

Miogénesis craneofacial y cardíaca: una revisión de mecanismos moleculares y celulares paralelos*

Hearth and craniofacial myogenesis: a review of molecular and Cellular mechanisms parallel

Nancy Esperanza Castro Guevara ¹

ABSTRACT

Craneofacial muscles exert crucial roles in our lives. The study of complex interaction between tissues needed to build functional and structural diversity is the core of current research. These muscles begin their development within a mesenchymal population bounded by the brain, pharyngeal endoderm, ectoderm and a population of neural crest cells. The aim of this paper is to present a review of new studies on the origin and composition of skeletal muscle, and describe the different molecular and cellular regulatory mechanisms that allow a better understanding of some aspects such as the differences between the specification of these muscles and the ones operating in the trunk, and the presence of a genetic program common in craniofacial morphogenesis and cardiac muscles. The following databases were consulted: Medline, Pubmed, Ovid, Google scholar and Science Direct. Articles selected were those whose information is focused on recent findings that largely corroborate the hypothesis proposed by different authors who suggested that the pharyngeal mesoderm gives rise not only to brachiomeric muscle but also to part of the heart.

Keywords Skeletal muscle, craneofacial development, Tbx1, Heart development

RESUMEN

Los músculos craneofaciales ejercen funciones importantes en nuestra vida. El estudio de las interacciones complejas entre los tejidos, necesarios para formar su diversidad funcional y estructural es el núcleo de actuales investigaciones. Estos músculos inician su desarrollo dentro de una población mesenquimal limitada por el cerebro, endodermo faríngeo, una superficie de ectodermo y células de la cresta neural. El objetivo de este artículo es presentar una revisión de nuevos estudios sobre origen y composición del Músculo esquelético. Así mismo, describir los diferentes mecanismos regulatorios moleculares y celulares, que permiten un mejor entendimiento de algunos aspectos. Aspectos que tienen que ver con las diferencias existentes entre la especificación de estos músculos y la que opera en los músculos del tronco. Así como la presencia de un programa genético común en la morfogénesis de los músculos craneofaciales y cardíacos. La consulta se llevó a cabo en las bases de datos: Medline, Pubmed, Ovid, Google académico, Science Direct. Allí se seleccionaron artículos cuya información se focaliza en recientes hallazgos que corroboran en gran medida la hipótesis planteada por diferentes autores; de que el mesodermo faríngeo da lugar no solo a los músculos braquioméricos sino también a una parte del corazón.

Palabras clave Músculo esquelético, Desarrollo craneofacial, Desarrollo cardíaco, Tbx1.

* Este artículo recopila la revisión de tema realizada en seminarios de crecimiento y desarrollo III. Maestría en Odontología, Universidad Nacional de Colombia.

¹ Odontóloga, Pontificia Universidad Javeriana. Especialista en ortodoncia Universidad Nacional de Colombia. Estudiante de Maestría en Odontología, Universidad Nacional de Colombia. Dirección de correspondencia: Carrera 30 # 45-03, Universidad Nacional de Colombia. Instituto de Genética oficina 213. Bogotá, Colombia. Teléfono 3165000 ext 11615. Correo electrónico: necastrog@unal.edu.co.

INTRODUCCIÓN

Son 60 músculos esqueléticos los que controlan funciones como ingesta de alimentos, respiración, expresión facial y movimientos oculares en la cabeza de los vertebrados. La morfogénesis de estos músculos se realiza de manera coordinada con otros tejidos craneofaciales y el interés en su estudio se ha incrementado en los últimos años (1). Numerosos medios de identificación celular que utilizan genes marcadores, sondas fluorescentes y otras técnicas de marcación mejoran la capacidad para mapear el destino celular (2-6). La utilización de técnicas para alterar la expresión génica como la inactivación o alteración de esta expresión (knock-out, knock-in), permite el estudio de la función de un único gen en tejidos específicos (7). Sin embargo lo que se conoce de la morfogénesis de los músculos craneofaciales es poco comparado con la riqueza de conocimiento sobre factores de transcripción y moléculas de señalización que conducen la miogénesis en el tronco.

La organización básica de los músculos craneofaciales ha sido conservada durante la evolución, presentando gran diversidad de estructuras Músculoesqueléticas entre los vertebrados. Aunque el bauplan establecido durante la emergencia de los gnatostomos se ha mantenido en gran parte, también han surgido especializaciones que han permitido una amplia gama de adaptaciones craneofaciales (8).

