

# Biología evolutiva del desarrollo humano

*Aproximación y aplicaciones de la evo-devo en la anatomía craneodental*



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Universitat Rovira i Virgili - Universitat Oberta de Catalunya

Trabajo de Fin de Grado en Antropología y Evolución Humana  
Mención en Evolución Humana

Junio de 2025

Autor: Alberto Gil Milán

Director: Carlos Lorenzo Merino

## **Resumen**

Este proyecto de investigación es una revisión acerca de la evolución humana bajo la perspectiva de la biología evolutiva del desarrollo (evo-devo) como resultado de una amplia consulta bibliográfica a través de revistas científicas y capítulos de libros especializados en el campo de la biología y evolución humana y de vertebrados. A diferencia de los estudios de evolución humana tradicionalmente abordados a partir del estudio osteológico de restos fósiles y humanos, la evo-devo se enfoca en los cambios en las características morfológicas durante el desarrollo ontogenético a lo largo de la evolución, desde la formación del cigoto hasta la adultez del individuo. Se incorpora así al estudio morfológico del ser humano y sus parientes más cercanos especialidades como la embriología y la genética, así como la experimentación animal como modelos para comprender y analizar el desarrollo craneal y dental durante la evolución humana.

La integración de todas estas disciplinas biológicas permite obtener una visión holística de la biología humana y su evolución, poniendo de manifiesto tanto las características compartidas con otros animales como otras propias de los homínidos y de los humanos anatómicamente modernos, enriqueciendo el conocimiento en el campo de la antropología biológica. Algunas de estas características y sus bases biológicas son inexploradas en el campo de la medicina por la falta de los principios evolutivos, pero podrían permitir aplicar conceptos clave a la investigación biomédica. Esto podría ayudar a comprender ciertas patologías y tratar problemas de salud, como se explora mediante la regeneración dental.

**Palabras clave:** Ontogénesis, Genética del desarrollo, Desarrollo craneal, Odontogénesis, Medicina regenerativa

## **Biologia evolutiva del desenvolupament humà**

### **Aproximació i aplicacions de la evo-devo en la anatomia craniodental**

#### **Resum**

Aquest projecte de recerca és una revisió sobre l'evolució humana sota la perspectiva de la biologia evolutiva del desenvolupament (evo-devo) com a resultat d'una àmplia consulta bibliogràfica a través de revistes científiques i capítols de llibres especialitzats en el camp de la biologia i evolució humana i de vertebrats. A diferència dels estudis d'evolució humana tradicionalment tractats a partir de l'estudi osteològic de restes humanes i fòssils, la evo-devo s'enfoca en els canvis en les característiques morfològiques durant el desenvolupament ontogenètic al llarg de l'evolució, des de la formació del zigot fins a l'adultesa de l'individu. S'incorpora així a l'estudi morfològic de l'ésser humà i els seus parents més pròxims especialitats com l'embriologia i la genètica, així com l'experimentació animal com a models per a comprendre i analitzar el desenvolupament cranial i dental durant l'evolució humana.

La integració de totes aquestes disciplines biològiques permet obtenir una visió holística de la biologia humana i la seva evolució, posant de manifest tant les característiques compartides amb altres animals com d'altres pròpies dels hominins i dels humans anatòmicament moderns, enriquint el coneixement al camp de l'antropologia biològica. Algunes d'aquestes característiques i les seves bases biològiques són inexplorades en el camp de la medicina per la manca dels principis evolutius, però podrien permetre aplicar conceptes clau a la recerca biomèdica. Això podria ajudar a comprendre certes patologies i a tractar problemes de salut, com s'explora mitjançant la regeneració dental.

**Paraules clau:** Ontogènesi, Genètica del desenvolupament, Desenvolupament cranial, Odontogènesi, Medicina regenerativa

## **Human evolutionary developmental biology**

### **Evo-devo approach and applications in craniodental anatomy**

#### **Abstract**

This research project is a review of human evolution from the perspective of evolutionary developmental biology (evo-devo), as the result of comprehensive bibliographical research conducted through scientific journals and specialized book chapters in the field of human and vertebrate biology and evolution. Unlike studies of human evolution traditionally approached through the osteological study of human remains and fossils, evo-devo focuses on morphological changes during ontogenetic development over evolution, from the formation of the zygote to adulthood. Thus, specialties such as embryology and genetics, as well as animal experimentation, are incorporated into the morphological study of humans and their closest relatives as models for understanding and analyzing cranial and dental development during human evolution.

The integration of all these biological disciplines allows for a holistic view of human biology and its evolution, emphasizing both the characteristics shared with other animals and the ones unique to hominins and anatomically modern humans, enriching the field of biological anthropology. Some of these characteristics and their biological bases are unexplored in the field of medicine due to the lack of evolutionary principles, but they could allow the application of key concepts to biomedical research. This could help in understanding certain pathologies and treating health problems, as it is explored through dental regeneration.

**Key words:** Ontogenesis, Developmental genetics, Cranial development, Odontogenesis, Regenerative medicine

## ÍNDICE

1. Introducción y justificación	5
2. Temática de investigación y problemática antropológica	7
3. Preguntas de investigación e hipótesis	7
4. Objetivo	8
5. Aproximación metodológica	8
6. Estado de cuestión: Bases moleculares de la evolución y la ontogénesis	9
6.1 Los genes como generadores de biodiversidad y de patologías	10
6.2 Las bases moleculares de la ontogénesis	12
7. La evo-devo en la evolución humana	15
7.1 El plan corporal, la anatomía desde el embrión	15
7.2 Evo-devo de la anatomía craneodental: cráneo, mandíbula y dientes	18
7.2.1 La evolución ontogénica del cráneo en los homínidos	20
7.2.2 El desarrollo de los dientes en la evolución humana	29
7.3 La regeneración dental bajo la visión de la evo-devo	38
8. Discusión	44
9. Conclusiones	48
10. Limitaciones y perspectivas futuras	49
11. Bibliografía	50
ANEXOS	56
Anexo I. El desarrollo embrionario	56
Anexo II. La embriología experimental	57
Anexo III. Los cultivos celulares y la expresión de genes homínidos	59

## 1. Introducción y justificación

Este proyecto de investigación explora la evolución humana desde una visión todavía poco explorada, la biología evolutiva del desarrollo (evo-devo). Esta perspectiva incorpora al estudio tradicional de la evolución a partir de los estudios morfológicos de especies actuales y fósiles y de diferentes estudios moleculares, el desarrollo ontogénico de los organismos, es decir, los cambios producidos desde la concepción de un ser vivo hasta la adultez. Esto permite obtener una visión más completa de la evolución de los organismos al estudiar los cambios morfológicos producidos en el desarrollo embrionario con los mecanismos genéticos y moleculares que los controlan, a partir de formas embrionarias muy poco diferenciadas entre filos muy lejanos. Además, esta visión permite también comprender los cambios ontogenéticos en los seres vivos, añadiendo una gran importancia a los organismos y fósiles inmaduros como fuentes de gran valor para desvelar los procesos evolutivos en el desarrollo de las especies.

Aunque muchas características biológicas humanas son compartidas con otros animales y es posible descifrar los mecanismos evolutivos a partir de los genes involucrados en la formación de la morfología de interés en un análisis evo-devo, también es posible realizar estudios de embriología experimental para investigar ciertas características propiamente humanas. Si bien existen unas limitaciones éticas y legales que impiden la investigación con embriones humanos, la especie humana, como cualquier otro vertebrado, es fruto de una acumulación de variaciones con unas características básicas compartidas como consecuencia de la herencia de un ancestro común (AC) animal que las poseía.

Los estudios experimentales con embriones de ratón pueden suponer modelos relativamente precisos para estudiar la evolución humana desde la embriogénesis, ya sea incorporando genes humanos o extrapolando mecanismos evolutivos. Además, puesto que la formación de las estructuras anatómicas se ven modificadas desde el nacimiento de los organismos hasta la adultez, el estudio de fósiles puede proporcionar grandes pistas para trazar la evolución macroevolutiva a partir de fósiles muy antiguos con características de transición así como de las particularidades anatómicas humanas mediante fósiles de homínidos inmaduros.

Puesto que la morfología de los seres vivos es el resultado del material genético y los condicionantes ambientales, el desarrollo desde el cigoto hasta la adultez supone un periodo ideal para analizar los genes implicados en la formación de una determinada morfología. Esto supone la fase del ciclo vital más evidente en la que una característica anatómica se produce como resultado de los genes y moléculas que intervienen en la construcción de tal morfología, permitiendo relacionar la aparición de estructuras nuevas o modificadas en la evolución como resultado de los cambios genéticos y su expresión en el cuerpo de los

organismos. Asimismo, aunque se pretende mostrar la utilidad general de la biología evolutiva del desarrollo en la historia natural del ser humano (evo-devo-anthro), se realiza una profundización en el estudio del cráneo y de los dientes, al ser elementos anatómicos especialmente interesantes en la evolución, ya que disponen de complejos e inesperados patrones ontogenéticos y evolutivos y que debido a su composición mineral se favorece su preservación en el registro fósil.

La elección de este trabajo es el resultado de mi interés por la biología general y de la biología evolutiva humana, fenómeno puramente biológico que ha sido tradicionalmente estudiado desde la anatomía de especies actuales y de homínidos (paleoantropología), y más recientemente desde la genómica y paleogenética, siendo esta última todavía algo limitante debido a la degradación del DNA antiguo (aDNA) que no permite obtener material genético de nuestros ancestros (homínidos) más antiguos.

Si bien la formación en evolución humana en los estudios del Grado en Antropología y Evolución Humana es limitada y abordada únicamente desde la paleoantropología, mi formación como Técnico en Anatomía Patológica y en Laboratorio Biomédico me permite aproximar ambas ciencias, la paleoantropología y la biología (biomedicina), para integrar los estudios genéticos, moleculares e histológicos a disposición de la evolución, disciplina que en su conjunto es llamada biología humana o antropología biológica.

Esta visión me pareció especialmente interesante tras la lectura de libros como *Tu pez interior* de Neil Shubin (2015) y *La increíble improbabilidad del ser* de Alice Roberts (2018), que destacan cómo el desarrollo embrionario y la genética pueden desentrañar nuestra historia evolutiva y conectar nuestra anatomía con la de organismos cercana y lejanamente emparentados a través de genes, embriones y la morfología de especies actuales y fósiles.

Cabe destacar que la evolución es un principio básico de la biología, como lo es la herencia, la homeostasis y la teoría celular, y que el estudio biológico holístico de un ser vivo ha de tener en cuenta todos estos principios, haciendo necesario incluirlos en las investigaciones en el campo de la evolución humana. De la misma manera que el estudio de la evolución biológica del ser humano puede verse favorecido por la incorporación de disciplinas biológicas tradicionalmente usadas como herramientas médicas como la embriología, la genética y la patología, la perspectiva evolucionista puede favorecer al campo de la medicina, como se demostrará con la regeneración dental.

## **2. Temática de investigación y problemática antropológica**

En el campo de la antropología biológica el estudio de los restos óseos de humanos u otros homínidos fósiles es el método más común y ampliamente utilizado para analizar la evolución de nuestra especie y caracterizarnos como un ser vivo diferente del resto del reino animal. Sin embargo, atendiendo a otras características biológicas a través de la genética, anatomía y embriología comparada, se puede revelar que la visión antropocéntrica de la singularidad humana es muy relativa. Sin embargo, sí que puede establecerse el grado de complejidad o desarrollo de ciertos órganos o características biológicas humanas que han facilitado el éxito de la especie y su adaptación a ambientes muy diferentes.

Se pretende mostrar la evolución del ser humano como la de un animal más, con los que comparte muchas características, así como atender a las particularidades de la evolución de los homínidos, siempre bajo la visión evo-devo. Esta perspectiva, además de trazar la evolución en el tiempo, permite estudiarla durante el desarrollo ontogenético, es decir, desde la concepción hasta la adultez. El estudio de la evo-devo humana podría generar una visión holística de la biología humana que, además del propio campo de la bioantropología, puede resultar de interés para otras disciplinas como la medicina, que generalmente prescinde de este principio biológico. De igual manera, el antropólogo biológico puede también implementar en su actividad profesional otras metodologías que trasciendan el estudio de los restos óseos.

## **3. Preguntas de investigación e hipótesis**

Algunas de las preguntas que se pretenden resolver con este proyecto son; ¿Cómo se producen los cambios evolutivos y cómo podemos estudiarlos?, ¿qué cambios en el desarrollo del cráneo y los dientes se han producido durante la evolución humana? y por último, ¿cómo podemos aplicar esta información evolutiva a la investigación biomédica?

La hipótesis previa a la investigación es que la incorporación de las diferentes subdisciplinas de la biología mediante la comparación del ser humano con otros seres vivos y su desarrollo ontogenético a nivel molecular, celular y macroscópico puede proporcionar un valor muy significativo para comprender la evolución humana, aportando más información de la proporcionada únicamente por los estudios osteológicos tradicionales.

#### **4. Objetivo**

Esta revisión tiene como objetivo principal desvelar las claves de la evolución del cráneo y los dientes en el linaje humano a través de una visión holística de la biología bajo los conceptos de la biología evolutiva del desarrollo, integrando estudios genéticos, moleculares y morfológicos del desarrollo, mostrando su potencial en el campo de la antropología biológica.

#### **Objetivos específicos**

- Comprender por qué la biología evolutiva del desarrollo es una disciplina con gran potencial para descifrar la evolución de las especies, incluido el ser humano
- Conocer las características básicas anatómicas del cráneo y los dientes como resultado del material genético seleccionado durante la evolución y su expresión durante la ontogénesis, así como la manifestación de estos cambios en los fósiles de homínidos
- Demostrar la potencial utilidad de incorporar la visión evolucionista y del desarrollo en la medicina por su valor en la investigación de la regeneración dental

#### **5. Aproximación metodológica**

Este proyecto es el resultado de un trabajo de revisión bibliográfica. Se ha seleccionado y estudiado un amplio número de artículos científicos, tanto de carácter empírico y analítico como teórico. La diversidad de estudios y técnicas empleadas en el campo de la evo-devo hace que la literatura científica consultada sea muy diversa, incluyendo trabajos de biología molecular, histología, embriología e incluso de medicina regenerativa. Además de explicar las investigaciones, se lleva a cabo un hilo conductor para estudiar de manera holística la evolución y el desarrollo del cráneo y de los dientes en el ser humano, integrando diferentes disciplinas y aportando la visión evo-devo rara vez incluida en los trabajos de antropología.

Para la búsqueda de los artículos, se han seleccionado publicaciones científicas de distintas revistas especializadas de diferente grado de impacto en el buscador Google Académico, incluyendo revistas como *Nature*, *Science* y *Current Biology*. Aunque se hallaron algunas referencias en castellano, la mayoría de las consultas fueron en inglés. Igualmente, se han consultado capítulos de libros técnicos o ensayos de autores especializados en las líneas de investigación tratadas, priorizando el uso de investigaciones más recientes.

