

Revisión de tema

# Células de la cresta neural: Evolución, bases embrionarias y desarrollo cráneo-facial. Revisión sistemática de la literatura.

## Neural crest cells: Evolution, embryonic bases and craniofacial development. Systematic literature review.

Harry PACHAJOA<sup>1</sup>, Freddy MORENO<sup>2</sup>,

1. Médico, Doctorado en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas Médicas de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad ICESI (Cali, Colombia). 2. Odontólogo, Maestría en Ciencias Biomédicas, Profesor Escuela de Odontología de la Universidad del Valle (Cali, Colombia), Profesor Facultad de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana (Cali, Colombia).

### RESUMEN

Las células de la cresta neural constituyen una población de células embrionarias-pluripotenciales que se diferencian desde el neuro-ectodermo y cuya aparición se constituye en una innovación evolutiva que le permitió a los vertebrados desarrollar una serie de estructuras morfo-funcionales para adaptarse de un estilo de alimentación suspensívora-filtradora a una predadora activa mucho más eficiente. Esta revisión sistemática de la literatura describe el papel fundamental de las células de la cresta neural en el desarrollo evolutivo y embrionario de las estructuras cráneo-faciales. Con este propósito se realizó una búsqueda en PubMed a través del descriptor en salud (MeSh) “neural crest” combinado con las expresiones “neurulation, evolution, embryonic and fetal development, craniofacial development” a través de los conectores booleanos “AND” y “+”.

**Palabras claves:** Neurulación, placa neural, cresta neural, células de la cresta neural,

desarrollo embrionario y fetal, desarrollo cráneo-facial.

### SUMMARY

The neural crest cells are a population of embryonic stem cells that differentiate from the neuro-ectoderm and whose appearance constitutes an evolutionary innovation allowed vertebrates develop different morpho-functional structures to adapt from a suspensivorous eating style to a predatory style, much more efficient. This systematic literature review describes the essential role of neural crest cells in the evolutionary and embryonic development of the craniofacial structures of the vertebrates. For this purpose we searched PubMed through the Medical Subject Headings (MeSh) “neural crest” combined with the terms “neurulation, evolution, embryonic and fetal development, craniofacial development” through the Boolean connectors “AND” and “+”.

**Key words:** Neurulation, neural plate, neural crest cells, embryonic and fetal development, craniofacial development.

### INTRODUCCIÓN

La formación del víscero-cráneo (cara y parte anterior del cuello) corresponde al desarrollo embrionario del aparato bran-

quial o faríngeo (arcos, bolsas, hendiduras y membranas) a partir de la migración de las células de la cresta neural (CCN) desde el tubo neural. Estas células se diferencian en la tercera semana de desarrollo durante la neurulación en el borde lateral de las crestas neurales de la placa neural. Una vez conformado el tubo neural –por el pliegue hacia la línea media de las crestas neurales– las CCN experimentan una transición epitelio-mesenquimatosaregulada por una serie de factores de crecimiento sintetizados desde la notocorda y que implica diferentes procesos de diferenciación, delaminación, migración y relaciones epitelio-mesenquimales.<sup>1-3</sup> Por tanto, el objetivo de esta revisión de la literatura consiste en describir el papel fundamental de las CCN en el desarrollo evolutivo y embrionario de las estructuras cráneo-faciales.

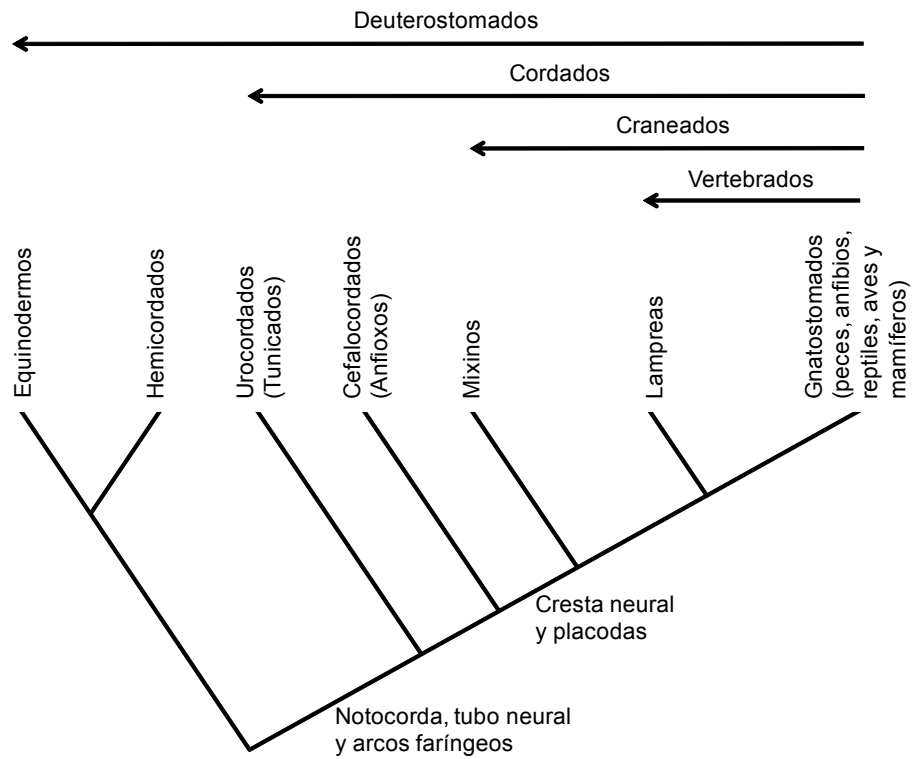
### Desarrollo evolutivo de la cresta neural

De acuerdo a lo propuesto Rychalet al, los cordados, los hemicordados y los equinodermos comparten el super-taxón de los deuterostomados a partir de un diseño corporal básico que incluye cola post-anal, notocorda, tubo neural dorsal, endostilo y arcos faríngeos o branquiales.<sup>4</sup> Los cordados son animales que se desarrollaron en el Paleozoico durante la “explosión de la vida animal del Cámbrico” hace aproxima-

Recibido para publicación: Septiembre 24 de 2015  
Aceptado para publicación: Noviembre 20 de 2015  
Correspondencia:  
F. Moreno, Pontificia Universidad Javeriana Cali  
fmorenog@javerianacali.edu.co

damente unos 530 millones de años (m. a.), e incluye a los peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos, los cuales conforman el taxón o sub-filo de los craneados o vertebrados. Los otros taxones son los urocordados o tunicados (ascidias, larváceos y taliáceos), cefalocordados (anfioxos) y posiblemente grupos de especies primitivas ya extintas.<sup>5-7</sup> Sin embargo, aunque los primeros cordados surgieron en el Cámbrico, su desarrollo y adaptaciones más exitosas solo se lograron en el Ordovícico, período en el cual se desarrollaron los primeros vertebrados hace 510 m. a., quienes se caracterizaron por la presencia de –al menos durante alguna etapa del desarrollo embriológico– notocorda, hendiduras branquiales, posición dorsal del sistema nervioso, simetría bilateral, miómeros y cola post-anal;<sup>8</sup> además de la adquisición y diversificación de las CCN, las placodas sensitivas, la organización y segmentación del cerebro y el incremento en el número de genes que conforman el genoma.<sup>9,10</sup>

Estos primeros vertebrados conformaron el taxón de los craneados e incluye a todos los animales que tienen un cráneo, inicialmente cartilaginoso y fibroso, y luego óseo, que contiene el cerebro y tres tipos de órganos sensoriales (visión, olfato y audición) derivados ontogénicamente de placodas de tejido ectodérmico. A su vez, los craneados se subdividen en los agnatos que incluyen a las lampreas, los conodontos y teleodontos (dentro de los cuales se encuentran los ostracodermos) y que no cuentan con mandíbulas; y en los gnatostomados que incluyen a los tetrápodos (anfibios, reptiles y mamíferos) quienes poseen mandíbulas, dermoesqueleto y endoesqueleto, el cual inicialmente es cartilaginoso, pero que se puede mineralizar de varias maneras, bien por remplazo endocondral de una matriz de cartílago que se calcifica o bien por osificación intramembranosa.<sup>11</sup> De esta forma se ha podido determinar que los tejidos mineralizados y su sucesión evolutiva se pueden asociar al desarrollo del endoesqueleto (cartílago y hueso) y de los dientes (dentina, cemento y esmalte) a partir de las CCN.<sup>12,13</sup>



**Figura 1.** Cladograma que muestra la evolución de las características de los vertebrados. Adaptado de Trainor PA *et al.*<sup>17</sup>

Duque<sup>14</sup> resumió que el éxito evolutivo de los vertebrados se encuentra en las innovaciones surgidas por la presencia de las crestas neurales, las CCN y sus derivados, del desarrollo de los arcos, hendiduras y bolsas branquiales, del desarrollo de un endoesqueleto mineralizado y/o cartilaginoso que permite un aumento de la masa corporal sin perder resistencia, de la aparición de placodas neurogénicas que mediante interacciones histológicas y embrionarias desarrollaran órganos sensoriales pareados, y de la conformación de un cerebro segmentado que permitirá aumentar la masa encefálica para controlar nuevas funciones, siempre protegida por una caja craneana.