Recientes publicaciones han demostrado que los músculos de la cabeza adoptan estrategias moleculares originales para su diferenciación. Por ejemplo, la evidencia genética ha mostrado que la población de células progenitoras que da origen a estos músculos, comparte un programa genético común con una población de células mesodérmicas adyacentes a la faringe que contribuyen al miocardio en los polos del tubo cardíaco, esta población de células progenitoras es denominada segundo campo cardíaco (9-13).

Estos hallazgos evidencian la naturaleza visceral de los músculos braquioméricos, los cuales difieren de todos los demás músculos esqueléticos en el embrión derivados del mesoderma paraxial somítico (MPS) (tronco, extremidades, músculos ventrales de la faringe y lengua) o del mesoderma precordial (MP) (músculos oculares). Así mismo, la regulación de los genes que codifican los factores de determinación miogénica en los músculos de la cabeza es diferente a la de aquellos que codifican los de tronco y extremidades. La primera prueba de ello fue la demostración de que la pérdida genética de factores de transcripción miogénica en ratones afecta diferencialmente músculos de cabeza y tronco (10,14,15).

Para la mejor comprensión de estas diferencias se revisó por separado los aspectos embriológicos y de regulación molecular de los músculos esqueléticos del cuerpo y craneofaciales, que se describen a continuación:

Embriología y regulación molecular

MÚSCULOS ESQUELÉTICOS DERIVADOS DEL MPS

Hacia la tercera semana del desarrollo humano sucede la aparición de la línea primitiva y el proceso de gastrulación, en el cual el disco germinativo bilaminar es convertido en tres capas germinativas del embrión. Células de la superficie del epiblasto migran a través de la línea primitiva dentro del espacio situado entre el epiblasto y el hipoblasto. De estas células algunas invaden y reemplazan el hipoblasto para formar el endodermo, y otras migran entre el epiblasto (convertido en ectodermo) y el endodermo para formar el mesodermo (16,17).

Las células que migran a través de la línea primitiva forman dos estructuras mediales: la placa precordial (membrana bucofaringea) y el proceso notocordal que se abre paso entre el endodermo y el ectodermo. Esto define el eje medial y convierte la notocorda en el esqueleto axial primitivo del embrión. La notocorda termina hacia la parte anterior en una zona próxima a la membrana bucofaringea, denominada mesodermo precordial o centro de organización prosencefálico, cuya función es inducir la formación del aparato visual, el oído interno y el tercio superior de la cara (18,19).

Las células del proceso notocordal desarrollan a su alrededor una capa homogénea que se une al endodermo y la comunica con el saco vitelino, luego se presenta ruptura de esta comunicación, proliferación y formación de una estructura sólida pero flexible: la notocorda que queda rodeada por mesodermo. Durante los días 16 al 21 las células del mesodermo migran lateralmente y comienzan a condensarse a lado y lado de la notocorda. Este proceso comienza en el extremo craneal del embrión y progresa hacia caudal. Estas células durante su traslado a su posición final se exponen a múltiples señales a partir de los tejidos circundantes que influyen su destino y su diferenciación en mesodermo paraxial, intermedio y lateral (20-23).

De igual forma se establecerán diferencias entre el MPS y el mesodermo paraxial craneal (MPC) (Tabla 1, Figura 1). El mesodermo paraxial contiguo a la notocorda formará el esqueleto axial, la musculatura voluntaria y parte de la dermis de la piel; el mesodermo intermedio formará el sistema urinario y partes del sistema genital, y mesodermo lateral conformado por una capa ventral asociada con el endodermo que dará lugar al mesenterio que cubre los órganos viscerales, denominado mesodermo esplacnopléurico, y una capa dorsal asociada con el ectodermo que formará al recubrimiento interno de la pared corporal, denominado mesodermo somatopleural.

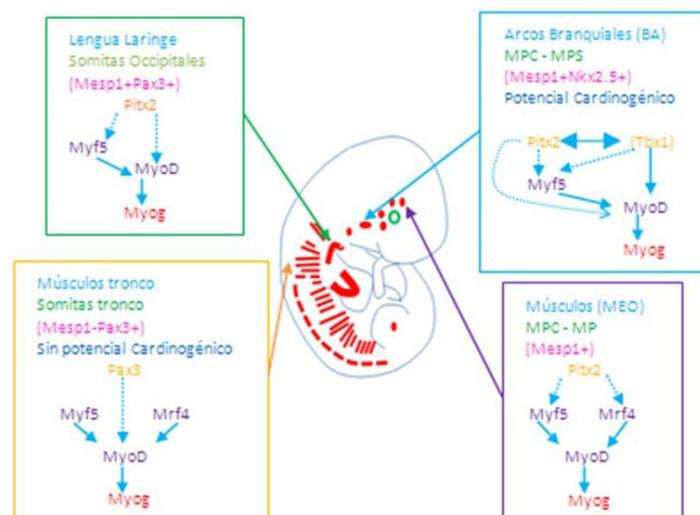


FIGURA 1.