## 6. Estado de cuestión: Bases moleculares de la evolución y la ontogénesis

Cuando Darwin escribió sobre la variabilidad fenotípica de individuos de la misma especie no se conocían las bases moleculares que permiten explicar la expresión de estos rasgos mediante la codificación de genes que dan lugar a proteínas. Sin embargo, los individuos podrían describirse como un armamento de genes (genoma) en el que estos son la unidad primaria de selección que muestra persistencia en el tiempo, a diferencia de los cromosomas, individuos o especies, pues los genes son también la unidad de información básica y hereditaria. Esta idea, propuesta por el biólogo Richard Dawkins en su libro *El gen egoísta* de 1976, años antes de que la secuenciación se volviera una rutina, supuso una revolución en el campo de la genómica y hoy es un eje central en la biología evolutiva (Ridley, 2016).

La selección natural es el mecanismo que regula la frecuencia de genes o alelos en una población (o la deriva genética si es por azar), pero esta no genera los nuevos genes o alelos, sino que aparecen como consecuencia de las mutaciones, alteraciones del ácido desoxirribonucleico (DNA) a nivel secuencial (mutaciones génicas por sustitución, inserción, deleción o inversión de bases), cromosómico (mutaciones cromosómicas por inserción, deleción, duplicación, inversión o traslocación de segmentos de cromosoma) o bien genómicas si afectan al número de cromosomas. Si bien las mutaciones son generalmente negativas, los individuos pueden generar fenotipos nuevos o diferentes que aumenten su grado de adaptabilidad en un ambiente determinado (Gallori, 2018).

Para situarse en contexto, el genoma humano está agrupado en 46 cromosomas (23 pares) pero el resto de grandes simios, los cuales se clasifican como homínidos junto con los humanos, presentan 48 cromosomas (24 pares). Sin estudios genéticos que establecieran las relaciones filogenéticas de los orangutanes, gorilas, chimpancés y humanos y atendiendo únicamente al número de cromosomas se podría suponer que las tres primeras especies están más emparentadas entre sí que cualquiera de ellas con los humanos.

Sin embargo esto no es así, pues la secuenciación genómica muestra que los humanos (*Homo*) y chimpancés (*Pan*) son las especies más cercanas. Por otro lado, los gorilas (*Gorilla*), junto con los humanos y chimpancés representan un clado más diferenciado de los orangutanes (*Pongo*), los cuales divergieron antes del ancestro común (AC) de los otros tres géneros. Teniendo esto en cuenta, podemos inferir que el AC de los homínidos poseía 48 cromosomas, y en algún momento de la historia evolutiva humana posterior a la divergencia de humanos y chimpancés se perdieron dos de ellos.

Es sabido ya desde finales del siglo XX que el cromosoma 2 humano es el equivalente a dos cromosomas en el resto de simios, por lo que a los cromosomas que ocupan la segunda y

tercera posición en los simios se les denomina 2A y 2B. La fusión de lo que en nuestros ancestros serían los cromosomas 2A y 2B se produjo con la unión de los telómeros de ambos y una degradación de uno de los centrómeros hace alrededor de 4.5 millones de años (MA) aproximadamente (Poszewiecka et al., 2022).

Si bien este lugar de unión presenta muchas secuencias que pueden encontrarse en cualquier región del genoma, los restos vestigiales del centrómero presentan secuencias de DNA satélite más específicas que permiten estudiar esta región con técnicas moleculares sin interferencias. Si bien la fecha estimada de fusión es anterior al origen del género *Homo*, el estudio de estas secuencias en los genomas de los humanos de denisova y neandertales (*H. neanderthalensis*) mostró que eran iguales en más de un 90% de las secuencias específicas humanas y tan solo un 4,5-8% iguales a secuencias específicas del chimpancé. Este innovador estudio supone una evidencia adicional de que estos humanos extintos, al igual que los humanos anatómicamente modernos (HAM), disponían ya de 46 cromosomas heredados de un ancestro homínido al cual se le fusionaron dos cromosomas todavía separados en el resto de simios (Miga, 2017).

### **6.1 Los genes como generadores de biodiversidad y de patologías**

Las duplicaciones son un tipo de mutación muy relevante en la evolución ya que amplían el genoma, incrementando así su plasticidad, y permiten a una de las copias ser susceptible a nuevas mutaciones que puedan ser seleccionadas en función de los nuevos fenotipos generados. De los genes duplicados (así como las proteínas codificadas), originalmente iguales, se dice que son parálogos entre sí cuando se encuentran en el mismo genoma. Por otro lado, el gen original de la duplicación se dice que es ortólogo de otro gen (generalmente con la misma función) de un genoma diferente, de otro individuo o especie, al ser ambos heredados de un AC que lo poseía (Magadum et al., 2013).

A modo de ejemplo, los mamíferos son capaces de sintetizar el ácido ascórbico o vitamina C a partir de glucosa en un proceso mediado por una serie de enzimas. El último enzima que interviene en este proceso se denomina *L-gulonolactona lactasa* (GULO) y el gen que la codifica, que recibe el mismo nombre, es ortólogo del pseudogen (gen no funcional) en el clado de los haplorrinos, el grupo de primates al que pertenecemos y que divergió de los strepsirrinos (como los lémures), que conservan este gen de forma funcional. Por lo tanto, los haplorrinos, incluyendo a los humanos, son dependientes de la dieta para obtener la

vitamina C por haber perdido la expresión de este gen, lo cual podría ser consecuencia de una mejor absorción de la glucosa debido a su similar estructura química (Clemens, 2013).

Tal y como se ha podido comprobar con los pseudogenes, los genomas presentan muchas zonas en las que el DNA no es codificante. Sin embargo, muchas de estas secuencias no codificantes tienen funciones reguladoras poco exploradas. En el caso de los pseudogenes estas regiones nos informan sobre antiguos genes funcionales, y normalmente se originan como consecuencia de la ausencia de presión selectiva en una copia en el curso de un millón de años desde una duplicación. Con el paso del tiempo, los pseudogenes tienden a ser eliminados por deleciones o bien acumulan las suficientes mutaciones como para identificarlos como tales (Magadum et al., 2013).

La popular idea de que la selección natural encamina hacia la perfección y la eliminación de las enfermedades es simplemente falsa porque, lejos de tener un objetivo, es solo una fuerza natural que altera la frecuencia de alelos y genes en las poblaciones, al ser los individuos que sobreviven y se reproducen los que presentan una mayor aptitud. Al igual que muchos fenotipos están regulados por dos o más genes (rasgos poligénicos), algunos genes están involucrados en más de un fenotipo o efecto, fenómeno que recibe el nombre de pleiotropía y permite explicar la presencia de algunas patologías con base genética desde la perspectiva evolucionista.

Que la selección natural favorezca fenotipos (potencialmente) patológicos implicaría una fuerza opuesta que compense el efecto negativo. Así, la selección natural ha podido favorecer ciertos genes pleiotrópicos cuyos diferentes efectos se produzcan en momentos diferentes del ciclo vital, uno favoreciendo al organismo en la juventud y otro perjudicándole en periodos vitales más avanzados, en los que más patologías se padecen y menos se reproducen los humanos. De esta manera, las consecuencias negativas del gen quedan fuera de la diana de la evolución, pues en la edad reproductiva de dichos individuos, estos no sufrían las consecuencias negativas de esos genes (Martín-Torres, 2021).

Ejemplo de ello es la hemocromatosis, una patología hereditaria heredada de ambos genitores (homocigoto) que genera cúmulos excesivos de hierro y pueden desencadenar en problemas de salud importantes. Sin embargo la presencia de un único alelo (heterocigoto) aumenta ligeramente la absorción de hierro, lo cual puede ser una ventaja en ciertas circunstancias. Por otro lado, la patología resulta grave e incluso letal en edades avanzadas, de manera que los beneficios del alelo han podido resultar seleccionados a pesar de los costes patológicos que este tiene en edades avanzadas (Martín-Torres, 2021).

## 6.2 Las bases moleculares de la ontogénesis

Todos los seres vivos son el resultado de la información genética contenida en sus células y que heredan de sus ancestros, que a su vez son el resultado de millones de generaciones que pueden ser rastreadas en el tiempo hasta el origen de la vida. Y por muy diversa que sea la vida en la Tierra, todos los organismos provienen de un AC denominado *LUCA* (*Last Universal Common Ancestor*: último ancestro común universal) de cuyos cúmulos de diferenciación genética en el tiempo ha dado lugar a toda la biodiversidad que existe y ha existido.

A pesar de la conexión entre todas las formas de vida, las diferencias entre algunos clados son muy grandes, así como el grado de complejidad biológica. Si bien resulta muy complejo definir la complejidad podríamos medirla tomando en cuenta variables como el grado de diferenciación celular, el cociente de encefalización y la complejidad del corazón y el cerebro. De esta manera, podemos decir que generalmente son más complejos los seres pluricelulares que los unicelulares, los amniotas que los anamniotas y los mamíferos que los reptiles (Vinogradov & Anatskaya, 2021).

Así, todos los organismos, independientemente de su grado de complejidad, provienen de una única célula. Mientras que los organismos unicelulares están formados únicamente por una célula, la cual deriva por lo general de una célula que duplica su material genético y se separa en dos células, los pluricelulares pueden optar por una reproducción sexual o asexual, siendo ambas alternativas posibles en algunas especies de diferentes clados.

En cuanto a los animales, mayoritariamente sexuales, la creación de un nuevo organismo es el resultado de la unión de dos células sexuales, una femenina u ovocito y otra masculina o espermatozoide, ambas células haploides (material genético reducido a la mitad tras un proceso denominado meiosis) que al unirse dan lugar a una célula diploide denominada cigoto, a partir de la cual se originará todo el organismo. Desde la formación del cigoto hasta la creación de un embrión, todos los cambios estructurales que se producen son el resultado de una compleja señalización de moléculas dictadas por el DNA ya presente en el cigoto. En los embriones, con el tiempo, se desarrollan y van apareciendo sus respectivas características morfológicas, permitiendo distinguir las especies de los embriones conforme avanza el desarrollo embrionario.

De manera muy resumida, el DNA está compuesto por nucleótidos, la unión de un glúcido, un grupo fosfato y una base nitrogenada. Esta última puede ser de cuatro tipos; adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G). Al tratarse de una doble hélice, cada una de las dos hebras es complementaria de la otra, de manera que la T siempre irá enfrentada a la A y la C

con la G. El DNA puede ser transcrito a RNA (molécula de una única hélice con los mismos nucleótidos salvo el uracilo (U) que sustituye a la T). Cada tres nucleótidos del RNA, lo que se conoce como codón o triplete, esta molécula puede ser traducida en un aminoácido, la base molecular más pequeña que forman las proteínas (Davies, 2014).

Así, el producto final de un gen en caso de ser expresado, es una proteína, un tipo de molécula que puede tener un papel tanto estructural como funcional en el organismo. Si bien existen muchos factores que intervienen en la expresión de los genes, este sería el mecanismo básico que permitiría dar lugar a un organismo individual de cada especie sus propias características a partir de la activación y expresión de su material genético en las células. A medida que el cigoto se va desarrollando y dando lugar a un mayor número de células organizadas en fases como la mórula, una fase primeriza formada por un conjunto de células y la blástula, fase posterior, con un número mayor de células y con un líquido en el interior y una masa celular interior en un lado del blastocisto.

Esa capa interna de células de la blástula, denominada embrioblasto, se divide a su vez en dos capas; una capa superior o epiblasto y una inferior o hipoblasto. Las células del hipoblasto se extienden cubriendo el interior de la cavidad, que a partir de ahora se denomina saco vitelino en los placentarios o yema en los huevos. Al mismo tiempo, de la capa externa de células de la blástula se forma una nueva cavidad, el saco amniótico, una masa llena de líquido en la que se desarrollará el embrión. Entre las dos cavidades con líquido, el saco amniótico y el vitelino, se disponen dos capas de un disco formado por el epiblasto e hipoblasto (Roberts, 2015).

Será ese disco la masa celular inicial de la cual se desarrollará el embrión propiamente dicho a partir de tres capas, el ectodermo, mesodermo y endodermo en un proceso denominado gastrulación con una migración de células que irá con el tiempo dando lugar al organismo correspondiente, tal y como puede verse en el *Anexo 1*. Este podrá ser reconocido en estadios más avanzados del desarrollo, pues parte de formas muy genéricas prácticamente iguales en todos los cordados (Davies, 2014). La similitud de los embriones de diferentes especies en estados primarios del desarrollo embrionario no es pura casualidad, sino el producto de un origen evolutivo común a partir del cual cada clado y especie reutiliza o aprovecha unas características comunes para formar nuevas estructuras o alteraciones de las mismas, que en estadios más avanzados del desarrollo y durante la adultez caracterizan a cada especie.

Este proceso, que es la base de la evo-devo, tiene sin embargo un predecesor histórico impreciso pero con un gran valor para el desarrollo de esta disciplina de la biología, la recapitulación. El embriólogo alemán Johann Friedrich Meckel observó una gran conexión

entre el desarrollo de los embriones y la *scala naturae*, una antigua creencia que puede rastrearse hasta la Biblia y Aristóteles de una secuencia de complejidad y perfección creciente que culmina en el hombre civilizado. Karl Ernst Von Baer observó incongruencias en la teoría de la recapitulación, como el hecho de que no todas las estructuras aparecían siempre durante el desarrollo embrionario en el orden de la *scala naturae* sino que eran transformaciones de un grado de menor a mayor complejidad. La teoría de la recapitulación persistió en el imaginario evolucionista de la época de la mano de autores como el darwinista Ernst Haeckel, quien estableció que “*la ontogenia recapitula la filogenia*” (Roberts, 2015).

A pesar que el desarrollo embrionario de cualquier organismo no reproduce la historia evolutiva de su clado, los parecidos entre los embriones se deben a una herencia común, que añadido al valor de los fósiles nos permiten reconstruir la historia natural de muchos clados y el origen de ciertas características de animales actuales. Por ejemplo, el origen de los tetrápodos a partir de los peces con extremidades para la locomoción terrestre derivadas de aletas se puede ratificar comparando el desarrollo de las extremidades de ambos grupos durante su embriogénesis. Y a través de la paleontología, fósiles como el *Tiktaalik*, un pez con extremidades que muestra su aparición en el registro fósil, permite completar el origen de dichas estructuras (Shubin, 2015).

Aunque el interés de la evo-devo se asienta principalmente en los primeros estadios de la vida, la ontogénesis, a diferencia de la embriogénesis, va un paso más allá e incluye el estudio de todo el desarrollo y cambio corporal que se produce no solo durante la fase embrionaria de los organismos, sino también en el desarrollo de los mismos hasta su adultez (y senescencia). En los humanos, además del estudio fisiológico y biológico de nuestra especie a partir de disciplinas tradicionalmente biomédicas, puede verse complementado con el registro fósil de homínidos de diferentes edades biológicas y periodos cronológicos de nuestra evolución.