Por ello, la cabeza de los vertebrados desarrolló una serie de especializaciones craneales que incluyen el sistema nervioso central y periférico, el vicerocráneo (huesos de la cara y la mandíbula) y el neurocráneo (huesos del cráneo), la musculatura

y el tejido conectivo. Estas innovaciones morfo-funcionales les han permitido adaptarse de mejor manera a diferentes medios ambientes a través de la diversidad genética de las especies y su desarrollo particular, incluidas las CCN y sus derivados.<sup>10</sup> De hecho, Gans y Northcutt<sup>15</sup> indican que la presencia de las CCN y las placodas ectodérmicas son la base embriológica para la formación de nuevas estructuras específicas de los vertebrados que los facultan para un estilo de vida depredador.

Es así como una de las innovaciones más importantes de los vertebrados son las CCN, elementos clave en el desarrollo de estructuras “vitales” que le han permitido a cada especie adaptarse de mejor manera al medio ambiente. Estas células, que se diferencian en una zona entre la placa neural y la superficie del ectodermo, migrarán a diferentes partes del cuerpo y su interacción con el mesodermo permitirá la formación

de órganos considerados novedosos como el cráneo, el esqueleto branquial y los ganglios sensoriales. Varios estudios han demostrado que en diferentes organismos, las CCN inducen la formación de órganos específicos, regulados por grupos de genes igualmente específicos.<sup>16</sup> Shimeld y Holland<sup>10</sup> explicaron que la filogenia de los cordados inicia con un cordado agnato que comparte características como las CCN y sus derivados, las placodas y sus estructuras derivadas, elaboración y segmentación del cerebro (rombómeros), cartilago posiblemente mineralizado, esqueleto axial y craneal, y aumento en el número de genes del genoma. Posteriormente, en los cordados gnatostomados se desarrollarían los apéndices pareados, mandíbulas articuladas, sistema inmune adaptado al medio y especialización del esqueleto de acuerdo a las necesidades alimenticias y motoras (Figura 1).

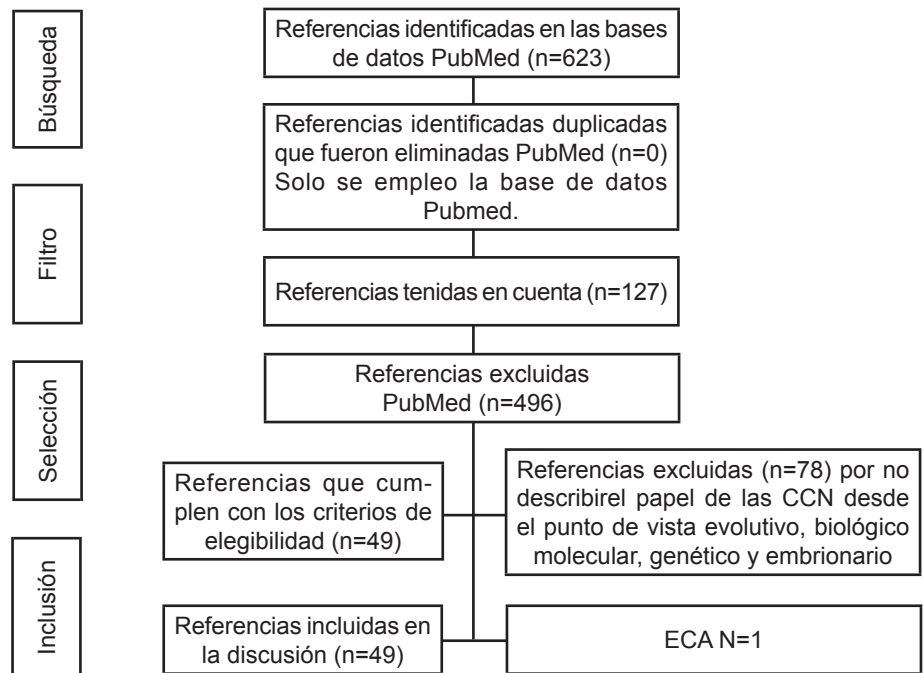


Figura 2. Diagrama de flujo de la búsqueda de referencias de acuerdo a la metodología PRISMA.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en PubMed a través del descriptor en salud “neural crest” combinado con las expresiones “neurulation, evolution, embryonic and fetal development, craniofacial development” a través de los conectores booleanos “AND” y “+”. Se tuvieron en cuenta artículos que describieran el desarrollo normal de la neurulación y el papel de las CCN desde el punto de vista evolutivo, biológico molecular, genético y embrionario. De esta forma, la discusión se centró en cinco aspectos: 1. Células de la cresta neural (contexto dentro del desarrollo embrionario, conceptualización y perspectiva histórica, y origen evolutivo); 2. Aspectos moleculares del control genético de las células de la cresta neural (Separación de las CCN del tubo neural (inducción, migración y diferenciación); y 3. Modelo del desarrollo cráneo-facial (arcos branquiales).

## RESULTADOS

De acuerdo a la metodología PRISMA se obtuvieron 623 artículos, de los cuales se excluyeron 574 por no describir el papel de

las CCN desde el punto de vista evolutivo, biológico molecular, genético y embrionario (Figura 2).

## DISCUSIÓN

### Contexto dentro del desarrollo embrionario

Una vez conformado el disco embrionario tri-laminar en la tercera semana de desarrollo mediante la diferenciación de los tres tejidos embrionarios (ectodermo, endodermo y mesodermo), en un proceso reconocido como gastrulación, ocurre la formación del tubo neural (primera neurulación) y la diferenciación del tejido de la cresta neural a partir del neuroectodermo, la diferenciación del mesodermo y el plegamiento del embrión en dos planos a lo largo del eje axial céfalo-caudal. En la superficie dorsal del ectodermo, en el extremo cefálico, se forma un engrosamiento que constituye la placa neural cuyos extremos se levantan y conforman las crestas neurales, de tal manera que al centro de ellas se genera una depresión en la línea media llamada surco

neural que posteriormente conformará el tubo neural una vez se unan ambas crestas (Figura 3).<sup>17,18</sup>

Cuando se conforman las crestas neurales, en sus extremos se diferencia una población de células que al migrar a diferentes partes del embrión originan estructuras especializadas y la mayor parte del tejido conectivo de la cabeza y la cara, las CCN.<sup>18,19</sup>

### Conceptualización y perspectiva histórica:

La cresta neural es una estructura transitoria de origen embrionario (ectodermo) la cual es considerada como una innovación de los vertebrados, aunque poblaciones homólogas de CCN han sido identificadas en anfibios. Consiste en un grupo de células que se localizan en la placa neural y que durante la neurulación forman el tubo neural en un proceso similar a la invaginación del endodermo durante la gastrulación. En una etapa posterior, las CCN migran a diferentes destinos ubicados en el mesodermo subyacente al tubo neural para contribuir con la formación de una serie de estructuras principalmente de la cabeza y la cara.<sup>20,21</sup>