Regulación génica para la diferenciación de grupos musculares de la cabeza y el tronco. En cada cuadro se indica: Grupo muscular (azul claro), Origen embriológico (verde), Factores de transcripción específicos expresados por el linaje embrionario (púrpura), Potencial carcinogénico celular (azul oscuro), Red genética reguladora para diferenciación muscular local en el embrión (diagrama). Las células expresan un conjunto básico común de los factores relacionados con el Músculo, MPC: Mesodermo Paraxial Craneal, MPS: Mesodermo esplácnico, MP: Mesodermo precordial. Tomado y reformado de Rios Anne C, Christophe M. 2011.

TABLA 1

Grupo muscular	Origen embriológico	Funciones	Inervación motora	Regulación génica
Esquelético Braquioméricos	Mesodermo paraxial craneal	Alimentación, expresión facial y respiración	Autónoma	Factores de determinación miogénica Myf5 y MyoD Fig.1
Esqueléticos derivados del MPS*	Mesodermo paraxial somítico	Locomoción	Somática	

* tronco, extremidades, músculos ventrales de la faringe y lengua Y músculos oculares

Una vez constituido el mesodermo paraxial, inmediatamente detrás y contigua con la membrana bucofaríngea, comienzan a formarse una serie de estructuras redondeadas llamadas somitómeras, (semana 3 a 4), comenzando con varios pares en la región craneal y procediendo cráneo-caudalmente hacia las regiones cervical, torácica, lumbar, sacra y coccígea. A partir de la somitómera ocho (aves y mamíferos), se inicia la somitogénesis y justo en este sitio, se forma una hendidura que divide a las somitómeras en dos regiones: Un grupo craneal de siete que no produce somitas, y que a pesar de la ausencia de segmentación, formará músculos de la cara y algunos huesos el cráneo. La porción caudal a la somitómera 8, iniciará la somitogénesis (24-27).

Cuatro teorías se han presentado para explicar esta segmentación: I. Un centro de organización de somitas junto a la línea primitiva; II. Movimientos normales asociados con la regresión de la línea primitiva; III. Influencia de la notocorda y IV. Influencia del tubo neural. El peso de la evidencia sugiere una combinación de II, III y IV (28,21). Una vez iniciada la somitogénesis como un proceso periódico y complejo que implica diversos controles moleculares y celulares, es la expresión en oleada del Gen C *Myf5* el cual activa la expresión de Notch, dependiendo de un gradiente de concentración de FGF y *Ac. Retinoico*, lo que hace que las células respondan a lo que ha sido descrito como reloj de segmentación y se comprometan a formar somitas (frente de determinación). Las células comprometidas empiezan a sintetizar moléculas de adhesión como Fibronectinas y Caderinas que promueven cambios morfológicos como desarrollo de una membrana basal y la adquisición de uniones intercelulares (Epitelización) (29, 30).

Estas células se disponen de manera que sus superficies apicales rodean a una luz central o somitocelo. Al poco tiempo de la formación de la somita epitelial las células de la parte ventromedial son estimuladas por Sonic Hedgehog (Shh) originado a partir de la notocorda, inicia la expresión de Pax 1 y Pax 9 perdiendo sus características epiteliales y conformando el esclerotoma que formará la columna vertebral. La parte dorsal de la somita, llamada dermomiótoma (DM) mantiene su morfología epitelial por mayor tiempo, esta estructura es altamente regionalizada, presenta una porción central y cuatro lados: dorsomedial (epiaxial), ventrolateral (hipoaxial), anterior (rostral) y posterior (caudal). Las señales enviadas desde las estructuras embrionarias circundantes como el ectodermo (*Wnt7^a*, *Wnt6*), tubo neural (Shh, *Wnt1*), notocorda (Shh) y el mesodermo lateral (*BMP4*) actúan sobre el DM para regular con precisión la aparición de oleadas consecutivas de células progenitoras miogénica (31, 32).

Las células que mantienen su morfología epitelial en el DM pueden formar diferentes tejidos además del músculo esquelético, cada vez hay mayor evidencia de la multipotencialidad de esta población celular. Estudios en embrión de pollo han mostrado diferentes destinos adoptados por las células hipoaxiales del DM, moléculas de señalización implicadas en tales

opciones de destino comienzan a aclararse. Por ejemplo derivados del endotelio que se segregan en primer lugar, dependen de la vía de señalización BMP. La señalización Notch mejora la diferenciación del músculo liso a expensas del Músculo esquelético; las células en el DM son Pax3+, mientras que en el esclerotoma se expresan los genes Nkx3.2, que marcan el compromiso de cartílago; la manipulación de la vía de señalización Shh afecta la expresión de Pax3 versus Nkx3.2 en donde altos niveles de Shh favorecen la diferenciación cartilaginosa sobre la miogénica; las vías de señalización TGFβ y Bmp2 a través de Smad3 y Smad 1/5 inhiben miogénesis y promueven osteogénesis (33) (Figura 2).