Si bien la dureza que caracteriza a los huesos y los dientes hace de estas regiones anatómicas con un valor añadido para el estudio de su desarrollo y evolución al poderse conservar como fósiles, en la actualidad disponemos de importantes técnicas y disciplinas como la genómica y las tinciones basadas en anticuerpos que permiten localizar los genes y moléculas involucrados en el desarrollo de los órganos.

Esto permite comparar y hallar los mecanismos involucrados que dirigen la creación de un nuevo ser vivo. Así, los embriones de especies actuales suponen una gran herramienta para desvelar qué mecanismos moleculares son los responsables de la formación de nuevos rasgos en la evolución de cada especie, al mismo tiempo que aportan un mayor conocimiento de la biología general de las especies de interés.

## 7. La evo-devo en la evolución humana

La evolución humana es un área del conocimiento que tradicionalmente se ha abordado desde la paleontología a través del estudio de restos fósiles de homínidos, dando lugar al auge de la paleoantropología. A pesar de los avances en genética y paleogenética que permiten obtener una visión nueva, o más bien complementaria de la evolución de nuestra especie, los fósiles continúan siendo una caja de herramientas fundamental para develar los porqués de la evolución humana. No son sólo la base principal de los estudios paleogenéticos sino que mediante su estudio antropológico permite develar la biología de los parientes y ancestros humanos, aportando información tanto del individuo como de la especie en su conjunto mediante su morfología, así como a través de técnicas paleohistológicas y de imagen médica.

Aunque se pueden inferir ciertas características humanas mediante la embriología experimental o los cultivos celulares, como puede verse respectivamente en el *Anexo II* y *Anexo III*, no se dispone del mismo catálogo de bibliotecas de genes de las especies de homínidos ya extintos, dificultando trazar las bases moleculares del desarrollo y su expresión en el organismo. Por lo tanto, los fósiles inmaduros de homínidos son la muestra más precisa y valiosa para abordar la evolución del desarrollo humano, lo que algunos autores denominan la “evo-devo-anthro”.

### 7.1 El plan corporal, la anatomía desde el embrión

De entre todos los filos de animales, aquellos que presentan una simetría bilateral y tres capas embrionarias (organismos triblásticos) suponen alrededor del 98% de las especies animales actuales. Sin embargo, este grupo monofilético, el de los bilaterales, es evolutivamente más reciente que el de animales radiales diploblásticos (animales con una simetría radial como las medusas y con solo dos capas embrionarias; el endodermo y ectodermo), de quienes derivaría la bilateralidad en algún momento de la historia de la vida en la Tierra.

La característica principal de los organismos bilaterales reside en la disposición de un eje anteroposterior (AP) y otro dorsoventral (DV). A pesar del potencial de las células embrionarias en un estado inicial del desarrollo con pocas células de dar lugar a diferentes organismos si son disgregadas en células individuales, existen mecanismos, si bien difieren entre filos, en el que se determina ya en el óvulo o el cigoto la disposición del eje AP. Por ejemplo, en algunos protostomados, como la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*), ya

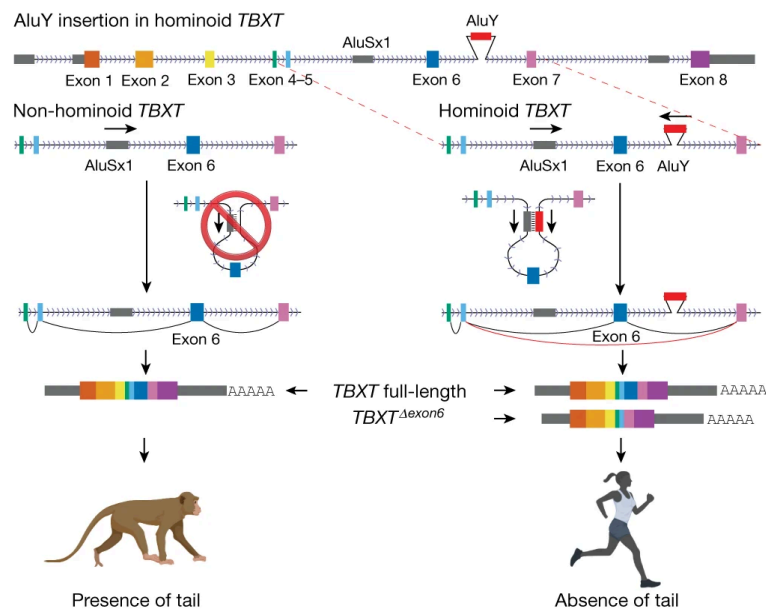
durante la ovogénesis las células reproductoras femeninas disponen de determinantes plasmáticos (RNAs y proteínas) que proporcionan una base sobre la que desarrollar el eje AP cuando el espermatozoide consigue fecundar el óvulo y formar el cigoto.

La determinación del eje AP en los bilaterales está mediada por los genes terminales y los genes Hox, una familia de genes que, si bien no determinan la morfología del animal, pautan la disposición axial, estando cada uno de los genes que forman parte de esta familia en la misma posición en el genoma en la que son expresados en el cuerpo. En los extremos estos genes no se expresan, sino que son otros, como los genes *Otx*, *Emx* y *Dlx* los responsables de formar el extremo de la cabeza de los vertebrados, y genes como el *Brachyury*, *Cdx* y el *HFN-3* que forman el extremo caudal en la parte posterior del abdomen y el intestino de los vertebrados. Estos genes presentan un patrón de expresión similar en los embriones de otros filos, por lo que se trata de genes ortólogos, heredados de un ancestro común (Baguñà et al., 2002).

Sucede una cosa similar con los genes que determinan el eje DV, como los genes *dpp*, o las proteína BMP o WNT entre otros, aunque en este caso existe una inversión entre los genes determinantes del vientre y el dorso en protostomados y los deuterostomados (como los cordados), siendo los genes homólogos de causar la parte dorsal en un grupo los que generan la parte ventral del otro filo y viceversa (Baguñà et al., 2002). Si bien este plan corporal es muy antiguo evolutivamente y no es de interés específico para el ser humano, resulta esencial conocer el origen embrionario de nuestra anatomía, pues es a partir de este desarrollo basal sobre el cual se produce la expresión o supresión de genes que forman o inhiben características propias de filos animales más concretos, como es el importante desarrollo cerebral y la inhibición de la expresión de la cola en los simios.

Ejemplo de esto es un reciente estudio en el que se demuestra mediante genómica comparada y embriología experimental el mecanismo evolutivo que explica la ausencia de cola en los hominoideos. Tomando como base el ratón, animal de referencia para el estudio del ser humano y cuyo genoma es bien conocido, se compararon las secuencias de genes alterados en ratones con colas cortas o ausentes con sus ortólogos en el ser humano y otros simios. Así, en el gen *Tbxt* o *Brachyury*, mencionado anteriormente al ser un gen involucrado en el extremo caudal de los vertebrados, la introducción de un elemento Alu (secuencia variable de DNA muy repetida en el genoma de primates), concretamente el AluY (específico de los hominoideos), en el intrón (zona no codificante de un gen) 5 del gen, produce un corte alternativo de la secuencia produciendo la proteína TBXT sin la información del exón 6 (Xia et al., 2024).

Si bien la inclusión de esta secuencia Alu en los ratones producía alteraciones de una amplia gama en la formación de la cola, no siempre desaparecía, por lo que este AluY, y el estudio en sí, no era concluyente para explicar la pérdida del órgano. Más adelante los investigadores dieron con la presencia de otro Alu (AluSx1) en el intrón 5 del mismo gen, el cual está presente en todos los primates, y vieron que es la secuencia que se une al AluY produciendo un corte y empalme de la secuencia alternativo, lo que lleva a que el exón 6 no se traduzca en la proteína TBXT. Así, nuevos experimentos con ratones en los que además de la secuencia AluY se insertó ya sea el AluSx1 humano o una secuencia complementaria del AluY en el intrón 5 (como en los hominoideos), producía en los ratones la ausencia de la cola desde su desarrollo embrionario, hallando así los mecanismos genéticos que explican la pérdida de cola en los simios, como puede verse en la *Figura 1* (Xia et al., 2024).



*Figura 1. Antes de que el RNA mensajero (mRNA) sea traducido en una proteína, la secuencia de RNA transcrita contiene exones (secuencias que se traducen) e intrones (secuencias que no se traducen ya que no codifican aminoácidos), de los cuales los últimos son eliminados mediante el splicing o corte y empalme. Así, los dos elementos Alu en los hominoideos se unen bloqueando la traducción del exón 6, responsable de la presencia de la cola (derecha). Imagen de Xia et al., (2024).*

Las investigaciones de Diogo et al. (2015) sobre atavismos y la aparición de rasgos ancestrales en forma de malformaciones durante y tras el desarrollo embrionario, especialmente vistos en individuos con trisomías, revelan anomalías congénitas que no son aleatorias, pues siguen patrones evolutivos predecibles. Además de comprender el origen de las malformaciones, son focos en los que orientar estrategias preventivas o terapéuticas desde el ámbito médico. Resulta por lo tanto esencial incorporar la experimentación en la biología evolutiva, que, como puede verse en el *Anexo II*, tiene más aplicaciones.

## 7.2 Evo-devo de la anatomía craneodental: cráneo, mandíbula y dientes

Con el origen de los animales bilaterales y su plan corporal basal descrito anteriormente, como consecuencia de la existencia de un eje AP aparece un extremo craneal (correspondiente con el extremo anterior en los embriones y animales cuadrúpedos pero superior en bípedos como los humanos) y un extremo posterior denominado caudal donde está el sacro y la cola en otros animales (Baguñà et al., 2002). A pesar de las diferencias entre los protostomados y los deuteróstomos, ambos filos comparten muchas características, como genes reguladores tanto de la formación de la cabeza como del sistema nervioso central que son heredados de un AC. A continuación, en un clado de deuteróstomos se originó la notocorda (dando lugar a los cordados), una estructura que proporciona soporte al sistema nervioso central en los embriones y los cordados que mantienen la estructura en la edad adulta, pues en los vertebrados desaparece durante el desarrollo convirtiéndose en los discos intermembranales (Butler, 2000).

De estos cordados, un grupo desarrolló una cresta neural, una conjunto de células madres pluripotentes con la capacidad de migrar implicadas en la formación del esqueleto del cráneo y los arcos branquiales entre otras estructuras, y que derivaría de células menos complejas ya presentes en todos los cordados. La presencia de esta estructura daría lugar al clado de los craneados o vertebrados. La comparación de genes y estructuras en los organismos de este conjunto de clados así como de sus embriones muestra que todas estas estructuras, desde el ojo y el cerebro, no son órganos nuevos sino variaciones en la complejidad de los mismos ya presentes en el AC de deuteróstomos y protóstomos (Butler, 2000).

A continuación, de un grupo de vertebrados apareció como consecuencia de la migración de células de la cresta neural al primer arco branquial la mandíbula, a partir de dos agrupaciones celulares o condensaciones; una dorsal que forma el maxilar y una ventral que origina el mandibular, como puede verse en la *Figura II*. Se originó así el grupo de los gnatostomados o vertebrados mandibulados hace más de 400 millones de años (Cerny et al., 2004).



*Figura II. Desarrollo y evolución de la mandíbula y maxilar a partir del primer arco branquial.*

*Imagen extraída y editada de Tesaire et al. 2011.*

Por último, los dientes son estructuras derivadas del esqueleto dérmico de los peces, de unas estructuras odontodes denominadas dentículos. Estos comparten un patrón histológico similar al de los dientes y se transfirieron a la cavidad oral con la llegada de los gnatostomados, compartiendo como homólogos algunos genes que forman ambas estructuras tal y como demuestran análisis genéticos y embriológicos de peces con ambas estructuras como los tiburones. Si bien ambos tipos de odontodes, dentículos y dientes, indican un mismo origen, los mecanismos que regulan su remplazo, pues son estructuras con capacidad regenerativa, indican vías moleculares diferentes (Berio & Debais-Thibaud, 2021 y Nicklin et al., 2024).

Los primeros dientes eran cónicos y su función principal era sujetar a las presas, si bien la evolución de los gnatostomados daría lugar a diferentes mandíbulas y dientes. Así, los cambios más significativos han sido la formación de mandíbulas más robustas con la llegada de los tetrápodos para procesar alimentos más variados, la aparición de una dentición heterodonta en los sinápsidos (antecesores de los mamíferos) a partir de dientes cónicos en reptiles todavía similares a los de los peces (que diversificó la morfología dental de los mamíferos) y por último, en el linaje de los primates, una reducción de los mismos y superficies oclusales más complejas. Mientras que la fórmula ancestral de los primeros mamíferos era 3143, que se corresponde con tres incisivos (I), un canino (C), cuatro premolares (P) y tres molares (M) en cada cuadrante en dirección mesial-distal respectivamente, en los humanos la fórmula es 2123 y se remonta al origen de los catarrinos (Pérez-Pérez et al., 2010).

Por lo general los gnatostomados disponen de una dentición polifiodonta, donde los dientes pueden ser sustituidos durante el desarrollo ontogénico y en la adultez cuando estos se pierden, aunque esta capacidad regenerativa es perdida en los mamíferos, que disponen por lo general de una dentadura difiodonta, si bien hay excepciones. En la difiodonta se dispone únicamente de una dentición decidua o de leche en los primeros estadios de la vida y después una dentición permanente que no puede regenerarse (Pérez-Pérez et al., 2010).

Esto implica que la capacidad regenerativa se perdió en el clado de los mamíferos, quizás como consecuencia de una mayor especialización de los dientes. Sin embargo, la pérdida de la capacidad regenerativa propia de los polifiodontes en los mamíferos limita la presencia de piezas dentales en los organismos adultos que, en caso de perder algún diente permanente, no pueden regenerarlo. Esto puede resultar en un empobrecimiento en la calidad de vida y de la salud, incluido en los seres humanos, haciendo de su posible regeneración un tema de interés biomédico que, como se desarrollará más adelante, la evo-devo tiene un papel muy importante.

### 7.2.1 La evolución ontogénica del cráneo en los homínidos

Resulta fundamental conocer el origen embriológico y evolutivo de las estructuras anatómicas más generales del ser humano (aunque estas sean compartidas con muchos otros animales), el desarrollo ontogenético no finaliza con la formación del feto ni su nacimiento, sino que los organismos sufren una serie de cambios en la forma y tamaño de las diferentes estructuras hasta llegar a la adultez. Si comparamos el cráneo de nuestra especie con cualquier otro animal actual, incluidos el resto de simios, se puede ver que la capacidad craneal humana destaca por su gran tamaño proporcional respecto a su cuerpo. Al ser un rasgo derivado (autopomorfia), sabemos que se ha producido tras la divergencia de los humanos y los chimpancés hace alrededor de unos 7 MA. Y es precisamente el registro paleoantropológico el que permite observar y estudiar estos cambios a través de los fósiles.