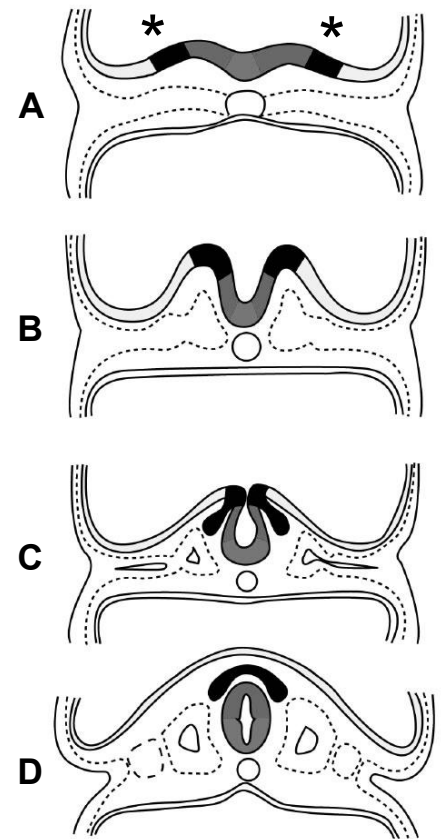
En 1868 el anatomista suizo Wilhelm His identificó una banda de células que se encontraban a manera de un sándwich entre el ectodermo embrionario y el tubo neural durante la etapa de neurulación en embriones de pollo. Esta banda de células fue llamada por His como *Zwischenstrang* o “cordón intermedio” y fueron descritas como una población de células que daría origen a los ganglios craneales y espinales. Sin embargo sería Arthur Milnes Marshall en 1879 quien denominaría a estas células como hoy en día se reconocen: células de la cresta neural. Aunque inicialmente este grupo de células fue asociado al origen de ganglios y nervios, fue Julia Platt en 1897, quien demostró tras sus estudios en embriones de peces, que estas células contribuyen en la formación de los cartílagos de la cabeza y de la dentina de los dientes; pero solo los estudios de Sven Horstadius 50 años después, demostraron que una gran cantidad de tejidos y estructuras se forman a partir de la migración de las CCN.<sup>17,22</sup> Inclusive, Brian Hall en 2000, propuso que la cresta neural se constituye en el cuarto tejido embrionario de los cordados craneados, en donde el ectodermo y el endodermo serían las capas primarias germinativas durante los primeros estadios del desarrollo y a partir de las interacciones entre estos dos tejidos se conformaría una capa secundaria germinativa reconocida como el mesodermo. Sin embargo, tras la interacción entre el ectodermo neural y el ectodermo epidérmico (probablemente con contribución del mesodermo vecino) se desarrollan las crestas neurales, las cuales pueden considerarse como una capa secundaria germinativa debido a su capacidad de generar diferentes tipos de células y múltiples tejidos y órganos. Dada la importancia que Hall le da a las crestas neurales, el mismo sugiere clasificar a los vertebrados con cresta neural como “*cristata*”.<sup>1,22</sup>

Históricamente en la literatura especializada (biología molecular, genética de los vertebrados, zoología y paleontología) se han manejado tres enunciados que son la base de la definición de las CCN. El primer enunciado indica que estas células han sido

ubicadas en los pliegues o crestas neurales en el límite entre la placa neural (neuroectodermo) y la epidermis (ectodermo no neural), sin embargo, no todas las CCN deben ser consideradas como células neurales, también hay células epidérmicas. Del mismo modo, existen células neurales que no necesariamente se han diferenciado en las crestas neurales. El segundo enunciado explica que las CCN no se quedan en el tubo neural, sino que algunas poblaciones de ellas migran antes del cierre del tubo a diferentes destinos predeterminados. No obstante, ha sido comprobado que esta migración no ocurre una sola vez, sino que se dan oleadas sucesivas de grupos de células en sentido axial iniciando con el mesencéfalo. Y, el tercer enunciado, pone en evidencia que las CCN una vez interactúan con el mesodermo de cada región se diferencia y constituye una gran diversidad de células (melanocitos, odontoblastos, células de Schwann), tejidos (cartílago, hueso, dentina) y estructuras (ganglios, nervios periféricos) que forman parte del desarrollo y regionalización cráneo-facial (Figura 4).<sup>23</sup>

Aunque se ha considerado que las CCN son una innovación exclusiva de los vertebrados, Shimeld y Holland<sup>10</sup> y Holland y Holland<sup>24</sup> argumentaron que esta afirmación resulta controversial ya que estudios en anfibios y ascidias (agnatos) han resultado positivos para estructuras homólogas, por lo que el potencial para la diferenciación de estas poblaciones de células ya se encontraba presente en un antecesor de los vertebrados. Estos investigadores proponen que las CCN se pudieron originar en el límite entre la epidermis y la placa neural de algún protocordado o cordado ancestro de los vertebrados, debido a la similitud de la regulación genética. Propiedades como la pluripotencialidad, delaminación y migración entre otras, si pudieron haber sido adquisiciones nuevas de los vertebrados.<sup>14,25</sup>

En general, las CCN son una población de células embrionarias, definidas por su origen en la región más dorsal del tubo neural, capacidad migratoria, pluripoten-



**Figura 3.** Neurulación. A. Conformación de la placa neural por diferenciación del ectodermo a neuroectodermo inducido por la notocorda; B. Proyección de las crestas neurales inducidas por las células de la cresta neural (\*) y conformación del surco neural; C. Fusión de las crestas neurales en la línea media para formar el tubo neural; D. Profundización del tubo neural en el mesodermo por debajo del ectodermo y migración dorso-lateral de las CCN. Adaptado de <http://teaching.thehumanbrain.info/neuroanatomie.php?kap=2>

cialidad y expresión y regulación por parte de genes específicos.<sup>10,15,26,27</sup> Constituyen un grupo de células que durante el desarrollo embrionario de los vertebrados migran desde el límite del neuroectodermo con el ectodermo restante en el dorso-lateral de los pliegues neurales a lo largo de casi todo el eje axial del tubo neural, en dirección a las paredes faríngeas en donde cambiarán de una organización epitelial a una mesenquimal. Estas estructuras y sus derivados, agallas o branquias, arcos branquiales, endoesqueleto mineralizado y

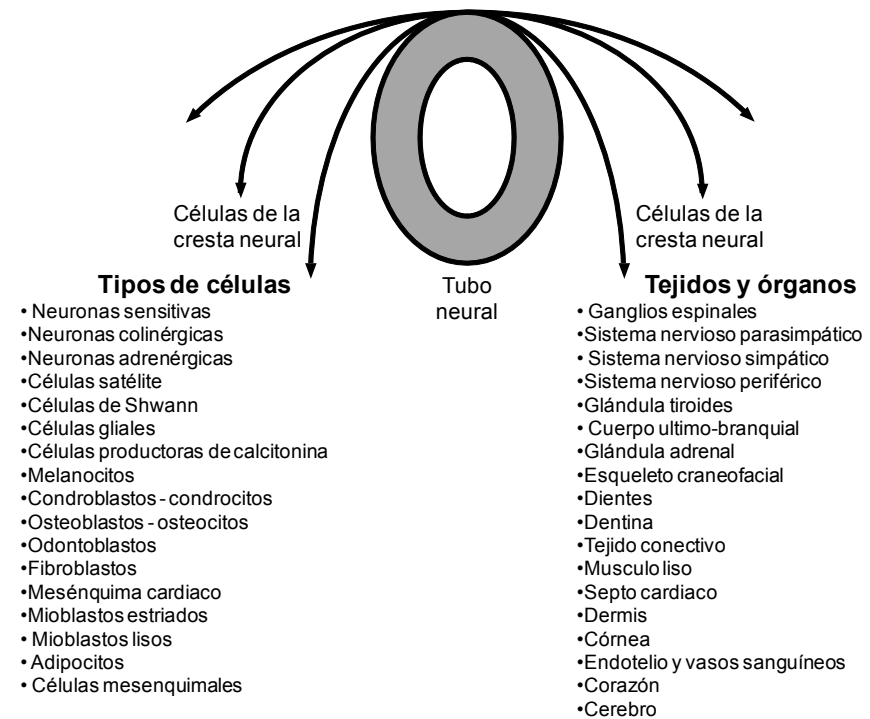
cartilaginoso, placodas neurogénicas, cerebro segmentado y órganos sensoriales entre otros, se constituyen en innovaciones de los vertebrados, íntimamente relacionadas con el cambio del sistema de alimentación suspensívora-filtradora a una predatora activa.<sup>14,28,29</sup>

Entonces, las CCN son un tipo de célula que se diferencia en las regiones laterales de los pliegues neurales durante el proceso de neurulación gracias a la expresión de señales moleculares específicas que regulan diferentes factores de transcripción, moléculas de adhesión celular y glicoproteínas de la matriz extracelular, todas ellas encargadas de estabilizar el epitelio que forma la cresta neural y de regular la delaminación y la iniciación de la migración de dichas células como característica única del epitelio neural. Cuando los pliegues neurales se fusionan para conformar el tubo neural, las CCN que residen en la línea media dorsal constituyen un neuroepitelio pseudoestratificado a través de poblaciones heterogéneas de células pluripotenciales y de células con información específica precursora, tanto de su destino una vez inicie la migración como de las estructuras que desarrollarán.<sup>30</sup>

**Origen evolutivo:**

El surgimiento de las CCN coincide con el surgimiento de los vertebrados, los cuales pertenecen al filo de los cordados junto con los proto-cordados, quienes a su vez se encuentran conformados por dos grupos, los cefalocordados (anfioxos) y los urocordados (ascidias). Estos tres grupos comparten un patrón corporal similar que incluye un sistema nervioso dorsal, notocorda y hendiduras branquiales, que les permiten ser diferenciados de los deutostomados invertebrados.<sup>31-33</sup>