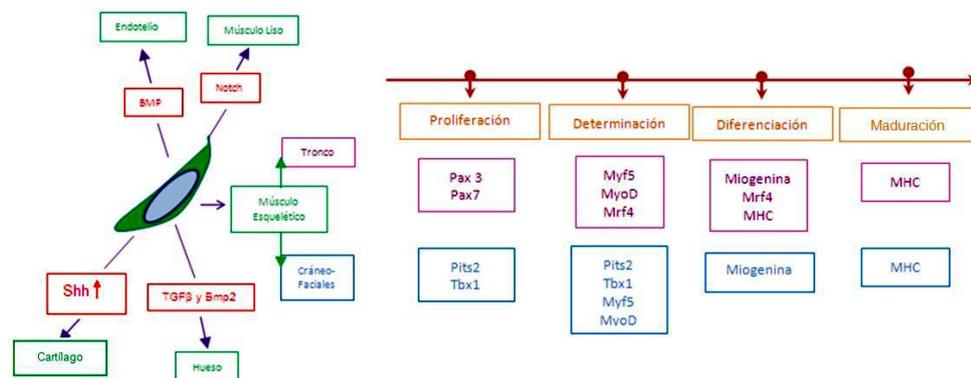


FIGURA 2.

Multipotencialidad celular, diferentes destinos adoptados por las células hipoaxiales del DM. Fases del desarrollo de músculos del tronco y craneofaciales con los factores involucrados. Tomado y Reformado de Buckingham M, Vincent SD. 2009 (33)

MÚSCULOS CRANEOFACIALES

Los músculos de la cabeza se clasifican de acuerdo a su localización anatómica y función en tres grupos: (I) los derivados de células progenitoras del tronco, los cuales se mueven hacia la cabeza y originan los músculos de la lengua y el cuello; (II) Los músculos extraoculares (MEO) que proviene de del mesodermo precordial y controlan los movimientos del ojo y (III) los involucrados en masticación, expresión facial y función laríngea y faríngea. Este último grupo conocido como músculos braquioméricos porque se originan en los arcos faríngeos, servirá como punto de enlace para establecer importantes diferencias embriológicas y miogénicas con el resto de músculos esqueléticos, así como la evidencia genética paralela entre el desarrollo de los músculos cardíacos y braquioméricos (12, 34).

Durante el periodo somita, día 22, ocurre una migración de células de la cresta neural que interactúan con el endodermo faríngeo y mesodermo precordial. Estas células rodean los seis arcos de las arterias aórticas, e inician el desarrollo de unas estructuras transitorias llamadas arcos faríngeos. Además del mesénquima derivado del mesodermo paraxial y de la lámina del mesodermo lateral la parte central de los arcos recibe un aporte significativo de las células de la cresta neural que migran hacia ellos para constituir los componentes esqueléticos de la cara. La musculatura de los arcos faríngeos se deriva del mesodermo paraxial de los somitómeras y de los somitas occipitales (Tabla 2). Cada arco faríngeo consta de sus propios componentes musculares, cada uno de los cuales tiene su nervio craneal, es decir que el origen de cada músculo craneal y facial puede determinarse por su inervación

(Figura 3). Importante destacar que cada arco contiene una arteria que conecta el polo arterial del corazón con la aorta descendente (16,10, 11,19).

TABLA 1

Arco faríngeo	Mesodermo Paraxial	Músculos	Inervación
Primer Arco	Cuarto Somitómero craneal	Temporal, Masetero y Pterigoideo lateral o externo y medial o interno, Milohiideo, vientre anterior del Digástrico, Tensor timpánico y Tensor del velo del paladar	Autónoma
Segundo arco faríngeo	Sexto somitómero craneal	Músculos de la expresión facial: Orbicular del ojo, y de de la boca, Risorio, Platisma, Auricular, Frontooccipital Bucinadores, vientre posterior del Digástrico, Estilohiideo y Estapediales	VII par Craneal
Tercer arco faríngeo	Séptimo somitómero	Estilofaríngeo	IX par craneal
Cuarto arco faríngeo	Segundo al cuarto somita occipital y el primer somita cervical	El constrictor superior, medio e inferior de la faringe, el cricotiroideo y el elevador del velo del paladar, cuya función es la vocalización y deglución.	XII par craneal
Sexto arco faríngeo	Segundo somita occipital	Musculatura intrínseca de la laringe. Cricoaritenoides, Tiroaritenoides y Vocales son los más dedicados a la función de la vocalización	X par craneal
	Tercera a séptima somita	Esternocleidomastoideo y el trapecio	IX par craneal