Dos conceptos claves que hay que tener en cuenta en la evolución del desarrollo de las diferentes estructuras de un organismo (durante su embriogénesis) son la modularidad y la integración morfológica. La primera hace referencia a sistemas o regiones de un organismo relativamente independientes entre sí por ser el resultado de la expresión de un conjunto de genes específicos de este “módulo”. Esto hace que una mutación en alguno de estos genes afecte únicamente a ese módulo o región anatómica, de manera que si es perjudicial o seleccionada por la evolución su manifestación fenotípica afectará solo a esa zona. Por otro lado, en la integración morfológica varias estructuras están controladas y condicionadas por un desarrollo (y base genética) común, haciendo que el desarrollo de ambas estructuras vayan de la mano en la evolución al implicar genes pleiotrópicos (Hallgrímsson et al., 2009).

Si bien el objeto de este trabajo es explicar la evolución y ontogenia del cráneo, es necesario remarcar que el desarrollo del condrocraáneo y el cerebro están ampliamente integrados en la formación de la morfología craneal, así como lo están todos los huesos del cráneo entre sí. Destaca en los estudios de la evolución del cráneo humano y su desarrollo la figura de Daniel Lieberman (2004), que señala la importancia de abordar la evolución humana desde la evo-devo a pesar del reto que supone y la carencia formativa en embriología por parte de los antropólogos. Remarca la inclusión de modelos animales como ratones, no sólo desde la morfometría, sino también desde la embriología experimental, pues los fenotipos estudiados son el resultado del desarrollo controlado por los genes y las moléculas que activan.

Aunque las diferencias entre humanos y ratones son grandes y no podrían reproducirse los cambios genéticos de la evolución humana, cualquier cambio genético inducido en ratones de laboratorio que altere el tamaño del cerebro puede suponer un modelo comparable con el que estudiar la integración morfológica del cráneo y el cerebro en la historia natural del ser

humano (Hallgrímsson & Lieberman, 2008). Mediante el estudio de 390 cráneos relacionados familiar y genéticamente se estudiaron las bases genéticas de la variabilidad morfocraneal a través de análisis de genética cuantitativa y de morfometría geométrica tomando 29 puntos de referencia. Se pudo determinar que los cambios del cráneo en la evolución humana no son el resultado de diferentes procesos evolutivos, pues la integración morfológica modula el cráneo en su conjunto (Martínez-Abadías et al., 2012).

Con el fin de analizar las características craneomandibulares propias de los humanos podemos tomar como referencia el chimpancé (aun teniendo en cuenta que este también ha divergido del ancestro común humano-chimpancé y no es un modelo fiel), y ver los cambios ontogenéticos derivados más significativos de los humanos. Más allá de la posición del foramen magnum, estrechamente relacionada con la locomoción bípeda hominina, el cráneo de los chimpancés y los homíninos más antiguos presentan características similares, como una capacidad craneal muy inferior comparada con la de los humanos modernos y una cara más grande y alargada que la de las especies del género *Homo*. Sin embargo, comparando la forma de un cráneo de un HAM con la de un chimpancé infantil, como se ve a continuación en la *Figura III*, las similitudes son muchas. Ambos presentan en general proporciones similares, con cráneos redondeados y un menor prognatismo que los chimpancés adultos.



*Figura III. Comparación de un cráneo infantil de chimpancé (izquierda) con un cráneo de humano moderno adulto (derecha). Imágenes obtenidas de "skullsunlimited".*

Comparando a los HAM con los chimpancés y bonobos se pueden detectar los patrones evolutivos del linaje humano y utilizarlos como referencia en la reconstrucción e interpretación de la ontogenia de los fósiles homíninos. Puesto que el ser humano dispone de una mayor masa corporal que los chimpancés, y por lo tanto un metabolismo más lento, se puede establecer que la ontogenia humana es más lenta. Siguiendo la Ley de Kleiber, que relaciona la masa corporal con la tasa metabólica basal específica de la masa corporal, la media de los valores de la masa corporal femenina en chimpancés y humanos da como resultado un 12% de prolongación de la ontogenia en los HAM, resultando en un desarrollo ontogenético humano autopomórfico, muy diferenciado del desarrollo similar de las otras especies de simios (Zollikofer & de León, 2010).

Durante esos 7 MA que separan al linaje *Homo* de *Pan*, los homínidos han ido prolongando la ontogenia desde una forma ancestral similar a la de los simios actuales que gradualmente dio lugar al desarrollo ralentizado y complejo de los HAM. Mientras que los chimpancés al nacer disponen de un volumen endocraneal (ECV) de 150 cm<sup>3</sup> e incrementa hasta llegar a un volumen de 380 cm<sup>3</sup> en la adultez, un valor 2,5 veces mayor, en *H. sapiens* los neonatos tienen un ECV de unos 400 cm<sup>3</sup> y aumenta a valores que oscilan los 1350 cm<sup>3</sup> en la adultez, multiplicándose 3,3 veces. Así, los HAM sufren durante su ontogenia un incremento que va desde un ECV similar a los chimpancés adultos en el nacimiento hasta multiplicarse más de tres veces. Se puede esperar que este incremento fuera progresivo en el linaje humano desde la separación del AC con los chimpancés (Zollikofer, 2012).

Además de la similitud morfológica de los cráneos infantiles del género *Pan* con los cráneos humanos, estudios mediante morfometría geométrica durante el inicio de desarrollo postnatal de chimpancés y humanos muestran un crecimiento isométrico (equivalente) del módulo del neurocráneo respecto a la cara en ambas especies. A esto le sigue un mayor crecimiento de la cara respecto al neurocráneo en la ontogenia tardía. No obstante, en ambos clados la trayectoria del crecimiento de la cara se mantiene estable durante la madurez del organismo, coincidiendo en ambos grupos.

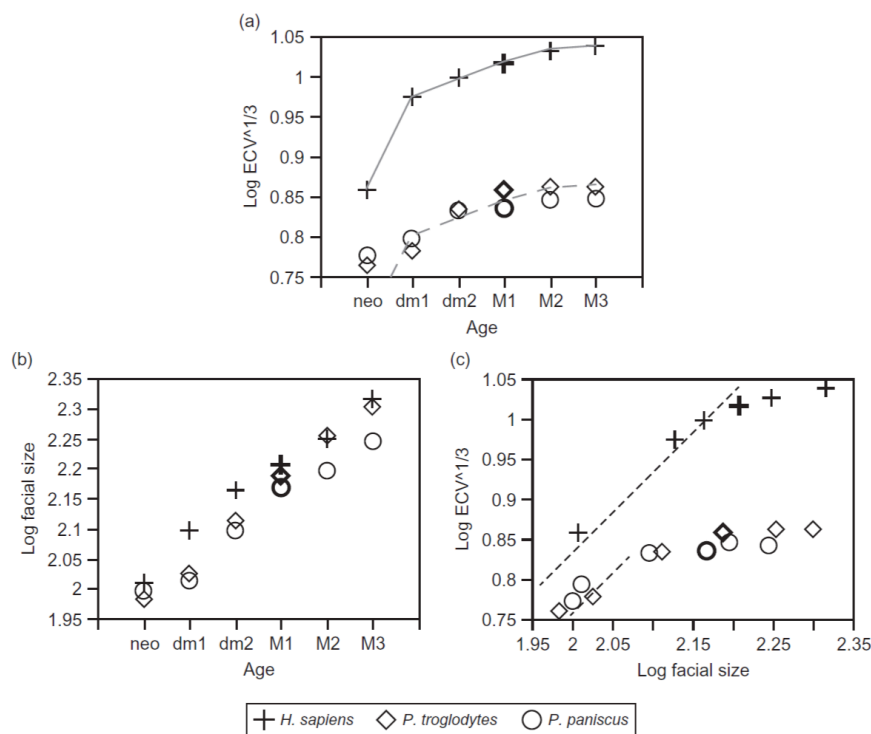


Figura IV. Diferencias en el crecimiento craneal de chimpancés y humanos donde se señala en **negrita** la erupción del primer molar en cada especie. (a) incremento del ECV según la edad. (b) crecimiento de la cara según la edad. (c) relación del crecimiento del ECV y la cara (Zollikofer, 2012).

Con el cese del crecimiento del cerebro se pierde la relación isométrica, pasando ahora a una relación alométrica donde las caras tienen un mayor crecimiento respecto al neurocráneo. No obstante, el cese de la relación isométrica en los chimpancés se produce mucho antes que en los humanos. Esta relación puede observarse en la *Figura IV*, donde se vinculan estas dos unidades (el ECV y la cara) con la maduración, marcada por el nacimiento y la erupción de los dos molares deciduos y los tres definitivos (Zollikofer, 2012).

A pesar de la información sobre la evolución de la ontogenia en el linaje humano a partir de la comparación postnatal del crecimiento craneal entre los HAM y el género *Pan*, que indica un crecimiento muy prolongado del neurocráneo en los humanos y una reducción de la cara al prolongarse ampliamente la relación isométrica del crecimiento de la cara y el ECV, los cambios más significativos entre ambos linajes se presentan con anterioridad al nacimiento, durante el desarrollo embrionario. Estas características son el ECV proporcionalmente mayor de los humanos ya presente en el nacimiento y la localización del foramen magnum en una posición basal que permite una posición eficiente en el bipedismo, formando un ángulo que favorece una correcta visión acorde a la locomoción bípeda de los homínidos.

El patrón del crecimiento del cráneo es debido a dos procesos; el modelado del crecimiento y el desplazamiento de los elementos esqueléticos. En el modelado del crecimiento óseo la actividad celular ósea es producida por los osteoblastos, que forman depósitos de tejido, y los osteoclastos, que lo reabsorben, haciendo que el conjunto de estos procesos óseos por parte de cada tipo celular altere la morfología del cráneo durante la ontogenia. Por otro lado, el desplazamiento de los elementos esqueléticos es el cambio en la posición de las estructuras con movimientos coordinados y rotaciones dentro del sistema craneofacial como consecuencia del modelado óseo. Así, el estudio integrado de ambos procesos mediante la histología de la superficie ósea y la morfometría geométrica respectivamente, aporta información complementaria para comprender la ontogenia del cráneo (Aporta et al., 2016).

Estudios comparativos de la ontogenia de cráneos de diferentes edades de chimpancés, gorilas occidentales (*Gorilla gorilla*) y HAM mediante las dos técnicas mencionadas anteriormente permiten comprender y desvelar las características propias de cada especie e inferir los procesos evolutivos que las han generado. Tanto chimpancés como gorilas siguen una actividad ósea en el desarrollo del cráneo muy similar, con ligeros cambios con la adultez, caracterizados por un crecimiento hacia delante y los laterales, también llevado a cabo por la mandíbula. Los principales cambios ontogenéticos del patrón de modelado óseo que afectan a la rama mandibular se producen en las tres especies, indicando una posible preservación filogenética (Martínez-Maza et al., 2016).

Sin embargo, entre las características ontogénicas específicas de *H. sapiens* destaca en la etapa subadulta un crecimiento descendiente del esqueleto facial y su desplazamiento hacia adelante mientras el maxilar aumenta de longitud. Esto supone que el rostro crece hacia abajo, alejándose de la base del cráneo, a la vez que crece ligeramente en dirección anterior. El maxilar, debido a un mayor crecimiento en la base del cráneo que en la parte anterior, sufre un movimiento rotacional ascendente, mientras que en el premaxilar se produce un proceso inverso, una rotación descendente causada por la reabsorción de esta zona del hueso, dando lugar a la fosa canina, específica de *H. sapiens*. La suma de estos procesos da lugar a una cara corta y retraída, con un crecimiento más hacia abajo y no tanto hacia delante.

A su vez, la mandíbula crece en dirección posterior tanto en el cuerpo como en la rama y el cóndilo para compensar el crecimiento anterior y descendiente de la cara, si bien la zona de crecimiento se encuentra en la parte anterior, en la sínfisis mandibular. Además, la mandíbula de *H. sapiens*, a diferencia de la de cualquier otro homínido, presenta un mentón como consecuencia de la reabsorción ósea de la región alveolar del cuerpo mandibular (Martínez-Maza et al., 2013). El resultado de esto son caras por debajo del cráneo propias de los HAM, sin el prognatismo de las otras especies y con un mentón y fosa canina específicas.

Aunque con la comparación de humanos y otros simios, especialmente el chimpancé, es mucha la información obtenida, desvelándose características propiamente humanas durante el desarrollo, esto no permite saber cuándo ocurrieron estos cambios y cómo se manifestaron en nuestros ancestros homínidos. La similitud morfológica del cráneo infantil de chimpancé con los humanos indica un proceso heterocrónico de esta región anatómica, es decir, una modificación temporal de las características ancestrales durante la ontogenia a lo largo de la evolución. Comparando ambos cráneos y con la información descrita anteriormente, indica que, además del cerebro y neurocráneo humano ya es muy superior en el nacimiento, se han retenido las características ancestralmente juveniles en los humanos. Esto sería a causa de la prolongación del crecimiento equitativo de la cara y el neurocráneo, lo que conlleva a la retención de grandes neurocráneos redondeados en nuestra especie.

Este tipo de heterocronía en donde los descendientes adultos disponen de las características propias de los infantes o subadultos de las especies a partir de las cuales evolucionaron se denomina neotenia. Este proceso implica una tasa de desarrollo más lenta de la maduración sexual en la especie descendiente respecto a la ancestral. Sin embargo, la evolución del cráneo humano no solo ha sido neoténica, sino que este también ha crecido en proporción al cuerpo más de tres veces del valor de sus ancestros, lo que implica un proceso de hiper morfosis, donde la especie descendiente trasciende la ontogenia de sus ancestros produciendo como efecto la demora de la maduración sexual (Zollikofer y De León, 2010).

En la actualidad disponemos de una amplia gama de fósiles de cráneos de homínidos, incluyendo también un limitado número de cráneos de homínidos subadultos de diferentes periodos. Los cráneos fósiles de homínidos adultos proporcionan un registro de la hiper morfosis durante la evolución, con neurocráneos cada vez mayores a partir de especies con una capacidad craneal como la de los chimpancés, tal y como lo muestra *Sahelanthropus*. Por otro lado, los fósiles infantiles y subadultos homínidos permiten observar cómo en cronologías más cercanas en el tiempo los adultos de las especies descendientes van reteniendo gradualmente más características juveniles, como puede verse en la *Figura V* (Zollikofer y De León, 2010). El estudio de fósiles de cráneos de individuos de homínidos inmaduros permite rastrear en el tiempo la configuración y evolución de esa retención juvenil humana. Sin embargo, son muy limitadas las muestras fósiles en ese periodo del desarrollo, por lo que descifrar los cambios ontogenéticos craneales en la hominización no es tarea fácil.