Tal como se manifestó, evolutivamente, las CCN son propias de los vertebrados, pero no se debe excluir un antecesor biológico pre-cordado (cefalocordado o urocordado), o de uno no cordado del tipo deutostomado (hemi-cordado o equinodermo) en cuyo sistema nervioso se diferenciaron inicialmente crestas neurales. Evidencia reciente



**Figura 4.** Derivados de las células de la cresta neural. Adaptado de Trainor PA *et al* (17).

ha demostrado que en el anfioxo (agnato) y en la ascidia (urocordado) se expresan poblaciones de células diferenciadas de los bordes de la placa neural, homólogas a las CCN. De igual forma, investigaciones sobre las familias de genes, proteínas e inductores de la formación de las crestas neurales encontrados en anfioxos y ascidias sugieren que el potencial para desarrollar dichas crestas se encontraba desde los pre-vertebrados y que sólo los vertebrados desarrollaron la capacidad de migración y la pluripotencialidad.<sup>10,25,32-34</sup>

Por ejemplo, el tubo neural de los primeros vertebrados al igual que los protocordados, consiste en una estructura básica con un alto nivel de organización y conservación genética cuyo paso de una posición ventral a una dorsal parece ser controlada, en ambos grupos, por mecanismos genéticos similares, los genes SHH en la región ventral del tubo neural y los genes BMP en el ectodermo adyacente al tubo neural. Sin embargo, los proto-cordados no cuentan con un grupo celular específico

que se adapte perfectamente al significado tradicional de célula de la cresta neural. De hecho, aunque los cefalocordados, los urocordados y otros deutostomados como los equinodermos y hemi-cordados cuentan con un tubo neural dorso-ventral, estos no desarrollaron otros elementos derivados de dicha población de células neurales como neuronas, ganglios, melanocitos, cartílago y tejido óseo. Es por ello que diferentes autores indican que el surgimiento de la cresta neural es un acontecimiento específico de los vertebrados y que la diversidad morfológica sugiere cambios en el control del desarrollo, los cuales requieren a su vez cambios en la regulación y expresión de los genes implicados.<sup>10,29,32-34</sup>

**Aspectos moleculares del control genético de las células de la cresta neural**

La cabeza de los vertebrados se encuentra conformada histo-embriológicamente por dos tipos de mesénquima, el derivado directamente del mesodermo y el ectomesénquima derivado de las crestas neurales.<sup>35</sup>

Durante la neurulación, los derivados del ectodermo que recubren la notocorda se diferencian en el neuroectodermo e inician con la formación del sistema nervioso central a través del tubo neural; la notocorda subyacente expresa un factor de transcripción denominado Shh (*Sonic Hedgehog* o “erizo sónico”) y el ectodermo superficial que conformará la dermis expresa otro factor conocido como BMP (*Bone Morphogenetic Protein* o proteína morfogénica de hueso), ambos factores influyen en la dorsalización, alargamiento, plegamiento, cierre y formación del tubo neural, y en la inducción de las crestas neurales, todo ello regulado por las proteínas Noggin (nogina) y Cordin (cordina).<sup>17,35-40</sup> De igual forma miembros de las familias Snail-1 y Snail-2 (antiguo Slug) se comportan como marcadores del inicio del desarrollo ontogénico de la cresta neural (diferenciación de las células epitelio-mesénquimales a CCN), como ha sido evidenciado en embriones de pollo, ratón y peces.<sup>37</sup> Además, los factores BMP, que pertenecen a la superfamilia de los genes Tgf- $\beta$ , y los genes *foxd3*, promueven la formación (inducción) y regulación (delaminación) de la cresta neural y su contribución en el desarrollo de las estructuras craneofaciales, incluidas las mandíbulas (maxilar y mandíbula propiamente dicha).<sup>39,41</sup>

La formación de los pliegues neurales consiste en un proceso altamente especializado el cual es regulado por señales moleculares del tipo BMP, Wnt y Fgf. De esta forma *Bmp4* y *Bmp7* se expresan en el ectodermo y son los responsables del mantenimiento de los genes *Msx1*, *Msx2* y *Snail2* útiles en la especialización de la placa neural y las crestas neurales. Además BMPes requerido para la migración de las CCN hacia el primordio facial, el cual se desarrolla bajo la influencia de otros genes como *Fgf4* y *Shh*.<sup>42</sup> Otros factores que contribuyen con el origen y desarrollo de la cresta neural son AP2, *Id2*, *Id3*, *Snail/Slug* (*Snail1* y *Snail2*), *Sox9*, *Sox10* y *LSox5*.<sup>28,43,44</sup> Si se realiza una sinapsis de las rutas genéticas involucradas en el desarrollo de la cresta neural, primero se activan los factores

(BMP, Wnt, Notch, Fgf, RA) que inducen los cambios en el dorso del tubo neural y la delaminación (señales *Pax3*, *Msx*, *Zic*) del mesénquima en mesodermo y ectomesénquima, derivado de las CCN.<sup>33,45</sup>

Luego de responder a diversas señales, las CCN son inducidas mediante factores intrínsecos que a su vez le confieren las propiedades específicas a cada grupo de estas células. De esta forma, el control del ciclo celular del mesodermo y la subsecuente diferenciación y segregación de las CCN están a cargo de las señales *Myc* y AP-2; la adhesión celular, el ciclo de crecimiento y los cambios en el citoesqueleto, procesos que contribuyen con la transición del epitelio al mesénquima, son controlados por *Sox9* (*Snail1/2*, *LSox5*).<sup>16,44</sup>

#### **Separación de las CCN del tubo neural:**

La separación o delaminación de las CCN y su posterior migración representa una característica única del neuroectodermo, muy similar a otros procesos biológicos como la migración y diferenciación de las células del ectodermo que se invaginan para conformar el tubo neural o en procesos patológicos como la migración de células tumorales durante la metástasis. Para que las CCN se desprendan e inicien el proceso de migración, proteínas de adhesión célula-célula de los desmosomas y célula-membrana basal de los hemidesmosomas deben actuar de forma coordinada junto con componentes del citoesqueleto, proteínas de la matriz extracelular y factores de transcripción (TGF- $\beta$ 1 y TGF- $\beta$ 2). Por supuesto, este proceso morfogenético requiere del control genético de diferentes señales expresadas a lo largo del dorso del tubo neural, a la supresión en la región cefálica de BMP4 y al desarrollo de los somitas a través de la relación molecular entre el mesodermo intraembrionario paraxial y el neuroectodermo. Otros grupos de genes dependientes de la expresión inicial de BMP y asociados a la separación de las CCN del tubo neural son *Snail2* (regula la delaminación en la región cefálica tras promover factores que disocian las uniones estrechas entre células), *FoxD3* (esencial en

la especificación de células ectodérmicas como CCN), *Pax3* (media la comunicación entre el ectodermo tubo neural y el mesodermo de los somitas), *rhoB* (se une al complejo caderina-catenina separando las uniones célula-célula además de promover la locomoción celular tras la polimerización de actina y la unión de los microfilamentos a la membrana celular), *Cad6* (regula la pérdida de caderina N en la superficie de las células), *Msx1*, *Msx2*, y *Wnt 1* (BMP/Wnt inducen cambios en el complejo formado por caderina-catenina-membrana basal- y los filamentos de actina -citoesqueleto- a través de *rhoB*).<sup>38,46,47</sup>

Otro aspecto importante de resaltar es que durante la fase pre-migratoria las CCN presentan una marcada actividad mitótica, por tanto, la delaminación y posterior migración la hacen en la fase S del ciclo celular, ya que en esta fase se genera la posibilidad que la célula pueda moverse y por ende migrar. El proceso de transición de la fase G1 a S también es regulada por BMP.<sup>38</sup>

#### **Inducción:**

Durante la neurulación, el ectodermo embrionario se subdivide en el neuroectodermo y en el ectodermo epidérmico. En el límite entre ambos, en el borde de la placa neural, se diferencian las crestas neurales a partir de la expresión temprana de marcadores específicos que incluyen diferentes factores de la transcripción (*Snail1*, *Snail2*, AP2, *Foxd3*, PAX3, *Sox9* y *Zic5* entre otros). Estudios en modelos animales (anfibios-Xenopus-, peces -zebrafish-, pollos y ratones) sugieren que BMP, Wnt/FGF y *Snail/Slug* median las interacciones entre el ectodermo neural y el ectodermo epidérmico que dan origen a la cresta neural.<sup>22,38</sup>