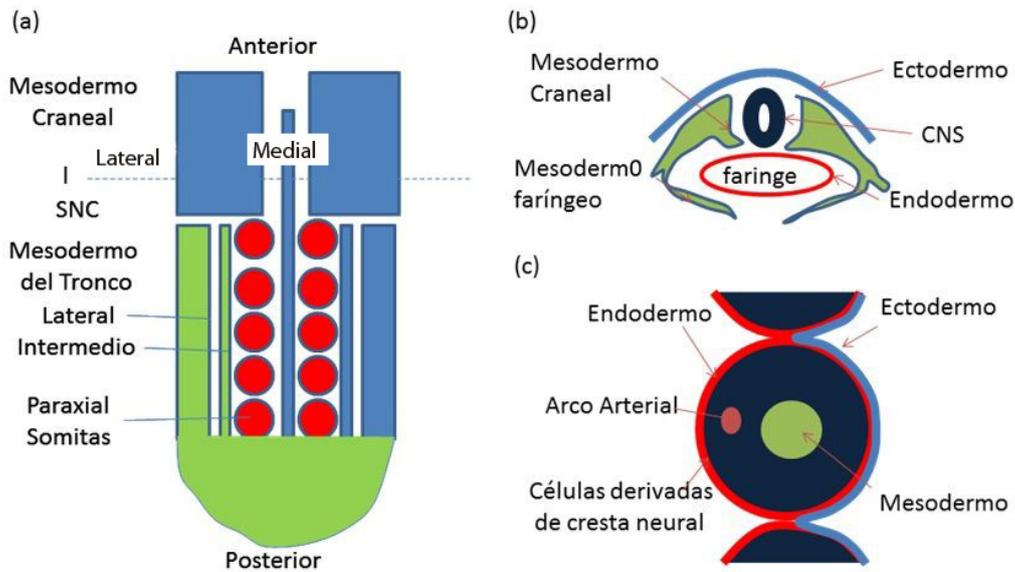


FIGURA 3.

Esquema ilustrando posición relativa del mesodermo craneal y del tronco. Línea punteada en (a) indica planos de sección esquematizados en (a) y (c). Tomado y reformado de Kelly R. 2010.

La colonización del arco faríngeo por el mesodermo se cree que ocurre por el movimiento lateral del mesodermo craneal preótico con una contribución del Mesodermo Esplácnico Lateral (MEp) en la región distal del arco. Sin embargo el MPC presenta diferencias morfológicas con el MPS, este último muestra tres zonas bien delimitadas: paraxial, intermedia y lateral. En la cabeza el MPC se posiciona a ambos lados del tubo neural y la notocorda, mientras que Mesodermo Esplácnico Lateral (MEp) se ubica adyacente al MPC, manteniendo su forma epitelial y llenando vagamente el espacio entre la superficie ectodérmica y el endodermo faríngeo, este se continúa indistinguiblemente hacia dentro con el mesodermo paraxial y con el mesodermo cardinogénico hacia la línea media ventral; posteriormente durante el plegamiento ventral embrionario, el MEp se ubica en la parte ventral del embrión por debajo del piso de la faringe. En este momento la extensión cefálica de la cavidad celómica es obliterada, permaneciendo únicamente una asociación con las estructuras cardíacas (1, 35).

FACTORES REGULADORES MIOGÉNICO (FRMs)

La especificación de los diferentes tejidos depende de los factores que determinan la entrada de las células en un programa de diferenciación. La formación del Músculo esquelético es iniciada por una red de cuatro FRMs los cuales controlan su determinación y diferenciación: factor miogénico 5 (Mrf5), factor regulador muscular específico 4 (MRF4 O Myf6), proteína de determinación mioblástica (MyoD) y miogénica. La expresión Mrf5 y MyoD es requerida para el compromiso de células multipotenciales del somita al linaje miogénico, la disrupción en ambos genes resulta en ausencia de mioblastos esqueléticos (36). La miogenina es esencial para la diferenciación terminal de los mioblastos comprometidos, pero es dispensable para establecer el linaje miogénico. MRF4 parece tener dos funciones, actúa en la maduración celular post-mitótico y en determinación (37).