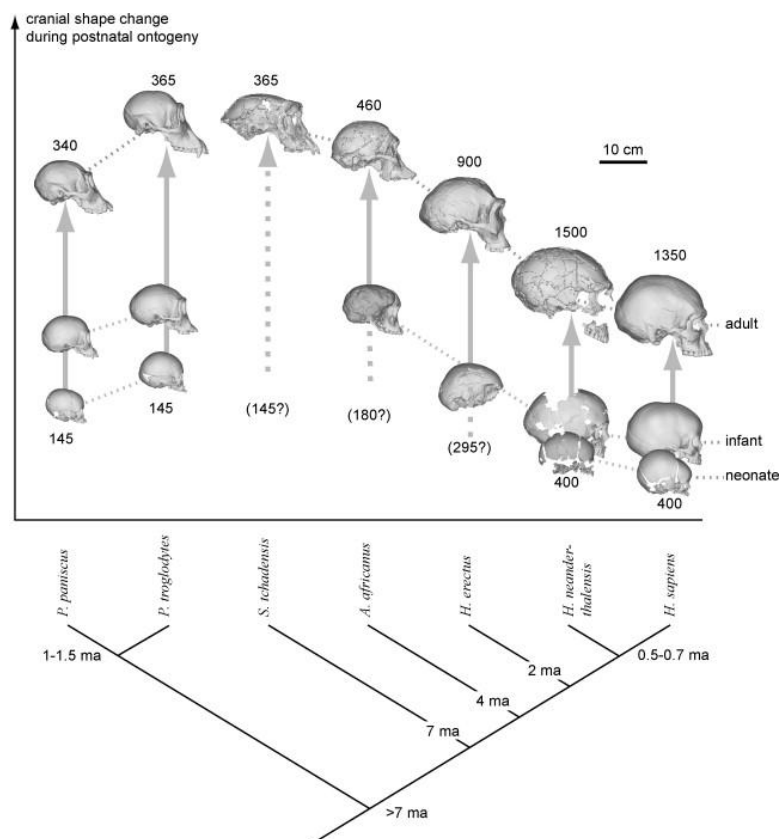


Figura V. Árbol filogenético de la evo-devo craneal de los homínidos (Zollikofer y De León, 2010)

El fósil homínido infantil conocido más antiguo se trata del niño de Taung de unos 3,8 años, representado en la *Figura V* y perteneciente a la especie *Australopithecus africanus*. Del fósil se pudo reconstruir su sutura metópica a partir de técnicas virtuales sobre la línea natural del endocast del cerebro que evidencia en la fontanela, estando ya cerrada en el nacimiento, la zona por donde comienza la fusión. El cierre de la sutura metópica en una fase temprana se corresponde con una característica primitiva propia de los catarrinos, si no lo es de todos los

primates. Su comparación con cráneos en diferentes fases ontogenéticas de HAM, chimpancés y bonobos reveló que esta especie exhibió ya en este estadio de la evolución humana una variación ontogenética que la aproxima más a los seres humanos. Esto es debido a que en los chimpancés la sutura metópica se cierra generalmente poco después del nacimiento, a diferencia de los humanos y el fósil del niño de Taung (Falk et al., 2012).

Aunque existe cierta variabilidad intraespecífica en el momento del cierre entre humanos y chimpancés, estos últimos tienen un porcentaje de casos de fusión muy superior que los humanos en las primeras fases del desarrollo dental. A modo de comparación, en el momento de la erupción del primer molar definitivo, que se corresponde con la edad cronológica de Taung, la probabilidad de que la sutura metópica continúe abierta es solo de alrededor del 6% en los chimpancés y del 20% para los *H. sapiens*, quienes a veces presentan la sutura sin fusionar en la edad adulta como una variante anatómica. De un estudio de seis homínidos fósiles gráciles (no parantropinos), cinco *A. africanus* y un *Homo* temprano, solo el niño de Taung y el joven *Homo* presentan evidencias de suturas metópicas sin cerrar, sin haber registro de otras en fósiles anteriores o ni en los *Paranthropus* (Falk et al., 2012).

Las hipótesis propuestas para la ralentización de esta fusión ósea, que se cree ser el mismo mecanismo por el que un porcentaje de humanos modernos la presentan sin fusionar en la adultez, estaría relacionada con el desarrollo cerebral. Por un lado, el cerebro teóricamente superior de los neonatos de *A. afarensis*, supondría un parto más complicado que en los chimpancés por el espacio pélvico reducido por el bipedismo y las cabezas de mayor tamaño de los neonatos, pudiendo suponer el origen del dilema obstétrico humano. Por otro lado, el retraso de la sutura metópica supondría una ventaja para el gran crecimiento cerebral y neurocraneal en las primeras etapas tras el nacimiento, destacando áreas de la región anterior como la corteza frontal, mucho más desarrollada en los humanos. Así, el retraso de la sutura metópica haría de estos cráneos estructuras con una mayor plasticidad en estas etapas más comprometidas y con más transformaciones ontogenéticas (Falk et al., 2012).

Por otro lado, el estudio de fósiles infantiles más cercanos evolutivamente a *H. sapiens*, concretamente de *Homo erectus*, arrojan luz sobre el desarrollo ontogenético en un estadio evolutivo más próximo al actual. Mojokerto (*Figura V*), un fósil infantil de la bóveda craneal de esta especie humana, aun siendo muy debatida tanto su datación cronológica como su edad, supone un elemento clave para trazar la tendencia evolutiva del desarrollo del cráneo.

Un estudio mediante tomografía computarizada del fósil de entre 1,8-1,2 MA reveló la presencia de la sutura metópica en el frontal, no visible sin esta tecnología, que ha permitido diagnosticar la edad del individuo en 0,5-1,5 años. Tomando como referencia un estudio que

sitúa el ECV en 630 cm<sup>3</sup> y comparándolo con fósiles adultos de la misma especie, se pudo observar que esta especie disponía a la edad de 0,5-1,5 años el 69-73% del volumen total que alcanza en la edad adulta. Comparando esos mismos valores con el ECV de chimpancés y humanos de la misma edad se obtuvieron valores del 80 y 62% respectivamente. A pesar de la limitación de fósiles infantiles de *H. erectus*, estos datos suponen una evidencia de la tendencia continua de la neotenia e hipermorfofosis en la evolución de la ontogenia humana (O'Connell & DeSilva, 2013).

Resulta importante remarcar también el fósil KNM-WT 15000, también conocido como niño de Nariokotome, un fósil subadulto de *H. erectus* africano datado en 1,8 MA. Tomando de referencia los valores de los humanos modernos, pues dispone de proporciones corporales comparables, la edad estimada de este individuo (con una altura y ECV similar al que alcanzaría en la edad adulta), sería la de un adolescente de 12-17 años. Sin embargo, estudios integrales del individuo teniendo en cuenta la histología dental sugieren una edad alrededor de los 8 años, lo que supone una tasa de desarrollo ontogénico situada entre los valores del chimpancé y los HAM (Ruff & Burgess, 2015 y Rightmire, 2013). A pesar de la utilidad de la comparación del desarrollo de los fósiles homínidos con los humanos modernos y otros simios resulta importante no caer en reduccionismos, y como señalan Dean y Smith (2009) “*Una vez que dejemos de intentar forzar a Nariokotome a encajar en los patrones actuales, podremos explorar un enfoque más evolutivo*”.

La especie *H. sapiens*, única representante homínida viva, es biológicamente muy homogénea. Sin embargo, los humanos modernos, y desde el final del Pleistoceno, presentan endocráneos más globulares y con caras más retraídas que los fósiles más antiguos de esta especie. La comparación de fósiles infantiles y adultos antiguos con sus equivalentes actuales indican valores del desarrollo ontogénico en los límites dentro de la normalidad actual, donde el aumento de la globularidad craneal podría ser consecuencia de la reducción del esqueleto facial observado en los HAM respecto a los primeros *H. sapiens*. Esta reducción facial podría estar ligada a algún factor tecno-cultural relacionado con el procesamiento de alimentos, como el observado en la transición entre el final del Paleolítico y el comienzo del Neolítico. En este último se produjo un patrón similar con la llegada de la agricultura y la ganadería, que con cambios en la alimentación se seleccionó una reducción en el sistema masticatorio y cráneos ligeramente más globulares (Zollikofer et al., 2022).

De la misma manera que *H. sapiens* ha sufrido pequeños cambios evolutivos, las poblaciones actuales presentan ligeras variaciones en la morfología craneofacial. Si bien todas las poblaciones humanas pasan por los mismos estadios del crecimiento, estas diferencias podrían resultar de tasas distintas que afectasen al tiempo del desarrollo ontogénico de

ciertos rasgos anatómicos dependiendo de la ancestría de los individuos. Un estudio con una muestra de 756 individuos de rango etario fetal a 20 años, con edades, población de origen y sexo conocido pudo determinar que mientras algunas características orofaciales son estables desde la etapa fetal, otras, como la forma de la abertura nasal, alcanzan la estabilidad en la infancia y adolescencia, mientras que los rasgos relacionados con la oclusión y masticación se estabilizan en la adultez temprana. El estudio determinó que aunque algunas características poblacionales se encuentran ya presentes en las caras infantiles, durante el desarrollo ontogenético estos rasgos propios de cada población se van acentuando, resultando así de especial interés en el campo de la antropología forense para aproximar la ancestría de los restos (Wood, 2015).

Ello podría resultar de interés médico, por ejemplo para determinar percentiles y variaciones patológicas en el crecimiento de una manera más precisa en función de la población de los pacientes, pues en el campo de la medicina sigue habiendo una brecha “racial” y sexual por una mayor representación de ascendencia europea y masculina en los estudios. Por ejemplo, como consecuencia de esta infrarrepresentación en los ensayos de fármacos, la diversidad poblacional y sexual puede tener en ocasiones reacciones adversas a los medicamentos en la población femenina y de origen no europeo (Bøttern et al., 2023).

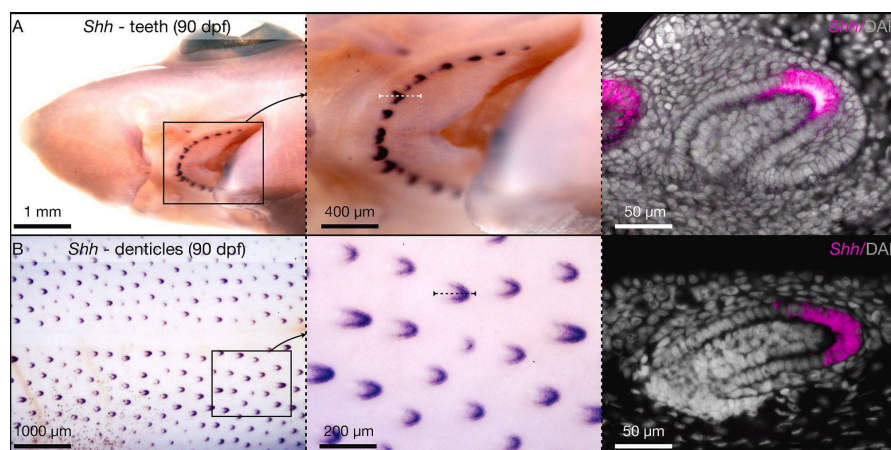
De León *et al.* (2016) estudió el desarrollo cerebral neandertal a partir de la morfología de los neurocráneos de fósiles neandertales de hasta dos años, pues se creía que hasta esa edad *H. sapiens* alcanzaban un desarrollo singular derivado implicado en un desarrollo cerebral y cognitivo único tras el nacimiento. Sin embargo el análisis del desarrollo del neurocráneo neandertal y su comparación con *H. sapiens* mostró que los patrones ontogénicos serían muy similares en ambas especies atendiendo a la configuración estructural del endocráneo.

Resulta interesante mencionar que los neandertales y *H. sapiens* se reprodujeron durante su coexistencia en Eurasia, dejando una huella genética en las poblaciones no africanas. En un estudio con alrededor de 4.500 individuos con resonancia magnética y análisis genéticos se reveló que dos introgresiones neandertales en los genes *UBR4* y *PHLPP1*, involucrados en la formación de neuronas y en el desarrollo del aislamiento de mielina respectivamente, estarían implicados en la formación de cráneos ligeramente menos redondeados (Gunz et al., 2019).

Aunque se trata de una variación sutil, parece indicar un ligero parecido con esta especie humana, caracterizada por un cráneo más alargado y menos redondeado. Se evidencia una vez más el factor de la integración morfológica del desarrollo cerebral con el craneal en la morfogénesis craneal. También permite destacar como la evolución afecta a la biología de las poblaciones actuales en su desarrollo y características a través de la selección natural

## 7.2.2 El desarrollo de los dientes en la evolución humana

Como se ha explicado anteriormente, los dientes son una estructura derivada evolutivamente de un tipo de odontode presente en los peces cartilaginosos denominada dentículo. Tanto los dentículos como los dientes presentan un patrón histológico similar y comparten muchos genes implicados en su desarrollo, como puede verse en la *Figura VI*. Con el origen de los gnatostomados estas estructuras se incorporaron en la cavidad oral, distinguiéndose de los dentículos y apareciendo así los dientes (Nicklin et al., 2024).



*Figura VI. Homologías de odontodes mostrando la expresión del gen Shh en ambas estructuras.*

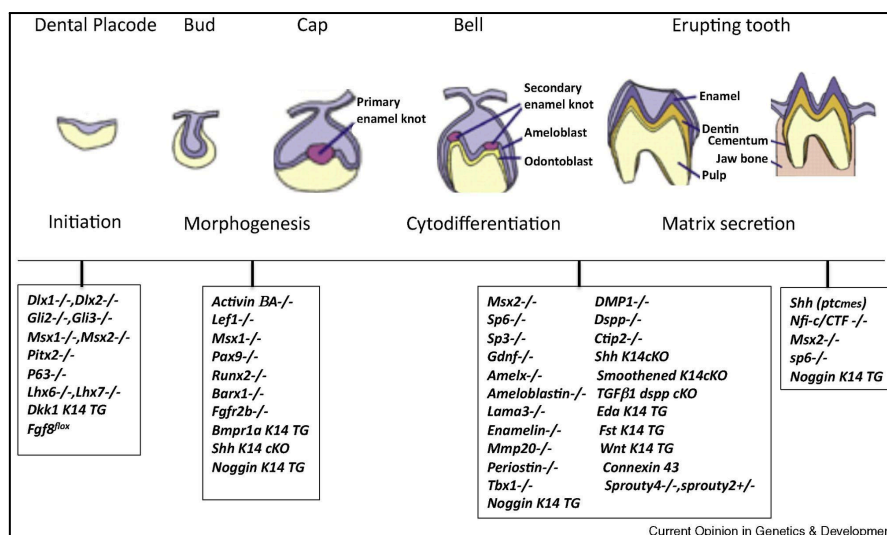
*A: dientes. B: dentículos. Imagen extraída de Nicklin et al., 2024*

En los seres humanos, la formación dental se produce a partir de la quinta semana de vida intrauterina, donde ya pueden visualizarse los tejidos duros, el esmalte y la dentina, a partir de radiografías. En la cavidad bucal del embrión, la zona de unión del mesénquima (tejido embrionario derivado del mesoderma) con el ectodermo y con la participación de células de la cresta neural, forman el denominado ectomesénquima. Se distinguen tres etapas; en la primera, la etapa de brote, del ectodermo surgen 10 láminas dentales por arcada en el lugar donde se desarrollará cada diente, que darán lugar rápidamente a cada yema, y después, una lámina vestibular que se degenerará. Se forman primero las 20 yemas de cada diente deciduo, y a continuación las 24 yemas de los incisivos, caninos, premolares y primeros molares definitivos. Las yemas de los ocho molares restantes (los segundos y terceros molares de cada arcada) se generan tras el nacimiento (Harris, 2015 y Carrillo et al., 2017).