De esta forma y una vez conformada estructuralmente, la cresta neural se puede regionalizar en tres dominios a partir de señales inductoras provenientes de la placa neural y del ectodermo superficial (Wnt, *Bmp4* y *Bmp7*): 1. Las CCN craneales o cefálicas asociadas a los romobómeros 1 y 2 que migran en sentido dorso-lateral

para producir el mesénquimacraneofacial del primer arco faríngeo que se diferencia en cartílago, hueso, neuronas craneales, células gliales, melanocitos y tejidos conectivos de origen mesenquimático de la cara (en esta región las células invaden los arcos y las bolsas faríngeas para dar origen a las células del timo, los odontoblastos, los huesos martillo y yunque del oído medio, los huesos de la cara y la mandíbula), asociadas al rombómero 4 que migran al segundo arco faríngeo y dan origen al hueso hioideo y el hueso estribo del oído medio, y asociadas al rombómero 6 y 7 que migran hacia el tercer arco faríngeo; 2. Las CCN del tronco asociadas a los somitas 6 en adelante migran en tres rutas, en sentido ventrolateral para formar los cartílagos de la columna vertebral, los ganglios raquídeos dorsales y la médula suprarrenal, en sentido ventral para formar los ganglios simpáticos, las células cromafines de la médula suprarrenal y los grupos de neuronas que rodean a la aorta, y en sentido dorsolateral para diferenciarse en los melanocitos que invaden la epidermis y los folículos pilosos; y 3. Las CCN vagas y sacras asociadas al romboencéfalo posterior que forman los ganglios parasimpáticos entéricos del intestino; y las CCN cardíacas, las cuales se diferencian en melanocitos, neuronas, cartílago, tejido conectivo del tercero, cuarto y sexto arcos faríngeos y el tabique tronco-conal del troncoarterioso.<sup>1</sup>

#### **Migración:**

Las CCN inician su migración una vez interactúan con señales entre las crestas neurales (Msx1, Pax1), el mesodermo adyacente (Fgf8) y el ectodermo epidérmico (Wnt, Bmp4 y Bmp7). Nichols describió que para poder iniciar con la migración, las células basales de la cresta neural se expanden y sus organelas se polarizan hacia la región basal del ectodermo epidérmico, pierden los contactos célula-célula, se separan de la membrana basal y finalmente adoptan un patrón morfológico de célula mesenquimatoso, de tal forma que la transición epitelio-mesénquima de las CCN induce la pérdida de uniones célula-célula tras la pérdida en las moléculas de adhesión como N-CAM,

caderina E y caderina N). Una vez delaminadas las células basales, las células apicales conforman una membrana basal nueva sobre el tubo neural.<sup>48</sup> De esta forma, las células desprendidas de la membrana basal establecen tres rutas migratorias: una ventral (células que rodean la notocorda y el tubo neural), una lateral (células por debajo del ectodermo) y una dorsal (células que constituyen las dos terceras partes caudales de cada somita). De acuerdo al desarrollo embrionario, en anfibios y aves, la migración ocurre cuando las crestas neurales se han cerrado completamente para formar el tubo neural y expresan Snail1 y Snail2, mientras que en los seres humanos, las células migran más temprano cuando el tubo neural aún no se ha cerrado.<sup>49</sup>

Por tanto, para que ocurra la migración, las CCN deben desprenderse del neuroectodermo, degradar matriz extracelular, reorganizar el citoesqueleto para favorecer la locomoción y establecer una ruta de migración hasta su sitio específico final, procesos celulares regulados inicialmente por TGF- $\beta$  y luego de manera tardía por Eph-B2, un grupo de factores de crecimiento y sus respectivos receptores que “marcan” la ruta migratoria para que las células modifiquen la matriz extracelular tras la secreción de activadores de plasminógeno y metaloproteinasas que favorecen la locomoción, además de promover la presencia de integrinas (impide desorientación de la ruta migratoria y en consecuencia apoptosis), fibronectina, trombospondina, laminina, tenascina, colágeno tipo IV y ácido hialurónico.<sup>21,22</sup> La migración de las células cesa cuando localmente, en el mesénquima, la matriz extracelular se remodela produciendo abundante condroitín sulfato y disminuyendo la cantidad de colágeno, lo que dificulta el paso físico de las células.<sup>49</sup>

De interés en esta revisión, las CCN craneales o cefálicas se desplazan en sentido ventral hasta los rombómeros 6 a través de tres rutas migratorias: 1. Las células de los rombómeros 1 y 2 migran hacia el primer arco faríngeo (arco mandibular) y forman la mandíbula, los huesos martillo

y yunque y los huesos de la cara a través del proceso frontonasal; 2. Las células de los rombómeros 4 migran hacia el segundo arco faríngeo (arco hioideo) y forman el cartílago hioideo y el hueso estribo; 3. Las células de los rombómeros 6 migran hacia los terceros y cuartos arcos faríngeos para formar el timo, la paratiroides y la tiroides.<sup>22</sup>

#### **Diferenciación:**

Uno de los aspectos más relevantes de las CCN es la capacidad que tienen para diferenciarse en diferentes tipos de células, es decir su pluripotencialidad. Aunque los mecanismos que regulan esta diferenciación no son del todo comprendidos, se ha podido encontrar una correspondencia entre la posición de las células a lo largo del eje longitudinal del tubo neural y las poblaciones de células diferenciadas; por ejemplo, las células de la región cefálica se van a diferenciar en los huesos y cartílagos de la cara.<sup>22</sup> Según Shimeld y Holland,<sup>10</sup> la evolución de las crestas neurales fue algo gradual e implicó dos oleadas sucesivas de poblaciones celulares, una primera pluripotencial de células mesenquimales que migran ventralmente y que van a formar cartílago, huesos y tejido conectivo del estroma de la tiroides y el timo; y otras que migran dorsalmente y que se diferencian en células gliales que posteriormente inervan las placodas neurogénicas. Ambas poblaciones de células y su potencial diferenciador, sus derivados, sus patrones de desarrollo y su susceptibilidad de ser influenciadas por ciertas estructuras regionales, delimitan el desarrollo del esquema corporal de los vertebrados.

Siguiendo con el desarrollo embrionario, a la cuarta semana de vida intrauterina, el tubo neural se divide en tres partes, en la parte anterior se forma el prosencéfalo, en el medio el mesencéfalo y la parte posterior el romboencéfalo (segmentado en siete u ocho pares de rombómeros). El romboencéfalo, desde punto de vista evolutivo, ha surgido como el segmento más posterior del tubo neural desde los primeros gnatostomados y es regulado por la expresión de factores de transcripción Hox,

Kreisler, Krox20, señales moleculares Eph y Ephrins, receptores de membrana RAR y RXR, y enzimas envueltas en la biosíntesis de ácido retinoico. De igual forma, factores clave como BMP, Fgf, Wnt y Shh, influyen en el romboencéfalo durante el plegamiento dorso-ventral del embrión.<sup>25,50</sup>

Cuando se cierra el tubo neural, las células del ectodermo que recubren del mesencéfalo hasta los rombómeros 7 y 8 continúan con su crecimiento y proliferación, se diferencian en un mesénquima derivado del ectodermo o ectomesénquima y organizan las crestas neurales (regulados por los genes AP2).<sup>28</sup> A la quinta semana de vida intrauterina, de lugares específicos migran células hacia los lados del embrión y ocupan sitios específicos en las paredes faríngeas por debajo de la epidermis mediante el control posicional de genes mensajeros conocidos de acuerdo al modelo clásico del desarrollo craneo-facial como Hox. Estos mensajeros sólo son expresados por las vesículas óticas y los rombómeros 3 y 5, de tal forma que se constituyen en los reguladores de las células neurales.<sup>17,26,29,31,51</sup>

Luego de la migración y de ubicarse en el que será el arco branquial mandibular, el ectomesénquima induce la diferenciación de las CCN trigeminales mediante el factor de crecimiento Fgf (factor de crecimiento de fibroblastos) en tres subpoblaciones, de las cuales las células pre-mandibulares y las células mandibulares cumplen un papel fundamental en el desarrollo de las mandíbulas. Las pre-mandibulares se diferenciarán en las células pre-ópticas y las células post-ópticas, en donde las pre-ópticas se distribuirán en la región perinasal y contribuirán con la formación de los procesos nasales laterales y mediales, y las post-ópticas desarrollarán el cartílago trabecular del neuro-cráneo que contribuirá igualmente con la formación de los procesos nasales. Las células mandibulares formarán el arco branquial mandibular que ulteriormente derivará los procesos maxilares y mandibulares. Las células hioideas formarán el arco branquial hioideo y otros derivados de la faringe, y las células cir-

cumfaríngeas formarán el tercero y cuarto arcos branquiales y sus derivados.<sup>35</sup>

Estudios actuales sugieren que además de los genes Hox, genes Wnt, Fgf y Tgf- $\beta$  pertenecientes a la superfamilia Shh—secretados por el mesodermo—regulan la migración de la CCN durante diferentes estadios del desarrollo de los arcos branquiales.<sup>45,52-54</sup>