De acuerdo con los distintos orígenes embriológicos de los músculos braquioméricos, las jerarquías genéticas que operan corriente arriba de la expresión génica de FRMs son divergentes para el mesodermo de la cabeza y el tronco. PAX3 es expresado en derivados somáticos pero no en sitios de desarrollo de musculatura braquiomérica, en embriones doble mutante PAX3-Myf5, falla la miogénesis de tronco y extremidades pero no la craneofacial.

En la determinación de la miogénesis braquiomérica, los factores regulatorios claves son Myf5 y MyoD y en su ausencia falla la miogénesis craneofacial, pero el desarrollo de los músculos del tronco es rescatado por Mrf4 (38,39). Además cuatro factores de transcripción tienen un rol específico en la miogénesis braquiomérica. Dos transcriptores de represión bHLH: Capsulin (Tcf21) y MyoR, juntos requeridos para activación de Myf5 en el arco mandibular; un transcriptor homeobox: Pitx2 requerido para el desarrollo de MEO en el mesodermo precordial, y para la diferenciación y supervivencia de progenitores miogénicos del primer arco; un transcriptor de activación T-box: T-bx1 encargado de activación bilateral de Myf5 y MyoD en todos los músculos braquioméricos (10,11).

La diferenciación del Músculo esquelético sigue distintas estrategias moleculares en diferentes partes de cuerpo, sin embargo un conjunto básico de moléculas de regulación (Pax3, Myf5, MyoD) son comunes a todos los músculos, adicionalmente son adoptadas vías genéticas en diferentes localizaciones anatómicas que aseguran el destino final de las células (40, 41) (Figura 1).

CAMPO MORFOGÉNICO CARDIO-CRANEOFACIAL

El vínculo entre el desarrollo craneofacial y cardíaco fue descubierto hace más de dos décadas cuando Margaret Kirby identificó la cresta neural cardíaca y demostró su participación en el desarrollo del corazón. El término "campo morfogénico Cardio-Craneofacial" refleja una fuerte relación entre los procesos de desarrollo y las interacciones celulares entre cabeza, cara y corazón, manifiesta en numerosas malformaciones cardíacas y craneofaciales.

Tres aspectos importantes para analizar en las interacciones Cardio-craneofaciales 1. Expresión génica, 2. Vías de migración del mesodermo craneal hacia los arcos faríngeos y 3. El potencial cardinogénico de MPC y del endodermo faríngeo. Análisis de expresión génica en mesodermo craneal y somático durante estados tempranos de desarrollo (modelo aviar), revelan una regionalización transcripcional en el mesodermo craneal, a lo largo tanto de su eje antero-posterior como medio-lateral. Se ha observado expresión en el mesodermo craneal de Pitx2, Tcf21 (Capsulin), Msc (MyoR), Twist, Alx4 y Tbx1: Alx4, Tbx1, Cyp26C1 y Twist fueron expresados en MPC, mientras que Pitx2 y MyoR se expresaron en las áreas laterales, presuntivo MEp, en donde también fue encontrada expresión de un grupo marcadores del segundo campo cardíaco: Lsl1 y Nkx2.5, Fgf10 y Tbx20 (1).

Estudios realizados en modelos de ratón, pollo y zebrafish han definido las vías migratorias por la cuales el MPC llena el núcleo miogénico en arco branquial, mostrando que estas células contribuyen con la porción proximal del primer arco, mientras que las células del MEp contribuyen con la porción distal. También se corroboró la contribución de células de MEp, expresando el homeodominio LIM factor transcriptor Lsl1+ con su aporte a los músculos braquioméricos, músculos de expresión facial y progenitores cardíacos (40, 42).

El poder cardinogénico del MPC también ha sido demostrado in vitro e in vivo. Células progenitoras originadas en el MPC pueden formar angioblastos que pueblan el tracto de

salida cardíaco. En cuanto al poder cardinogénico del mesodermo faríngeo, diferentes estudios en embrión de pollo y ratón han planteado la posibilidad de que durante la torsión del tubo cardíaco, el polo arterial del corazón se desarrolle por adición de células derivadas del mesodermo faríngeo. Diferentes investigaciones con la utilización de líneas transgénicas de ratones, han demostrado que el programa genético que controla el MPC en los músculos braquioméricos se superpone con el que controla un grupo de células del MEp que formará el polo arterial del corazón. Todos estos resultados apoyan el concepto en el que la perturbación del campo morfogénico Cardio-craneofacial, podría ser la base de síndromes clínicos que afectan el desarrollo de cabeza cara y corazón (8,13).

GLOSARIO

Campo Corazón Anterior: Población de células progenitoras del miocardio situadas en el mesodermo faríngeo, que dan origen a los cardiomiocitos de ventrículo derecho y del tracto de salida cardíaco; un subconjunto del segundo campo cardíaco que también da origen a cardiomiocitos en el tracto de entrada del corazón.

