el primer mamífero, el cordero Dorset finlandés u oveja Dolly, a partir de una célula somática adulta y el biólogo del desarrollo estadounidense

John David Gearhart identificó y aisló células madre humanas.

A lo largo de toda esta centuria, se progresó notablemente en la explicación de los mecanismos intercelulares e intertisulares involucrados en el desarrollo pre y postnatal gracias a la tipificación de los genes implicados y de sus patrones de activación espaciotemporal.

La Biología Celular y la Embriología fueron beneficiarias de lo antedicho y de técnicas como la cromatografía, la electroforesis en gel, el marcado isotópico, el análisis por difracción de rayos X, el fraccionamiento celular, la ultracentrifugación y la citometría de flujo. A ello se adicionaron sucesivos perfeccionamientos en el poder resolutivo de microscopios ópticos, METs y MEBs y se agregaron otros complementarios y/o evolucionados como el confocal, el de iones de campo, el de sonda de barrido, el de efecto túnel, el de fuerza atómica, el virtual y el estereomicroscopio.

Tal conjunto de avances posibilitó que el estudio de la célula y el origen del organismo fueran proyectado desde su concepción clásica hasta una mucho más innovada.

Más allá del **neo-preformismo** de mediados del siglo XX basado en la preformación del fenotipo en el genotipo, el duradero enfrentamiento entre preformismo y epigenetismo ha quedado saldado a la fecha en favor de una renovada epigenética que reinterpreta conceptos conocidos y devela mecanismos de traducción de la información genética individual. Fincada primordialmente en reacciones químicas (metilaciones, acetilaciones, fosforilaciones e improntas) que modifican la actividad del ADN sin alterar su secuencia, patentiza que la herencia rebasa a los genes, conlleva un cambio en su expresión y revela la existencia de marcas intracelulares, extracelulares y ambientales también heredables.

Excediendo lo precedente, hoy es sostenido que los organismos se diferenciarían más por fuerzas biodinámicas que por exclusiva información quimio-genética ya que los genes, indudables preservadores de la individualidad del organismo, serían prerequisite necesario, pero no suficiente para la fenogénesis en la que un sustrato extragenético (citoplasma y membrana celular) cumpliría un rol nada menor actuando de distintas maneras en diferentes tiempos y lugares.⁷

Colofón

La reseña precedente, realizada por etapas y edades históricas, permite coleccionar cómo se abordó, cambió y se trató de explicar la formación, crecimiento, desarrollo y maduración de los seres vivientes, con especial hincapié en facetas médicas, a lo largo de centenares de años. En tal sentido, teniendo la disputa entre preformismo y epigenetismo como telón de fondo, permite apreciar la evolución de la Embriología

desde un inicio observacional y pre-disciplinar hasta estos días cuando aspectos morfo, cito, histo y quimiogénéticos (moleculares) se han integrado entre sí y con otros campos de la ciencia.

Tan prolongada y singular andadura, posibilita entender por qué esta disciplina no sólo ha devenido parte de otra más abarcadora: la Biología del Desarrollo sino que, además, puede ser vislumbrada a futuro como transdisciplinar.^{g,8}

Bibliografía

1. Needham J. *A history of embryology*. Cambridge University Press. Cambridge, 1959.
2. Vargas I. *Embryology teaching: an often-neglected part of medical curriculum*. Rev Arg Anat Clin 9:47-51, 2017.
3. Murillo-Gonzalez J. *Evolution of embryology: a synthesis of classical, experimental and molecular perspectives*. Clin Anat 14:158-163, 2001.
4. Ferrer Casero E. *Preformismo y epigénesis en la historia de la embriología*. MEDISAN 20: 2164-2174, 2016.
5. Ford B. *El nacimiento del microscopio*. Contactos 45:29-38, 2002.
6. Roe S. *Matter, life and generation*. Eighteenth-century embryology and the Haller-Wolff debate. Cambridge University Press. Cambridge, 1981.
7. Blechschmidt E. *Studies in Biodynamic Embryology*. Kiener-Verlag. München, 2020.
8. Roma SM, Pérez FA, D'Ottavio AE. *Embriología médica ¿Pasado disciplinar, presente interdisciplinar y futuro trans disciplinar? (Carta al Editor)* Actual Med 103: 48-48, 2018.

g Este planteo la entrelaza con disciplinas fundamentales y aplicadas con las que interactúa en el eje clínico-quirúrgico (Genética inclusive) a las que suman Ética, Bioética y Deontología. La transdisciplina atraviesa y excede a la interdisciplina por: (a) la eventual incorporación futura de otras disciplinas existentes (aún no incluidas) o potenciales (por hallarse en ciernes o por ser todavía ignotas); (b) la supresión de jerarquías entre ellas; (c) el mutuo enriquecimiento disciplinar-transdisciplinar, y (d) la mayor unificación posible lingüística y de marcos teóricos. De resultas de ello, habilita el abordaje de realidades complejas en distintos niveles, la compleción de vacíos informacionales, la construcción de nuevos conocimientos y teorías y para ciertos autores hasta un naciente *competition corpus*.