Al igual que la familia de factores de transcripción Dlx, los cuales han permitido el desarrollo de las crestas neurales, las placodas y los arcos branquiales durante el desarrollo ontogénico y evolutivo de los vertebrados.<sup>51</sup> La expresión de este grupo de genes cumple un rol fundamental en el establecimiento de la identidad de los diferentes arcos branquiales y la identidad de los procesos maxilar y mandibular, derivados del primer arco branquial.<sup>56</sup> De igual manera estos genes han sido implicados en el desarrollo de los dientes.<sup>55</sup>

De esta forma CCN trigeminales de la cresta neural del mesencéfalo caudal y de los tres primeros rombómeros constituirán el arco branquial mandibular, las CCN de la parte posterior del rombómero dos, el rombómero cuatro y la parte anterior del rombómero cinco constituirán el arco branquial hioideo, y los demás arcos (III y IV) serán constituidos por las CCN de los rombómeros cinco, seis y siete.<sup>57-60</sup>

Las CCN migran desde el tubo neural para contribuir con el desarrollo de estructuras propias de los cordados vertebrados como el mesénquima de los arcos branquiales y sus derivados (mandíbulas), ganglios espinales y nervios craneales, células de Schwann, partes de las meninges (piamadre y aracnoides), células cromafines de la médula adrenal, células pigmentarias del cuerpo (melanocitos—excepto los de la retina y sistema nervioso—), varios tipos de células productoras de hormonas, odontoblastos (que posteriormente secretaran la dentina y el esmalte), buena parte del hueso, cartílago y tejidos conectivos de las estructuras craneofaciales, dermatocráneo, cápsulas sensoriales, dermis facial, arma-

dura cefálica y derivados, y células de las almohadillas conotronics cardíacas.<sup>1,15</sup>

Sin embargo, tal como lo manifiesta Duque,<sup>14</sup> se debe tener en cuenta que el desarrollo de una estructura no depende únicamente de la información que llevan consigo las CCN durante su migración. El ectodermo, el endodermo, el mesodermo, la notocorda y sus derivados, aportan información importante cuya interacción y sus relaciones moleculares dadas por los segmentos faríngeos o braquiómeros (unión de las células neurales post-migratorias y el mesodermo cefálico) permiten el correcto desarrollo de una estructura en particular.

### **Modelo de desarrollo craneo-facial**

En los vertebrados la mayoría de componentes de la cabeza (neurocráneo y viscerocráneo) son derivados de la cresta neural, incluyendo tejidos mesenquimales como el tejido conectivo, el tejido muscular y el tejido óseo, diferenciados a partir de células del ectodermo, por lo que en conjunto estos tejidos derivados son denominados durante el desarrollo embrionario como ectomesénquima.<sup>22</sup>

El desarrollo morfo-funcional craneo-facial de los vertebrados se caracteriza por el acontecimiento de procesos organizados de manera jerárquica dentro de los cuales la comunicación intercelular, las relaciones topográficas entre los tejidos conectivos, las CCN y la mediación de factores epigenéticos específicos cumplen un papel fundamental en cada etapa embrionaria.

Es por ello que los estudios de embriología comparada y los cambios que suceden en el desarrollo embrionario—de la mano con los estudios de biología molecular—han permitido identificar qué genes participan en la expresión y regulación de dichos cambios. De esta forma, los estudios comparativos se constituyen en el punto de partida para guiar la filogenia de los vertebrados con base al desarrollo y evolución de los tejidos mineralizados (cartílago, tejido óseo y dientes).<sup>35</sup>



El concepto clásico de la diversidad y especialización regional del desarrollo craneo-facial de los vertebrados implica los derivados de las CCN tras su interacción regional con el tejido mesenquimatoso. Estudios moleculares en embriones de ratones, aves y peces le han conferido soporte a la teoría de mayor aceptación en la actualidad, reconocida como “flexibilidad de las CCN y la regulación independiente de los genes”, la cual pretende constituirse en el modelo científico que describa el desarrollo craneo-facial en el cual las CCN responden y se adaptan al ambiente en el cual emigran, de tal forma que “modelan” su identidad para configurar en el mesodermo craneal un tejido o una estructura específica. No obstante, el destino de las células una vez migran desde la cresta neural puede encontrarse pre-programado genéticamente.<sup>17</sup>

El desarrollo de la cabeza y la cara implican una serie de modificaciones sucedáneas en las diferentes especies de vertebrados durante la evolución, no solo desde el punto de vista morfológico, sino también en la expresión de los genes que regulan principalmente la diferenciación, especificidad, migración e interacción con los tejidos mesenquimales de las CCN. Un grupo de esos genes conforma la familia Hox, la cual dirige la conformación histológica del tubo neural, de la cresta neural y de las placodas en los vertebrados. De hecho, estudios llevados a cabo en agnatos demostraron que estructuras homólogas se formaron en los cefalocordados y en los urocordados antes que las CCN contaran con su capacidad migratoria.<sup>32,61</sup>

Una de las estructuras craneo-faciales característica de los vertebrados y que se desarrolla partir de la habilidad migratoria de las CCN fue la mandíbula, acontecimiento fundamental en la evolución que condujo a la transición de un tipo de alimentación filtradora sésil a una depredadora activa.<sup>15,17</sup> La mandíbula evoluciona a partir del primer arco branquial de los vertebrados primitivos, para lo cual se requirió de la participación de genes como Msx, Fgf y Bmp<sup>62</sup> y de la supresión de los genes Hox y Dlx<sup>61</sup> cuya

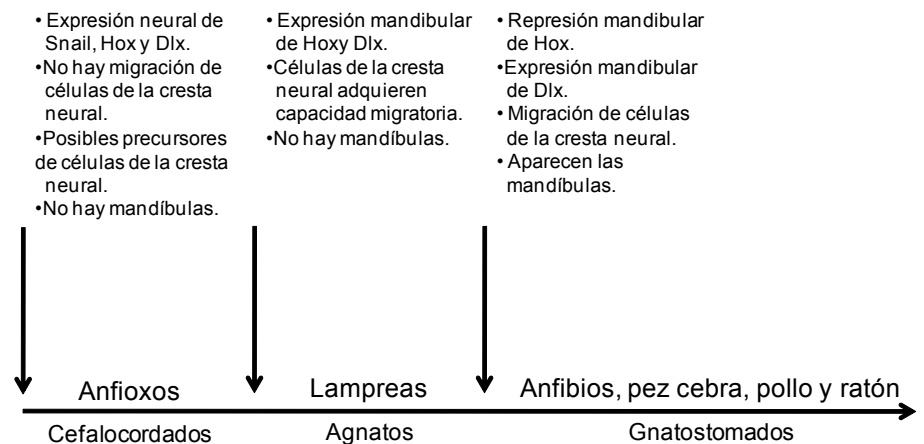


Figura 5. Origen de las CCN durante la evolución de los vertebrados. Adaptado de Trainor PA *et al.*<sup>17</sup>

expresión ocurre en los agnatos (Figura 5). De esta forma la diferenciación de cada uno de los elementos que conforman la cabeza y la cara de los vertebrados dependen de la expresión y supresión (sus señales moleculares) de diferentes familias de genes y de la interacción de las CCN con el tejido conectivo. No obstante, dado el avance técnico y metodológico de la morfología comparada a través del desarrollo de la embriología comparada, es plausible pensar que las secuencias evolutivas pueden ser deducidas por el análisis de las secuencias del desarrollo embrionario, por lo que resulta fundamental destacar lo manifestado por Duque (14), ya que en la actualidad la investigación está dirigida a demostrar que no solo las CCN juegan un papel preponderante en el desarrollo craneo-facial de los vertebrados, sino también en el de las placodas y del ectodermo adyacente al tubo neural en su extremo más cefálico.<sup>63</sup>

**Arcos branquiales:**

Finalmente, para comprender el desarrollo evolutivo de la cabeza y de la cara de los vertebrados, es necesario conocer la composición y formación del sistema de arcos faríngeos o branquiales. Desde el punto de vista embrionario, el estomodeo o boca primitiva se encuentra delimitada en la parte superior por la placa neural, en la parte inferior por la placa cardíaca en desarrollo

y lateralmente por el primer par de arcos branquiales. Además, se encuentra separado del intestino primitivo por la membrana bucofaríngea. Así, los arcos branquiales se constituyen en la pared faríngea –alrededor del intestino primitivo– a expensas de un engrosamiento del mesodermo de la placa lateral y de las CCN. Consisten básicamente en seis engrosamientos cilíndricos (en los seres humanos el quinto es transitorio y el cuarto y el sexto de fusionan) los cuales se extienden desde la pared lateral de la faringe hacia la línea media próximo a su par contra-lateral. Los arcos se encuentran separados entre sí, externamente por las hendiduras branquiales del ectodermo e internamente por las bolsas faríngeas del endodermo. En los vertebrados, cada arco branquial tiene una estructura similar.<sup>15,18,64</sup>