En la etapa de casquete, en el interior de la lámina dental, se desarrolla un órgano del esmalte, y en su extremo más interno, el tejido mesenquimal que está en contacto con este forma la papila dentaria, que después queda invaginada por el tejido derivado del órgano del esmalte. Por lo tanto, mientras que el ectodermo forma el esmalte, el mesénquima origina la papila dental, la precursora de la pulpa dental. En la capa más externa de la papila dental se

originan los odontoblastos (precursores de la pre dentina y luego de la dentina tras su calcificación) y, separados por una membrana basal, ameloblastos originados a partir de las células cuboides del epitelio interno del órgano del esmalte. Por último, en la etapa de campana se producen los procesos que dan lugar a la histodiferenciación dental. El órgano del esmalte adquiere forma de campana. Cuando la formación de la dentina y el esmalte está a punto de concluir respectivamente por los odontoblastos y lo ameloblastos respectivamente, se forman las raíces dentales a partir de los cementoblastos, formando el cemento radicular (Harris, 2015 y Carrillo et al., 2017).

Todo este proceso por el cual se comienzan a formar los dientes a nivel tisular está controlado por una serie de más de 300 genes y las vías moleculares expresadas por estos, como se muestra en la *Figura VII*. A través de las técnicas de biología molecular creando animales transgénicos, se han podido identificar los genes que intervienen en cada diferenciación durante la odontogénesis y las anomalías en los tejidos si se ven alterados. Destacan por su amplia conservación durante la evolución los genes *BMP*, *FGF*, *SHH* y *WNT* al mediar las interacciones entre el tejido epitelial y mesenquimal durante la formación de los dientes. De esta manera, en caso de que se produzca alguna alteración de las señales entre estos genes conlleva a aberraciones en el desarrollo, como la agenesia o la inhibición del desarrollo dental en periodos tempranos, provocando anodoncia (Bei, 2009 y Harris, 2015).



*Figura VII. De izquierda a derecha: placoda dental, etapas de brote, casquete, campana y erupción dental, así como los cambios morfológicos y los genes mediadores. Imagen extraída de Bei, 2009.*

Igualmente, la alteración de otras moléculas mediadoras durante el desarrollo puede influir en malformaciones o en anomalías, como la proteína Ectodin, cuya ausencia provoca dientes supernumerarios o en inhibir la señal del gen *BMP* (Bei, 2009). También existen variantes anatómicas con base genética conocida, como los incisivos superiores en forma de pala

(*shoveling incisors* en inglés), causada por la variante alélica denominada 1540C o V370A del gen *EDAR*, un gen pleiotrópico implicado en la expresión fenotípica de varios tejidos derivados del ectodermo como el pelo y las glándulas mamarias (Harris, 2015).

Una vez formados los dientes, estos disponen de unos patrones cronológicos que hacen que erupcionen en la cavidad bucal desde su formación en el folículo a través de la formación de las raíces dentales y de la resorción ósea que les abre el camino. Por lo general, la erupción de los dientes deciduos comienza a los 6 meses y dura hasta los 2,5 años, estando todos los dientes de leche erupcionados a los 3 años (fin de la etapa infantil 1). Conforme los maxilares crecen, a los 6 años aproximadamente (fin de la etapa infantil 2) erupciona tras del segundo molar deciduo el primer molar definitivo (M1), dando comienzo a la dentición mixta que continúa con la erupción de los incisivos definitivos a los 6-8 años. Ahora, en la etapa juvenil viene un periodo de pausa, y a continuación, comienzan a aparecer los caninos, premolares y el segundo molar (M2) alrededor de los 11-12 años.

Con la erupción de los incisivos, caninos y premolares permanentes, las raíces de los dientes deciduos en estas posiciones son reabsorbidas y eliminadas, de manera que al desaparecer las raíces de los últimos molares deciduos comienza la dentición permanente (Liversidge, 2015). La erupción dental finaliza con la llegada de los terceros molares o muelas del juicio (M3), que se produce entre los 18-21 años y marca el comienzo de la vida adulta, si bien puede retrasarse o no llegar a erupcionar (Pérez-Pérez, 2023). Se puede ver a continuación la *Tabla 1* donde se exponen las etapas del crecimiento y de erupción dental.

**Tabla 1. Etapas de crecimiento y erupción dental**

<b>Etapas</b>	<b>Tipo de dentición</b>	<b>Erupción dental</b>	<b>Edad aproximada</b>
Infantil 1 (0 - 3 años)	Dentición decidua	Todos los dientes de leche	6 meses - 3 años
Infantil 2 (3 - 7 años)	Dentición mixta	Primer molar deciduo (M1)	5,5 - 6 años
		Incisivos definitivos (I1 y I2)	6 - 8 años
Juvenil (7 -10 años)	Dentición mixta	Caninos (C)	9 - 12 años
		Premolares (P3 y P4)	10 - 12 años
Subadulta (10 - 18 años)	Dentición mixta al inicio y permanente desde los 12	Segundo molar deciduo (M2)	11 - 12 años
Adulta (desde los 18 años)	Dentición permanente	Tercer molar deciduo o muela del juicio (M3)	17 - 21 años

*Elaboración propia a partir de Liversidge (2015) y Pérez-Pérez (2023).*

Comparando las etapas de crecimiento a partir de la erupción dental de los humanos con otras especies de simios es posible observar que en los humanos modernos existe una prolongación en el desarrollo y un retraso cronológico de la erupción dental importante respecto a otras especies, como puede verse en la *Tabla 2*. Es de especial interés la erupción de los molares al conservar el orden de erupción y su relación con otros acontecimientos.

**Tabla 2. Edad aproximada en años de la erupción molar decidua en homínidos**

Molar / Id	<i>Pongo</i>	<i>Gorilla</i>	<i>Pan</i>	<i>A. africanus</i>	<i>H. erectus</i>	<i>H. sapiens</i>
<b>M1</b>	3,5	3,5	3,2	~ 3,2	~ 3 - 6	5,5 - 6
<b>M2</b>	5	6,6	6,5	~ 6,5	~ 7 - 10	11,5
<b>M3</b>	10	10,4	10,7	~ 10 - 12	~ 10 - 17	17 - 21

*Elaboración propia a partir de Pérez-Pérez (2023), Dean & Liversidge (2015) y Smith et al. (2015)*

Así, a lo largo de la evolución humana es posible constatar una ralentización en el desarrollo, con etapas infantiles, juveniles y subadultas mucho más largas en *H. sapiens* que en cualquier otro simio o homínido, destacando un largo periodo de adolescencia prácticamente inexistente en las especies más alejadas filogenéticamente. En las especies actuales es relativamente sencillo establecer los patrones de erupción dental a partir del estudio del desarrollo dentario de individuos de diferente rango etario durante su crecimiento. Sin embargo, los fósiles homínidos inmaduros de cada especie suponen muestras esporádicas e incompletas del proceso de desarrollo dental humano a lo largo de la evolución.

Los dientes, a diferencia del cráneo, no son una estructura de la cual se pueda extraer tanta información sobre la evolución del linaje humano a partir de su comparación con los chimpancés, pues ambos linajes han desarrollado estructuras bastante diferenciadas de las presentes en el AC de humanos y chimpancés, al ser los dientes estructuras multifuncionales sujetas a muchos factores. El género *Ardipithecus*, un homínido de 5,8-4,5 MA, aun siendo un miembro del linaje humano, es un modelo muy representativo de cómo sería el último AC de *Pan* y *Homo*, pues presenta características diferenciadas y compartidas tanto con humanos y chimpancés, y su antigüedad sugiere que el ancestro común de los dos géneros era diferente de ambos. Por lo tanto estos últimos han desarrollado sus características propias durante la evolución del linaje panino (White et al., 2015).

Tradicionalmente se pensó que el canino humano, muy reducido, sería un rasgo derivado de un AC de *Pan* y *Homo* con caninos similares a los primeros. Sin embargo, el canino es un diente que en primates presenta un importante dimorfismo sexual, pues está relacionado con conductas sexuales de competencia entre machos en especies que presentan un modelo de

poliginia, en el que un macho alfa se aparee con varias hembras y compite con otros machos. Por lo tanto, el incremento de los caninos es una característica ligada a la competencia entre machos y no a la alimentación. De esta manera, aunque el chimpancé y los gorilas presentan un canino de gran tamaño, serían rasgos adquiridos por convergencia debido a hábitos de comportamiento sexual parecido. *Ardipithecus* también arroja luz aquí, presentando un canino mucho menor que en chimpancés, sugiriendo un incremento en el linaje panino y una reducción mayor en el linaje de homínidos que condujo a los HAM (Pérez-Pérez, 2023).

En cambio, el grosor del esmalte dental es otra característica muy diversa en los primates, si bien está relacionada directamente con la dieta. *Pongo* y *Homo* poseen una capa gruesa de esmalte, pero *Pan* y *Gorilla* la tienen más fina. Mientras que una capa fina de esmalte está relacionada con alimentos blandos, como las dietas frugívoras de gorilas y chimpancés, el engrosamiento del esmalte informa de una dieta abrasiva, al hacer este de capa protectora ante la dureza de los alimentos. El cambio climático, y con ello el ecológico en el ambiente del linaje humano sugiere un cambio de selvas a savanas en el Plio-Pleistoceno que llevaría consigo un importante cambio en la alimentación. De igual manera, *Ardipithecus* presenta una capa de esmalte fina que refuerza la idea de que el estado basal, la plesiomorfía, sería el esmalte fino, haciendo que posteriormente evolucionasen dientes, y en concreto molares, con un mayor grosor dental en *Homo* y más aún en *Paranthropus* a causa de los cambios en la alimentación (Pérez-Pérez, 2023).

Puesto a que la información evolutiva mediante la comparación de los dientes de chimpancé y humanos es muy limitada, esta tiene que analizarse en los fósiles homínidos. Como se ha explicado previamente, los fósiles inmaduros suponen una fuente muy rica para trazar la evo-devo dental, pues cada fósil subadulto con restos dentales representa un estadio preciso del desarrollo dental, que sumado a la edad del individuo, permite analizar la cronología de estos cambios morfológicos en el ciclo vital de las especies antecesoras humanas. Así, volviendo a la *Tabla 2*, se observa que el patrón de erupción dental estimado para *Australopithecus africanus*, así como para cualquier homínido anterior o diferente del linaje *Homo* es prácticamente igual que el de los chimpancés.

Y por otro lado, *Homo erectus* presentaría ya un patrón intermedio entre los chimpancés y los humanos modernos. Sin embargo, ese rango tan amplio no se trata de una gran variedad en la edad de erupción dental intraespecífica de *H. erectus*, sino una cronología indeterminada cuyos valores oscilarían entre los de simios y humanos modernos. La razón por la que no es posible a día de hoy establecer valores más precisos se debe a la limitación de los fósiles subadultos de esta especie, pues se requerirían grandes muestras de este tipo de restos de diferentes edades cronológicas y que exhibieran estadios del desarrollo próximos a la

erupción dental de cada diente (o al menos de cada molar deciduo), para correlacionar ambas características. Por lo tanto la interpretación de la edad de muerte de estos fósiles es imparcial al valorarlos respecto a los patrones de crecimiento de HAM o chimpancés cuando habrían tenido sus propios valores, como sucedió con el niño de Taung, con una edad de 6 o 3,3 años en función de si se comparaba con el patrón de erupción molar de HAM o chimpancés respectivamente. Sin embargo, estudios de histología dental en la década de 1960 permitieron cuantificar en días la tasa de crecimiento dental de las capas de esmalte y dentina en dientes de humanos modernos (Modesto-Mata, 2023).

Así, Bromage y Dean publicaron en 1985 un estudio innovador que arrojaría luz en la edad de los fósiles a partir de la aplicación de la histología dental en el campo de la evolución humana, contando las líneas de crecimiento del esmalte. Observaron que el patrón tanto en *Australopithecus* como *Paranthropus* estaba alejado del de los humanos modernos y era similar al de los chimpancés, lo que sugiere un estado plesiomórfico en el desarrollo dental de estos, como en los simios actuales (Bromage & Dean, 1985), si bien un estudio posterior permitió ajustar la edad del niño de Taung en alrededor de 3,7-3,9 años (Smith et. al, 2015).

Tanto la formación de esmalte como de dentina tienen un ciclo circadiano que se manifiesta con la formación de una capa de cada tejido diaria distinguibles entre sí microscópicamente. Algún animal expresa además unas capas más marcadas en la dentina que también tienen una cronología fija en el individuo, si bien existe una variabilidad intraespecífica y entre taxones. Las estrías diarias del esmalte se denominan estrías transversales, mientras que las que están más marcadas se denominan estrías de Retzius o perikymata cuando se ven en el exterior. Al haber el mismo número de estrías transversales entre dos de Retzius en el mismo individuo se puede determinar la periodicidad de la especie (aunque existe variabilidad intraespecífica) al establecer el número de estrías transversales (diarias) entre dos estrías de Retzius. En la dentina se da el mismo patrón, pero las estrías reciben otros nombre (estrías de von Ebner y estrías Andresen), como puede verse en la *Figura VIII* (Modesto-Mata, 2023).