Músculos Braquioméricos: Músculos esqueléticos derivados de células progenitoras de los arcos branquiales.

Mesodermo Craneal: O mesodermo preótico, las células de la capa germinal central por delante de las somitas.

Factores Reguladores Miogénicos: Factores de transcripción de la familia MyoD (MyoD, Myf5, MRF4 y myogenina), que actúan en una posición nodal para efectuar la determinación del programa miogénico esquelético.

REFERENCIAS

1. TZAHOR E. Heart and craniofacial muscle development: A new developmental theme of distinct myogenic fields. *Dev Biol* 2009;327(2):273–9.
2. KURATANI S. Craniofacial development and the evolution of the vertebrates: the old problems on a new background. *Zool Sci* 2005;22:1–19.
3. UMBHAUER M, BOUCAUT J, SHI D. Repression of XMyoD expression and myogenesis by Xhair1 in *Xenopus* early embryo. *Mech Dev* 2001;109(1):61–8.
4. HITACHI K, KONDOW A, DANNO H, INUI M, UCHIYAMA H, ASASHIMA M. Tbx6, Thylacine1, and E47 synergistically activate bowline expression in *Xenopus* somitogenesis. *Dev Bio* 2008;313(2):816–28.

5. [ABU-ELMAGD M, ROBSON L, SWEETMAN D, HADLEY J, FRANCIS P, MÜNSTERBERG A.](#) Wnt/Lef1 signaling acts via Pitx2 to regulate somite myogenesis. *Dev Bio.* 2010;337(2):211-9.
6. [TRAINOR PA, TAM PP.](#) Cranial paraxial mesoderm and neural crest cells of the mouse embryo: co-distribution in the craniofacial mesenchyme but distinct segregation inbranchial arche. *Development* 1995; 121(121):2569-82.
7. [FOMIN M, NOMOKONOVA N, ARNOLD H.](#) Identification of a critical control element directing expression of the muscle-specific transcription factor MRF4 in the mouse embryo. *Dev Bio* 2004; 272(2):498-509.
8. [NODEN DM, FRANCIS P.](#) The Differentiation and Morphogenesis ofCraniofacial Muscles. *Dev Dynam* 2006; 235:1194 -121.
9. [BOTHE I, DIETRICH S.](#) The molecular setup of the avian head mesoderm and its implication for craniofacial myogenesis. *Dev Dyn* 2006; 235(10):2845-60.
10. [KELLY R.](#) Core issues in craniofacial myogenesis. *Exp Cell Res* 2010;316(18):3034-41.
11. [GRIFONE R, KELLY RG.](#) Heartening news for head muscle development. *Trends Genet* 2007; 23(8):365-9.
12. [HAREL I, NATHAN E, TIROSH L, ZIGDON H, GUIMARÃES N, EVANS SM, ET AL.](#) Distinct Origins and Genetic Programs of Head Muscle Satellite Cells. *Dev Cell* 2009;16(6):822-32.
13. [NODEN DM, POELMANN RE, GITTENBERGER AC.](#) Cell origins and tissue boundaries during outflow tract development. *Trends Cardiovasc Med.* 1995;5(2):69-75.
14. [CARVAJAL JJ, RIGBY PW.](#) Regulation of gene expression in vertebrate skeletal muscle. *Exp Cell Res* 2010; 316(18):3014-8.
15. [CARVAJAL JJ, COX D, SUMMERBELL D.](#) A BAC transgenic analysis of the Mrf4/Myf5 locus reveals interdigitated elements that control activation and maintenance of gene expression during muscle development. *Dev* 2001;(128):1857-68.
16. [MEIKLE MC.](#) Craniofacial Development Growth and Evolution. Bressingham, Norfolk England. 2002.
17. [CHUAI MZ, WEI X.](#) Boychenko, Veronika. Glazier, James.Weijer, Cornelis. Cell movement during chick primitive streak formation. *Dev Biol* 2006; 296(1):137-49.
18. [DUQUE-OSORIO J.](#) 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.
19. [INFANTE C.](#) Fundamentos para la evaluación del crecimiento desarrollo y función craneofacial. Universidad Nacional de Colombia, 2009.