Kardong describió como los antecesores de los vertebrados (proto-cordados) contaban con un sistema alimentario filtrador que consistía en una cesta braquial de tejido conectivo fibroso derivada del mesodermo y que se constituyó en el antecesor filogenético del sistema braquial de los vertebrados.<sup>8</sup> Ya en los cordados gnatostomados, se desarrolló un sistema alimentario articulado mucho más complejo originado a partir de la presencia y desarrollo de las CCN, las cuales migran desde el tubo neural hasta las paredes faríngeas respectivas para

contribuir con el desarrollo de los arcos branquiales. Es importante resaltar que entre el ectodermo y el endodermo branquial existe tejido mesodérmico mesenquimal que resulta invadido por CCN y que a su vez se constituye en el mayor componente del mesodermo de los arcos.<sup>14</sup>

Cada arco branquial se encuentra separado del subsiguiente en el exterior por las hendiduras branquiales (invaginaciones del ectodermo) y en su interior por las bolsas faríngeas (evaginaciones del endodermo intestino primitivo) que se confrontan entre sí para conformar las membranas branquiales. Todas estas estructuras—arcos, bolsas, hendiduras y membranas— conforman el aparato branquial. En los peces los arcos branquiales sostienen a las agallas o branquias (de allí su nombre filogenético) respiratorias las cuales consisten en unas ranuras producto de la comunicación de las hendiduras y las bolsas. En los amniotas, las bolsas faríngeas nunca se comunican con las hendiduras branquiales, a excepción de la primera que constituye el conducto auditivo externo.<sup>14</sup>

De igual forma, cada arco branquial se encuentra constituido por un arco aórtico, un componente muscular, un nervio y un bastón cartilaginoso, los cuales reciben contribuciones endodérmicas, mesodérmicas, ectodérmicas y de las crestas neurales para contribuir con la histogénesis de huesos, cartílagos y tejido conectivo.<sup>31,51,65-67</sup> Cada bastón de cartilago se encuentra constituido por cinco elementos articulados, los cuales fueron descritos por Kardong<sup>8</sup> en orden dorso-ventral: faringo-branquial, epi-branquial, cerato-branquial, hipobranquial y basi-branquial. Para el caso de los arcos branquiales, estos se numeran en sentido cefalo-caudal. El primer arco, en los gnatostomados, se denomina mandibular, el segundo arco hiomandibular y los subsiguientes de forma numérica. Cabe recordar que estos tres grupos de arcos se encuentran en relación directa con las tres sub-poblaciones de CCN; de esta forma, las CCN trigeminales (zona pre-ótica) se relacionan con el arco mandibular y

forman la parte caudal del mesencéfalo y la parte cefálica del rombocéfalo, las CCN hioideas (zona del rombómero 3) colonizan el arco hiomandibular, y la tercera sub-población de las CCN (zonas de los rombómeros 6 y 7) migran hacia los arcos branquiales más caudales.<sup>13,35</sup> Moore y Persaud describen un arco branquial (en el caso de los seres humanos arco faríngeo) como un núcleo de mesénquima proveniente de las CCN cubierto por ectodermo (superficial), rodeado por endodermo (interno) y constituido por un arco aórtico, un cilindro cartilaginoso, un componente muscular y un nervio (Figura 6).<sup>3</sup>

### CONCLUSIÓN

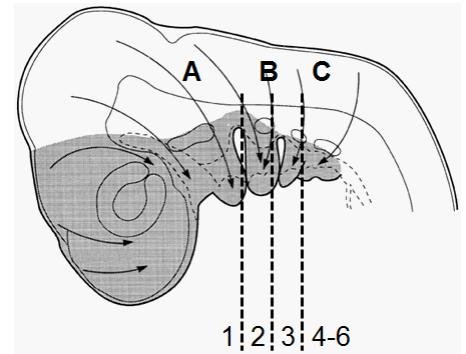
Tal como se ha descrito, la cresta neural se ha considerado como el cuarto tejido embrionario, que derivado del ectodermo, se constituye en un éxito de la adaptación evolutiva de los vertebrados, lo que ha permitido el desarrollo—a partir de la CCN—de una serie de estructuras cráneo-faciales que les permitieron pasar de un estilo de vida suspensiva-filtradora a una predadora activa mucho más eficiente.

### AGRADECIMIENTOS

Esta revisión sistemática de la literatura fue desarrollada en el marco del proyecto de investigación “Atlas histológico del desarrollo embrionario—estadios de Witschi—de la rata albina Wistar (*Rattus norvegicus*)”, el cual fue financiado a través de la Convocatoria Interna de Investigaciones Capital Semilla 2014-2015 de la Pontificia Universidad Javeriana (Cali, Colombia).

### REFERENCIAS

1. Gilbert SF. Biología del desarrollo. Séptima edición. Editorial Médica Panamericana: Buenos Aires; 2006.
2. Sadler TW. Embriología médica de Langman. Décimosegunda edición. WoltersKluwer: Barcelona; 2012.
3. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Embriología clínica. Novena edición. Elsevier Saunders: Barcelona; 2013.



**Figura 6.** Migración de las CCN. A. Primera sub-población de CCN (trigeminales) migran al primer –1– arco faríngeo; B. Segunda sub-población de CCN (hioideas) migran al segundo –2– arco faríngeo; C. Tercera sub-población de CCN (zonas de los rombómeros 6 y 7) migran al cuarto-sexto –4-6– arco faríngeo. Adaptado de Sadler (2).

4. Rychel AL, Smith SE, Shimamoto HT, Swalla BJ. Evolution and development of the chordates: collagen and pharyngeal cartilage. *Mol Biol Evol.* 2006; 23(3):541-9.
5. Cameron CB, Garey JR, Swalla BJ. Evolution of the chordate body plan: New insights from phylogenetic analyses of deuterostome phyla. *PNAS.* 2000; 97(9):4469-74.
6. Gerhart J, Lowe C, Kirschner M. Hemichordates and the origin of chordates. *Curr Opin Genet Dev* 2005, 15(4):461-7.
7. Winchel CJ, Sullivam J, Cameron CB, Swalla BJ, Mallatt. Evaluating hypotheses of deuterostome phylogeny and Chordate Evolution with new LSU and SSU ribosomal DNA data. *Mol Biol Evol.* 2002; 19(5):762-76.
8. Kardong KV. Vertebrates: comparative anatomy, function and evolution. Sixth edition. Mc. Graw Hill: New York; 2012.
9. Forey PL, Janvier P. Agnathans and the origin of jawed vertebrates. *Nature.* 1993; 361:129-34.
10. Shimeld SM, Holland PWH. Vertebrate innovations. *PNAS.* 2000; 97(9):4449-52.
11. Durand JF. Major African contributions to Palaeozoic and Mesozoic vertebrate palaeontology. *J Afr Earth Sci.* 2005; 43:53-82.
12. Smith MM, Hall BK. Development