Así, la periodicidad de *Homo sapiens* es de unos 8 días, mientras que las de los chimpancés es de 6-7, lo que corresponde con el número de estrías transversales hasta la formación de una estría Retzius en cada especie respectivamente. Al ser un análisis cuantitativo observable con el estudio histológico de los dientes, es posible cuantificar la periodicidad de fósiles homínidos y el crecimiento del esmalte, así como establecer la edad de los individuos juveniles que no han alcanzado el desarrollo dental. De esta manera se ha podido determinar que la periodicidad de especies de *Australopithecus* y *Paranthropus* es de 7 días, mientras que en diferentes fósiles y especies de *Homo* tempranos, al igual que en muchos HAM, la periodicidad es de 8 días (Lacruz et al., 2008).

a): estrías transversales

b): estrías de Retzius

c): estrías de la dentina

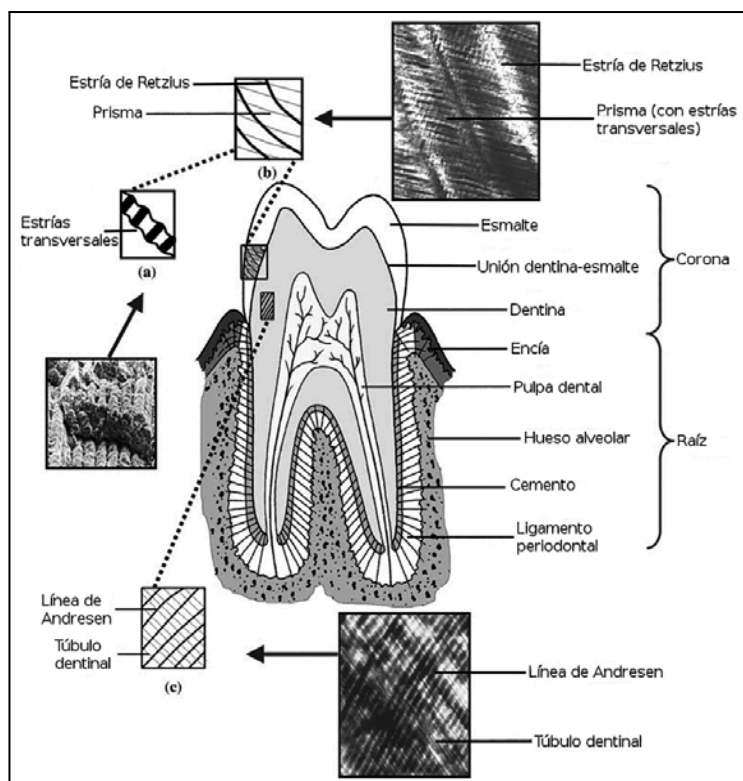


Figura VIII. Histología dental. De Modesto-Mata (2023) editada a partir de Fitzgerald y Rose (2008).

También es posible así estudiar la tasa de secreción diaria de esmalte (DSR) al medir en micrómetros ( $\mu\text{m}$ ) la distancia de entre dos estrías de Retzius y dividirlo entre la periodicidad del individuo o especie, es decir, de sus estrías transversales. Estos valores difieren dependiendo de la región anatómica del diente, pero tomándose la misma siempre (en este caso la media de la capa externa de las cúspides de los molares de varios individuos de la misma especie), unos investigadores pudieron establecer la cantidad de esmalte expresada en  $\mu\text{m}/\text{día}$  para cada homínido. Así, mientras que los HAM producen alrededor de  $5,2 \mu\text{m}/\text{día}$  en esta zona, especies de *Paranthropus* producían entre  $6,53-7,25 \mu\text{m}/\text{día}$ , permitiendo observar una correlación significativa entre la DSR y el grosor dental, al ser el esmalte el componente más decisivo en la determinación del tamaño dental de los homínidos (Lacruz et al., 2008).

Los HAM y los neandertales presentan un desarrollo dental más lento con una periodicidad más larga respecto a homínidos más antiguos. Sin embargo, saber cómo y cuándo se produjo este cambio del desarrollo dental en la evolución humana implicaría analizar diversos dientes de diferentes especies ancestrales, tanto de humanos modernos como de neandertales. Así se podrían observar cambios que arrojasen algo de luz sobre la aparición del patrón moderno del desarrollo del esmalte en la historia natural del linaje. Utilizando técnicas histológicas, unos investigadores analizaron una amplia gama de dientes provenientes de los yacimientos

paleontológicos de Atapuerca en los que se incluían dientes de humanos de especie indeterminada datados en 1,3-1,1 MA de la Sima del Elefante, restos de *Homo antecessor* datados en 0,9-0,8 MA de la Gran Dolina y restos de pre-neandertales de la Sima de los Huesos de hace alrededor de 430.000 años, así como de muestras humanas actuales, cubriendo así alrededor de 1 MA de evolución humana.

El equipo contó y midió las perikymata, analizó la periodicidad, comparó patrones y estableció la DSR. El menor número de perikymata, una periodicidad más baja (7) y un DSR superior en *H. antecessor* y en los homínidos de la Sima de los Huesos indicaron un desarrollo dental más rápido en estos taxones que en *H. sapiens*. Se observaron también diferencias en los cambios de estos patrones dependiendo de los dientes, con los caninos superiores por ejemplo con una evolución más rápida respecto a otros dientes, lo que podría sugerir una selección natural independiente según la pieza dental. Esto sería posible pues algunos mecanismos de regulación genética durante la morfogénesis dental son diferentes entre las piezas superiores e inferiores así como entre los incisivos, caninos y premolares por un lado y molares por el otro, pues se desarrollan en una extensión distal de la lámina dental primaria. Sin embargo, existe una tendencia en la evolución conjunta de premolares y molares, la cual se observa en *H. antecessor* (Modesto-Mata et al., 2020).

El desgaste y fragmentación de los homínidos de la Sima del Elefante no permitió obtener valores significativos para este taxón. El estudio permitió identificar tres patrones, que se corresponden con las tres poblaciones; *H. antecessor*, los homínidos de la Sima de los Huesos y *H. sapiens*, destacando los últimos por alrededor de un 20% más de perikymata que en las otras especies (Modesto-Mata et al., 2020). El uso de la histología resulta así en una herramienta fundamental para diagnosticar la edad de muerte de los individuos jóvenes y observar los cambios evolutivos del desarrollo dental a nivel tisular, así como interpretar los fósiles de especies extintas de manera objetiva sin aplicar las reglas de erupción dental de los humanos modernos o de los chimpancés. Sin embargo, no es posible trazar relaciones entre el desarrollo dental a nivel tisular con los patrones de erupción dental, resultando complicado obtener información del desarrollo dental en especímenes con desgaste dental antemortem o postmortem por las alteraciones tafonómicas, algo bastante común en fósiles antiguos.

Los dientes, al igual que otras estructuras anatómicas del ser humano, presentan variación en *H. sapiens* como consecuencia de diferentes factores como la ancestría, el dimorfismo sexual, la genética y el medio ambiente. Por ejemplo, las poblaciones africanas presentan por lo general una capa de esmalte más gruesa, los europeos dientes y masas dentales más pequeñas y las poblaciones asiáticas y nativas americanas una significativa proporción de incisivos en forma de pala. En todos esos factores que intervienen en la morfología dental

destaca la ontogenia, que resulta un eje central, pues es el momento en el que esos factores influyen en los dientes hasta dar forma a la morfología adulta.

Aunque hay pocos estudios, algunos investigadores han mostrado que entre la variabilidad en el desarrollo dental de las poblaciones se observa un desarrollo un 5% más acelerado en las africanas respecto a las europeas, con las australianas y coreanas en el extremo de aceleración y ralentización ontogenética respectivamente. Se ha observado también una diferencia geográfica generalizada con tasas más lentas del desarrollo dental en las poblaciones del hemisferio norte que en las del sur (Dhamo et al., 2018 y Scott et al., 2018).

Es muy interesante un estudio en el que se analizaron los genes y las proteínas que se expresan en el tejido dental en los genomas de denisovanos y neandertales y su comparación con poblaciones actuales. Se identificaron como polimorfismos ancestrales aquellas variantes presentes tanto en las poblaciones humanas como en chimpancés y gorilas para después seleccionar las que eran propias de neandertales por un lado, y de denisovanos por otro. Se pudo así trazar diferentes patrones en la distribución de estos genes implicados en la morfología y características dentales, que aún poco explorados, algunas variantes muestran procesos de selección natural, así como el flujo de diferentes poblaciones humanas, incluyéndose los neandertales y los denisovanos (Zanolli et al., 2017).

Resulta necesario continuar caracterizando estas variantes genéticas, su expresión dental y su distribución geográfica para comprender su relevancia en la variabilidad morfológica dental, en la historia natural y en el desarrollo. Entre las variantes dentales resulta de especial importancia para comprender el valor de la expresión génica y la evolución el gen *EDAR*, involucrado en la forma de pala de los incisivos centrales en los asiáticos y nativos americanos, como se ha comentado previamente. Al tratarse de un gen pleiotrópico que además de afectar a los dientes se expresa también en otros tejidos de origen ectodérmico como las glándulas, algunas investigaciones apuntaban a una selección positiva en relación a la termorregulación durante la sudoración.

Otra hipótesis sugiere que la selección de ese alelo hace alrededor de 20.000 años podría residir en la mejor nutrición y obtención de vitamina D durante la lactancia en las poblaciones de Beringia. A tal latitud y en aquel contexto climático los bajos niveles de radiación ultravioleta habrían dificultado la síntesis de esta vitamina, esencial para el desarrollo y el sistema inmunitario. Esto podría haberse compensado con una mejor transmisión de nutrientes de madres a hijos al incrementar las ramificaciones ductales de las glándulas mamarias provocadas por la variante *EDAR* que causa los incisivos en pala, resultando esto último en su efecto secundario (Hlusko et al., 2018).

Otro estudio publicado en 2025 realizó un análisis de asociación del genoma completo para determinar variantes dentales poblacionales con una muestra con datos dentales y genómicos de 882 personas de una población mixta con ancestría europea, africana y nativa americana. Se identificaron 18 regiones del genoma asociados a la forma y tamaño dental, y a excepción del gen *EDAR*, que observaron que alguna variante también estaba implicada en el incremento del diámetro mesiodistal de los dientes, las 17 regiones restantes no se habían asociado previamente a la morfología dental. Algunas de estas regiones mostraron en genes ortólogos de ratón una relación con el tamaño dental y se identificó además la implicación de una variante neandertal cuya posible herencia europea en la población estudiada pueda así relacionarse con características dentales propias de la población europea (Li et al., 2015).

En definitiva, los dientes son una estructura muy compleja y variable con un origen evolutivo muy peculiar que puede trazarse hasta tejidos derivados del ectodermo de los peces, si bien en los mismos seres humanos puede verse la relación de genes implicados tanto en los dientes como en el pelo o las mamas, de origen ectodérmico. Debido a la amplia función de estos componentes son muy susceptibles a evolucionar para adaptarse a nuevas condiciones ambientales, nutricionales y comportamentales, siendo los dientes fósiles de homínidos testigos de ello, así como de un desarrollo cada vez más lento pero prolongado en el tiempo. Su variación en los humanos modernos y durante su desarrollo muestran diversas adaptaciones y tendencias poblacionales, algunas todavía por comprender, que requerirán de más estudios, tanto morfológicos como de antropología molecular, para interpretarlas como procesos de selección natural o bien como consecuencia de la deriva genética.

### **7.3 La regeneración dental bajo la visión de la evo-devo**

La regeneración de tejidos con aplicaciones médicas es el principal objetivo de la medicina regenerativa, la cual se interesa en la investigación de la capacidad de ciertos tejidos en regenerarse y en cómo inducir esta propiedad en las células para aplicarlos al ámbito médico. De esta manera estas herramientas pueden servir para producir órganos compatibles derivados de células del propio paciente cuando fallan, enferman o sufren un accidente, regenerar tejidos o células que alteren la fisiología humana y empobrezcan la calidad de vida e incluso crear de nuevo piezas dentales, entre otras aplicaciones clínicas.

La regeneración, al ser un fenómeno de interés médico hace que lo sean también sus bases biológicas para desvelar los mecanismos celulares y moleculares que lo hacen posible, así como desde la biología evolutiva para rastrear y conocer el origen y distribución filogenética de este posible “segundo desarrollo” en diferentes estadios ontogénicos de algunos animales.

Una de las grandes cuestiones por resolver yace en la naturaleza de este fenómeno, el cual podría suponer una característica basal de los animales perdida en la evolución de algunos taxones o bien haberse desarrollado de manera independiente en los clados con esta capacidad.

En los animales se encuentran cinco tipos de regeneración en función del nivel estructural de regeneración que puede alcanzarse, pudiendo ser una regeneración celular, tisular, a nivel de un órgano, estructural cuando afecta a todo un apéndice o bien una regeneración completa cuando un organismo es capaz de desarrollar una cabeza y cola a partir de pequeños fragmentos del cuerpo. Existen diferentes tipos de células madre con diferente grado de capacidad regenerativa, siendo las pluripotentes aquellas con el mayor potencial. Existen organismos como las planarias (animales bilaterales triblásticos) en las que se encuentran estas células más allá de su embriogénesis, hasta la vida adulta, regenerando células tanto en un estado de homeostasis como regenerativo. Los mamíferos sólo las presentan durante la embriogénesis, y en caso de ser inyectados con estas células en la adultez no producen regeneración, sino teratomas, unos tumores de células embrionarias (Slack, 2017).

Algunas evidencias sugieren que la capacidad regenerativa, o los mecanismos moleculares que lo permiten, sería una característica basal de los animales. La regeneración en los bilaterales consiste en la regulación de las bases del desarrollo embriológico que dan lugar a los planes corporales, mediados por los genes *Wnt* en el eje anteroposterior y *BMP* en el patrón dorsoventral. Pero la variabilidad de la capacidad regenerativa en distintas especies de linajes y sus vías moleculares indica, al menos parcialmente, diferentes adaptaciones de regeneración tisular. Un ejemplo es el ratón espinoso (*Acomys*), que a diferencia de otros mamíferos adultos presenta cierta capacidad regenerativa en las lesiones epidérmicas en vez de formar cicatrices.

Se cree que habrían adquirido esta piel para facilitar su fuga de depredadores, pues es un 20% más frágil que la de otros ratones y su regeneración tisular apenas produce colágeno, con la nueva piel presentando las estructuras epidérmicas normales, incluyendo folículos pilosos. Así, aunque muchas moléculas implicadas en la regeneración se encuentran en todos los animales, existen tipos de regeneración con menor capacidad por la ausencia de células pluripotentes (como en reptiles y ratones espinosos), que son nuevas adaptaciones adquiridas (Slack, 2017).

Curiosamente estudios recientes han demostrado que la cicatrización humana tras las lesiones es un proceso mucho más lento que en otros primates. Después de observar la rápida curación de heridas producidas estudiando algunos primates, Matsumoto-Oda *et al.*

(2025) llevaron a cabo un estudio con cuatro especies de primates, incluyéndose al chimpancé. Anestesiaron a los animales y les produjeron heridas circulares de 40 milímetros. Observaron que mientras la tasa de curación en pacientes humanos en la piel era de unos 0,25 mm diarios, en todos los primates, así como en ratones, esta era de 0,61 mm diarios, sugiriendo una tasa conservada a lo largo de la evolución que derivó en los humanos. Si bien es necesario profundizar estas investigaciones, los científicos sugieren una posible relación de este fenómeno con la reducción del vello corporal, pues una mayor densidad capilar conlleva un aumento en el número de células madre involucradas en la cicatrización.