20. CANZOBRE MC, RÍOS H. Pulpar tooth injury induces plastic changes in S100B positive astroglial cells in the trigeminal subnucleus caudalis. *Neuroscience Letters* 2010;470(1):71-5.
21. SCOTT G. *DevBio A companion to Developmental Biology*: Sinauer Associates, Inc; 1997.
22. WILM B, JAMES RG, SCHULTHEISS TM, HOGAN BL. The forkhead genes, *Foxc1* and *Foxc2*, regulate paraxial versus intermediate mesoderm cell fate. *Dev Biol* 2004;271(1):176-89.
23. WANG J, LI S, CHEN Y, DING X. Wnt/ β -catenin signaling controls *Mespo* expression to regulate segmentation during *Xenopus* somitogenesis. *Dev Bio* 2007;304(2):836-47.
24. CINQUIN O. Understanding the somitogenesis clock: What's missing? *Mech Dev* 2007;124(7-8):501-17 .
25. OLIVIER P. The chick embryo: a leading model in somitogenesis studies. *Mechanisms of Development* 2004;121(9):1069-79.
26. POURQUIÉ O. Vertebrate segmentation: is cycling the rule? *Curr Opin Cell Bio*. 2000;12(6):747-51.
27. KURATANI S, HORIGOME N, HIRANO S. Developmental Morphology of the Head Mesoderm and Reevaluation of Segmental Theories of the Vertebrate Head: Evidence from Embryos of an Agnathan Vertebrate, *Lampetra japonica*. *Dev Biol* 1999;210(2):381-400.
28. BRIAN K H. Chapter 16 - Skeletal Origins: Somitic Mesoderm. *Bones and Cartilage*. San Diego: Academic Press; 2005: 217-29.
29. DUBRULLE J, MCGREW MJ, POURQUIÉ O. FGF Signaling Controls Somite Boundary Position and Regulates Segmentation Clock Control of Spatiotemporal Hox Gene Activation. *Cell* 2001;106(2):219-32.
30. ECHEVERRI K, OATES AC. Coordination of symmetric cyclic gene expression during somitogenesis by *Suppressor of Hairless* involves regulation of retinoic acid catabolism. *Developmental Biology* 2007;301(2):388-403.
31. CAIRNS DM, SATO ME, LEE PG, LASSAR AB, ZENG L. A gradient of *Shh* establishes mutually repressing somitic cell fates induced by *Nkx3.2* and *Pax3*. *Dev Biol* 2008;323(2):152-65.
32. SAMBASIVAN R, TAJBAKHSH S. Skeletal muscle stem cell birth and properties. *Semin Cell Dev Biol* 2007;18(6):870-82.
33. BUCKINGHAM M, VINCENT SD. Distinct and dynamic myogenic populations in the vertebrate embryo. *Curr Opin Genet Dev* 2009;19(5):444-53.

34. PORTER JD, BAKER RS, RAGUSA RJ, BRUECKNER JK. Extraocular muscles: Basic and clinical aspects of structure and function. *Surv Ophthalmol* 1995;39(6):451-84.
35. MEIKLE MC. *Craniofacial Development Growth and Evolution*. Bressingham, Norfolk England 2002:343.
36. DONG F, SUN X, LIU W, KLYSIK E, LU M, HADLEY J, ET AL. Pitx2 promotes development of splanchnic mesoderm-derived branchiomic muscle. *Dev* 2006;133(24):4891-9.
37. PARADA C, HAN D, CHAI Y. Molecular and Cellular Regulatory Mechanisms of Tongue Myogenesis. *J Dent Res* 2012:1-12.
38. CHANG TH, PRIMIG M, HADCHOUEL J, TAJBAKHS S, ROCANCOURT D, FERNANDEZ A, ET AL. An enhancer directs differential expression of the linked Mrf4 and Myf5 myogenic regulatory genes in the mouse. *Dev Biol* 2004;269(2):595-608.
39. KASSAR-DUCHOSSOY L, GAYRAUD-MOREL B, GOMES D, ROCANCOURT D, BUCKINGHAM M, SHININ V, ET AL. Mrf4 determines skeletal muscle identity in Myf5:Myod double-mutant mice. *Nature* 2004;431(7007):466-71.
40. TAJBAKHS S, ROCANCOURT D, COSSU G, BUCKINGHAM M. Redefining the Genetic Hierarchies Controlling Skeletal Myogenesis: Pax-3 and Myf-5 Act Upstream of MyoD. *Cell* 1997;89(1):127-38.
41. RIOS AC, CHRISTOPHE M. Head Muscles: Aliens Who Came in from the Cold? *Dev Cell* 2009; 16 .
42. BUCKINGHAM M, BAJARD L, DAUBAS P, MILAN E, LAGHA, RELAIX F, ET AL. Myogenic progenitor cells in the mouse embryo are marked by the expression of Pax3/7 genes that regulate their survival and myogenic potential. *Anat Embryol (Berl)* 2006; 211 (Suppl. 1): S51-S56; (1):51-6.