- and evolutionary origins of vertebrate skeletogenic and odontogenic tissues. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1990; 65(3):277-373.
13. Donoghue PCJ, Samsom IJ. Origin and early evolution of vertebrate skeletonization. *Microsc Res Tech*. 2000; 59:352-72.
  14. Duque JF. Crestas neurales, placodas y arcos branquiales: una revisión evolutiva y embriológica de datos básicos y recientes. *Rev Acad Colomb Cienc*. 2003; 27(103): 291-307.
  15. Gans C, Northcutt RG. Neural crest and the origin of vertebrates: a new head. *Science* 1983; 220:268-74.
  16. Hall BK. Evolutionary Origins of the Neural Crest and Neural Crest Cells. *Evol Biol*. 2008; 35:248-66.
  17. Trainor PA, Melton KR, Manzanares M. Origins and plasticity of neural crest cells and their roles in jaw and craniofacial evolution. *Int J Dev Biol*. 2003; 47:541-53.
  18. Nanci A. *Ten Cate's oral histology*. Eighth edition. Elsevier Mosby. St. Louis; 2013.
  19. Green SA, Simoes-Costa M, Bronner ME. Evolution of vertebrates as viewed from the crest. *Nature*. 2015; 520(7548):474-82.
  20. Technau U, Scholz CB. Origin and evolution of endoderm and mesoderm. *Int J Dev Biol*. 2003; 47:531-39.
  21. Sauka-Spengler T, Meulemans D, Jones M, Bronner-Fraser M. Ancient Evolutionary Origin of the neural crest gene regulatory network. *Dev Cell*. 2007; 13:405-20.
  22. Lang D, Brown CB, Epstein JA. Neural crest formation and craniofacial development. In: *Inborn errors of development: The molecular basis of clinical disorders of morphogenesis*. Epstein ChJ, Erikson RP, Wynshaw-Boris A, Editors. Oxford University Press: New York; 2004. p. 67-74.
  23. Graveson AC. Contributions to the Development of the Vertebrate Head. *Am Zool*. 1993; 33(4):424-33.
  24. Holland LZ, Holland ND. Evolution of Neural Crest and Placodes: Amphioxus as a Model for the Ancestral Vertebrate? *J Anat*. 2001; 199(1-2):85-98.
  25. Dupin E, Le Douarin NM. The neural crest, a multifaceted structure of the vertebrates. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2014; 102(3):187-209.
  26. Hunt P, Ferretti P, Krumlauf R, Thorogood. Restoration of normal hox code and branquial arch morphogenesis after extensive deletion of hindbrain neural crest. *Dev Biol*. 1995; 168:584-97.
  27. Meulemans D, Bronner-Fraser M. Gene-regulatory interactions in neural crest evolution and development. *Dev Cell*. 2004; 7:291-9.
  28. Baker CV, Bronner-Fraser M. The origins of the neural crest. Part I: Embryonic induction. *Mech Dev*. 1997; 69(1-2):3-11.
  29. Santagati F, Minoux M, Ren S-Y, Rijli FM. Temporal requirement of Hoxa2 in cranial neural crest skeletal Morphogenesis. *Development*. 2005; 132: 4927-36.
  30. Muñoz WA, Trainor PA. Neural crest cell evolution: how and when did a neural crest cell become a neural crest cell. *Curr Top Dev Biol*. 2015; 111:3-26.
  31. Trainor PA, Tan SS, Tam PP. Cranial Paraxial Mesoder: regionalisation of cell fate and impact on craniofacial development in mouse embryos. *Development*. 1994; 120(9):2397-408.
  32. McCauley DW, Bronner-Fraser M. Neural crest contributions to the lamprey head. *Development*. 2003; 130:2317-27.
  33. Sauka-Spengler T, Bronner-Fraser M. Development and evolution of the migratory neural crest: a gene regulatory perspective. *Curr Opin Genet Dev*. 2006; 16:360-6.
  34. Meulemans D, Bronner-Fraser M. Amphioxus and lamprey AP-2 genes: implications for neural crest evolution and migration patterns. *Development*. 2002; 129:4953-4962.
  35. Kuratani S. Cephalic neural crest cells and the evolution of craniofacial structures in vertebrates: morphological and embryological significance of the premandibular-mandibular boundary. *Zoology*. 2005; 108:13-25.
  36. Sarkar L, Cobourne M, Naylor S, Smalley M, Dale T, Sharpe PT. Wnt/Shh interactions regulate ectodermal boundary formation during mammalian tooth development. *PNAS*. 2000; 97(9):4520-4.
  37. Barembaum M, Bronner-Fraser M. Early steps in neural crest specification. *Semin Cell Dev Biol*. 2005; 16:642-6.
  38. Kalchauer Ch, Burstyn-Cohen T. Early stages of neural crest ontogeny: formation and regulation of cell delamination. *Int J Dev Biol*. 2005; 49:105-16.
  39. Raible DW, Ragland JW. Reiterated Wnt and BMP signals in neural crest development. *Semin Cell Dev Biol*. 2005; 16:673-82.
  40. Marcucio RS, Cordero DR, Hu D, Helms JA. Molecular interactions coordinating the development of the forebrain and face. *Dev Biol*. 2005; 284:48-61.
  41. Lister JA, Cooper C, Nguyen K, Modrell M, Grant K, Raible DW. Zebrafish Foxd3 is required for development of a subset of neural crest derivatives. *Dev Biol*. 2006; 290:92-104.
  42. Nie X, Luukko K, Kettunen P. BMP signalling in craniofacial development. *Int J Dev Biol*. 2006; 50:511-21.
  43. Huang X, Saint-Jeannet JP. Induction of the neural crest and the opportunities of life on the edge. *Dev Biol*. 2004; 275: 1-11.
  44. Morales AV, Barbas JA, Nieto MA. How to become neural crest: From segregation to delamination. *Semin Cell Dev Biol*. 2005; 16:655-662.
  45. Bhatt S, Diaz R, Trainor PA. Signals and switches in Mammalian neural crest cell differentiation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013; 5(2):a008326.
  46. Jones NC, Trainor PA. Role of Morphogens in Neural Crest Cell Determination. *J Neurobiol*. 2005; 64(4):388-404.
  47. Monsoro-Burq AH. PAX transcription factors in neural crest development. *Semin Cell Dev Biol*. 2015; S1084-9521(15):175-5.
  48. Nichols DH. Ultrastructure of neural crest formation in the midbrain/rostral hindbrain and preotic hindbrain regions of the mouse embryo. *Am J Anat*. 1987; 179(2):143-154.
  49. Weston JA. Sequential Segregation and Fate of Developmentally Restricted Intermediate Cell Populations in the Neural Crest Lineage. *Curr Top Dev Biol*. 1991; 25:133-153.
  50. Wang Ch-Ch. Development of the rhombencephalon: molecular evolution and genetic regulation. *Neuroembryol*

- Aging. 2004; 3:78-91.
51. Graham A. The Development and Evolution of the Pharyngeal Arches. *J Anat.* 2001; 199: 133-141.
  52. Trainor PA, Krumlauf R. Hox genes, neural crest cells and branchial arch patterning. *Curr Top Dev Biol.* 2001; 13: 698-705.
  53. Trokovic N, Trokovic R, Partanen J. Fibroblast growth factor signalling and regional specification of the pharyngeal ectoderm. *Int J Dev Biol.* 2005; 49:797-805.
  54. Graham A, Richardson J. Developmental and evolutionary origins of the pharyngeal apparatus. *Evodevo.* 2012;3(1):24.
  55. Neidert AH, Virupannavar V, Hooker GW, Langeland JA. Lamprey Dlx genes and early vertebrate evolution. *PNAS.* 2001; 98(4):1665-70.
  56. Cobourne MT, Sharpe PT. Tooth and jaw: molecular mechanisms of patterning in the first branchial arch. *Arch Oral Biol.* 2003; 48:1-14.
  57. Lumsden A, Sprawson N, Graham A. Segmental origin and migration of neural crest cells in the hindbrain region of the chick embryo. *Development.* 1991; 113: 1281-91.
  58. Sechrist J, Serbedzija GN, Scherson T, Fraser SE, Bronner-Fraser M. Segmental migration of the hindbrain neural crest does not arise from its segmental generation. *Development.* 1993; 118:691-703.
  59. Kontges G, Lumsden A. Rhombencephalic neural crest segmentation is preserved throughout craniofacial ontogeny. *Development.* 1996; 122:3229-42.
  60. Couly G, Creuzet S, Bennaceur S, Vincent C, Le Douarin NM. Interactions between Hox-negative cephalic neural crest cells and the foregut endoderm in patterning the facial skeleton in the vertebrate head. *Development.* 2002; 129:1061-73.
  61. Manzanares M, Wada H, Itasaki N, Trainor PA, Krumlauf R, Holland PW. Conservation and elaboration of Hox gene regulation during evolution of the vertebrate head. *Nature.* 2000; 408:854-7.
  62. Alappati S, Zhang ZY, Chen YP. Msx homeobox gene family and craniofacial development. *Cell Res.* 2003; 13(6):429-42.
  63. Diogo R, Kelly RG, Christiaen L, Levine M, Ziermann JM, Molnar JL, *et al.* A new heart for a new head in vertebrate cardiopharyngeal evolution. *Nature.* 2015; 520(7548):466-73.
  64. Frisdal A, Trainor PA. Development and evolution of the pharyngeal apparatus. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2014; 3(6):403-18.
  65. Shigetani Y. Heterotopic shift of epithelial-mesenchymal interactions in vertebrate jaw evolution. *Science.* 2002; 296 (5571): 1316-9.
  66. Couly G, Grapin-Botton A, Coltey P, Ruhin B, Le Douarin NM. Determination of the identity of the derivatives of the cephalic neural crest: incompatibility between Hox gene expression and lower jaw development. *Development.* 1998; 125(17):3445-59.
  67. Cobourne MT. Construction for the Modern Head: current concepts in craniofacial development. *J Orthod.* 2000; 27:307-14.

Citar este artículo de la siguiente forma de acuerdo a las Normas Vancouver:

Pachajoa H, Moreno F. Células de la cresta neural: Evolución, bases embrionarias y desarrollo cráneo-facial. Revisión sistemática de la literatura. *Rev. estomatol.* 2015; 23(2):45-56.