Los teratomas derivados de la inyección de células pluripotentes también pueden producirse de manera natural, y se cree que se debe a células embrionarias congénitas que persisten tras la formación del feto, haciendo que se desarrollen estos tumores en diferentes estadios del ciclo de la vida, incluyendo la adultez. Por lo general son más comunes en las mujeres, pues aun pudiendo desarrollarse en múltiples estructuras anatómicas aparecen en mayor frecuencia en los ovarios. Al originarse a partir de células embrionarias, estos “tumores monstruosos” atendiendo a su etimología son capaces de desarrollar cualquier tipo de tejido, siendo habitual encontrar en su interior estructuras pilosas, óseas o dentales entre otras (Carrillo et al., 2017).

Los dientes son una de las estructuras que aparecen con mayor frecuencia en estos tumores y aunque no siempre disponen de esmalte, son capaces de diferenciarse en los distintos tipos de dientes y mostrar lateralidad, reproduciendo la odontogénesis normal producida en el embrión y durante el crecimiento. Si bien muchas veces estos dientes presentan una morfología anormal, se ha informado de casos en los que las raíces de estos dientes crecían sobre hueso, presentando una morfología mucho más similar. Aun cuando presentan esmalte, a nivel histológico estos dientes no presentan estrías de Retzius. Resulta necesario conocer sus particularidades, pues aunque no son comunes, hay registro de estas piezas dentales en contextos arqueológicos, por lo que es vital atender a sus características y localización para poder llevar a cabo su diagnóstico paleopatológico, siendo una de las mayores confusiones interpretarlos como piezas dentales en desarrollo de fetos (Foley & Ragsdale, 2022).

La producción de nuevos dientes es pues, aun en forma de aberración ante esta situación clínica, una posibilidad y una forma anómala de regeneración, que puede producirse de manera natural, reproduciendo un segundo desarrollo capaz de generar nuevo tejido especializado, aunque con alteraciones en su estructura y localización. Resulta especialmente interesante que los cánceres y su expansión sigan las reglas de la evolución darwiniana y que, los teratomas (naturales e inducidos al inyectar células madre inyectadas)

que producen tumorigenicidad, utilicen unas mismas vías moleculares y de señalización, mostrando homologías y relaciones biológicas que han de ser analizadas desde la evolución (Knoepfler, 2009). Esta situación podría suponer un punto de partida sobre el que analizar las posibilidades de controlar y modificar estas células, induciendo atavismos de manera que reprodujeran correctamente las estructuras deseadas tal y como sucede en las planarias.

Atendiendo a la evolución de diferentes filos de gnatostomados es posible rastrear los mayores cambios en el desarrollo dental. La dentición basal era homodonta y polifiodonta, es decir, dientes iguales y con capacidad regenerativa, como en muchos peces, reptiles y anfibios. Sus dientes no poseen raíces y están anclados directamente a los maxilares mediante anquilosis o tejido fibroso. Los monotremas, el grupo basal de mamíferos, presentan este mismo patrón aunque en la adultez no tienen dientes, a diferencia de los euterios (actuales marsupiales y placentarios), que poseen una dentición heterodonta y raíces invaginadas, a diferencia de los dientes evaginados de otros filos animales (Jheon et al., 2013 y Fenelon et al., 2023).

Los roedores, animales por excelencia en los estudios experimentales, tienen sin embargo unos dientes peculiares, presentando únicamente dos caninos y un gran espacio sin dientes hasta los tres molares que poseen. Tampoco tienen una dentición difiodonta como la mayoría de mamíferos, sino que disponen un único set de dientes no reemplazables con células madre (al menos en los incisivos), de manera que están en constante desgaste y regeneración. Experimentos y mutantes con más dientes sugieren que podrían disponer de los gérmenes de la segunda dentición aunque no se desarrollen en condiciones normales. Además, el estudio de las células madre de sus dientes, todavía poco explorado, indica una comunicación entre las vías moleculares del tejido de origen ectodérmico y mesenquimal, lo que permite el constante crecimiento de sus dientes, lo cual podría resultar de interés en la investigación biomédica (Jheon et al., 2013).

En los mamíferos difiodontos, al igual que en los vertebrados polifiodontos la regeneración se produce a partir de la lámina dental del diente que ocupaba esa posición y ha sido perdido o dañado, pero mientras que en los polifiodontos la lámina dental permanece tras la regeneración en los mamíferos desaparece con la formación de los dientes permanentes sustituidos. Sin embargo, los molares definitivos de los mamíferos son técnicamente parte de la primera dentición, formándose detrás de la dentición decidua, aunque no son reemplazados, pues son los premolares los dientes que sustituyen a los molares deciduos. Existen curiosamente cinco especies de mamíferos que, por convergencia en tres clados, adquirieron adaptaciones que les han permitido desarrollar continuamente dientes tras su

pérdida o desgaste, lo cual se asocia a procesos de selección natural por dietas abrasivas (Tucker & Fraser, 2014).

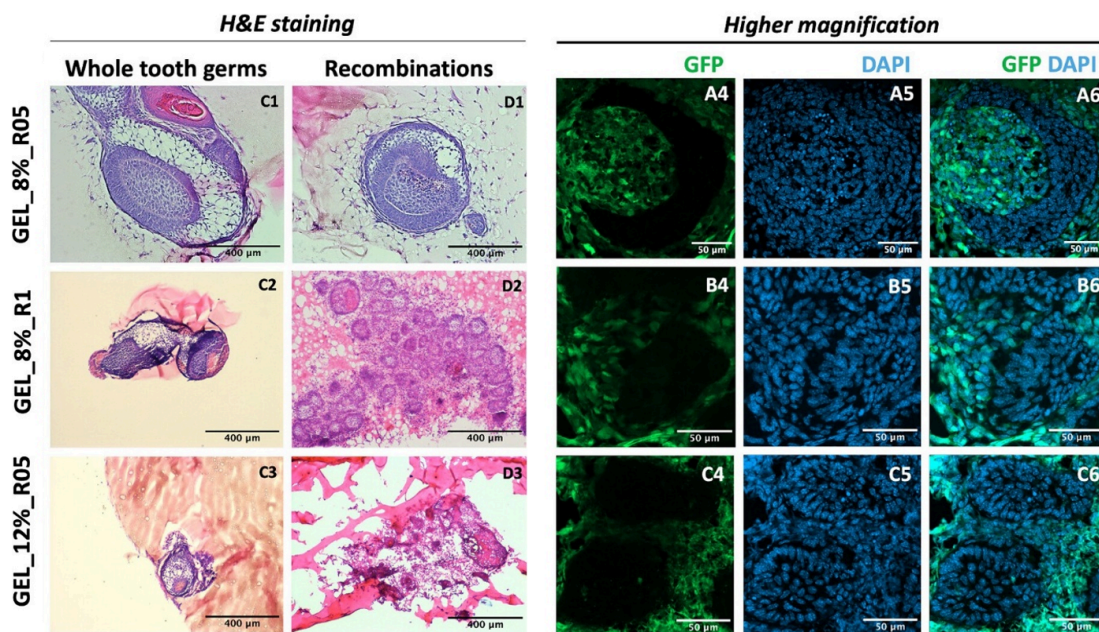
Como no es de extrañar, aunque todavía quedan respuestas por conocer y probablemente algunas vías moleculares por descubrir, sí que se conocen algunos genes implicados en este proceso, como el *Sox2*, que tiene un papel fundamental en el mantenimiento de células madre en tejidos como el cerebro y el estómago entre otras regiones, así como en la persistencia de la lámina dental, remarcando su papel en la regeneración dental. Como otros genes, el *sox2* se encuentra también expresado en el reemplazamiento dental de tiburones, indicando una gran conservación genética relacionada con la regeneración dental de más de 500 millones de años, a pesar de la diversidad de linajes y mecanismos regenerativos existentes (Tucker & Fraser, 2014).

Otra aproximación a la regeneración dental viene dada por las células madre multipotentes encontradas en tejidos dentales humanos como la pulpa dental, la papila apical e incluso de dientes exfoliados, entre otros. Aunque se ha probado su capacidad de diferenciación en modelos animales e *in vitro*, la disponibilidad de estas células limita esta vía de investigación. Sin embargo la investigación con células madre ha permitido desarrollar las técnicas para transformar células especializadas en células madre pluripotentes inducidas (iPSC) humanas que, conociendo las vías moleculares de la odontogénesis y del desarrollo de las diferentes formas dentales, podrían ser otra aproximación a la regeneración tisular. Con esta tecnología se han elaborado organoides del tamaño de gérmenes dentales capaces de reproducir el desarrollo de las diferentes células dentales y con las que estudiar el complejo de la pulpa y la dentina, una forma de aproximarse a la regeneración *in vitro* (Popowics & Mulimani, 2023).

Además de desgastarse, perderse o fracturarse, algunas personas presentan anodoncia, una condición caracterizada por la ausencia de una o varias piezas dentales. Además de poderse ver favorecidas por estas mismas investigaciones y futuras terapias, se ha avanzado en su estudio con modelos de ratón con anodoncia producida por la deficiencia del gen *Runx2*, cuyo ortólogo humano también está implicado en el mismo problema dental. Usaron el *Usag-1*, un gen pleiotrópico relacionado con la sensibilidad uterina y que al ser inhibido da lugar a dientes supernumerarios. Previamente los investigadores observaron que al cruzar ratones con esta agenesia por la deficiencia del *Runx2* con ratones con *Usag-1* disfuncional la restauración de la formación dental se recuperaba. Después, se aplicó tópicamente RNA pequeño de interferencia (siRNA) del *Usag-1*, (un RNA complementario de la transcripción del gen de interés que actúa bloqueando su expresión) en los ratones con agenesia por deficiencia del *Runx2* y se recuperó el desarrollo dental, probándose su potencial aplicación clínica en la actualidad (Mishima et al., 2021).

Uno de los mayores problemas que afronta la producción *in vitro* de dientes a través de organoides es que, a diferencia de un cultivo celular simple, requiere de unas condiciones y un medio exigente para poder formarse tridimensionalmente. Estas condiciones han de parecerse a las propias de esos tejidos en los embriones, algo difícil de conseguir hasta ahora en el caso de los dientes.

Sin embargo, un estudio de Zhang *et al.* (2025) ha conseguido cultivar dientes organoides mediante hidrogeles bioortogonalmente reticulados que imitan el desarrollo natural del diente, permitiendo controlar la organización celular y las señales bioquímicas. Usaron diferentes concentraciones del hidrogel y solo las condiciones físico-químicas de una fueron capaces de dar lugar a las interacciones celulares de los cultivos epiteliales y mesenquimales. Como puede verse en la *Imagen IX*, los organoides fueron capaces de formar el desarrollo y morfología dental *in vitro*, suponiendo un gran avance en la regeneración dental.



*Figura IX. En la izquierda se comparan gérmenes (C) y organoides (D) dentales. En la derecha se muestra el tejido epitelial (azul) y el mesenquimal (verde) en los organoides. Con el GEL\_8%\_R05 se observa una correcta formación de los dientes in vitro. Imagen editada de Zhang et. al (2025).*

La medicina regenerativa es un área de investigación que está en auge, con prometedores descubrimientos cuyo potencial en el ámbito clínico podrían suponer una revolución a la hora de tratar enfermedades. La regeneración tisular en general y la dental de manera particular tiene un trasfondo experimental mediante disciplinas biológicas en la que la evolución, junto a la genética y embriología, permite trazar la diversidad de mecanismos que controlan el desarrollo de las estructuras de interés, remarcado el papel fundamental de la evolución en la investigación biomédica y la práctica clínica.

## 8. Discusión

En este trabajo se hace una breve descripción de la evolución del desarrollo de los cráneos y de los dientes desde su formación embriológica en los individuos así como de su origen evolutivo hace cientos de millones de años. Este conocimiento básico permite conocer a través de la genética, la embriología y las especies fósiles y vivas, estudiadas por la paleontología y la neonatología respectivamente, los antecedentes moleculares y evolutivos de dichas regiones anatómicas. Esta contextualización permite tratar en detalle los cambios ontogenéticos de estas estructuras anatómicas en la historia natural del ser humano tras su divergencia del chimpancé, rango temporal de especial interés en la antropología.

La estrecha relación entre las bases genéticas con la morfología producida como consecuencia de la expresión génica durante el desarrollo ontogenético hace de los estadios subadultos el mejor escenario sobre el que estudiar los cambios evolutivos. Para ello, los embriones y modelos animales permiten crear un medio experimental en el cual inducir o alterar cambios moleculares con los que trazar los mecanismos causantes de los cambios estructurales, que también pueden rastrearse en fósiles o especies actuales. Desde la misma perspectiva, pero con otra metodología, estos cambios pueden rastrearse a través de muestras fósiles de homínidos subadultos. Aunque limitado, este registro fósil es una representación aleatoria de un estadio temprano del ciclo vital, cuya lectura correcta permite interpretar los cambios que se produjeron, cómo lo hicieron y en qué momento del desarrollo y del pasado lo hicieron.

De esta manera, a través de la anatomía comparada se han llevado a cabo decenas de estudios que pretenden esclarecer la evolución de la ontogenia humana. A nivel macroscópico estos estudios se realizan mediante la observación directa y con herramientas como la morfometría geométrica, que permite analizar numéricamente los cambios posicionales de la morfología. Mientras, el estudio de los elementos a nivel microscópico se puede analizar a través de la histología. La integración de ambos niveles estructurales, con sus respectivas tecnologías, permite obtener una visión completa de los cambios biológicos producidos durante el desarrollo de cada especie de homínido. Y sumado a esos datos la comparación con otras especies fósiles, chimpancés y HAM se tiene el potencial de mostrar las variantes anatómicas retenidas por la selección natural, pudiéndose establecer tendencias o patrones evolutivos.

Así, los estudios comentados de la literatura científica seleccionada reflejan una evolución muy divergida del cráneo en el linaje de los homínidos respecto al AC de chimpancés y humanos, el cual, cómo *Ardipithecus* u homínidos anteriores, presentó un ECV relativamente pequeño. Esta plesiomorfía, la similitud con los chimpancés, es la razón por la que son

importantes modelos sobre los que analizar los cambios craneales en el linaje humano. Suponen además especies vivas con una biología conocida en detalle que permite comparar y tener en cuenta otras características vitales imposibles de estudiar en los homínidos al no preservarse en los fósiles.

La comparación de los cráneos humanos y chimpancés, estructuras originadas de un extremo del eje anteroposterior en el embrión, presentan ya diferencias previas al nacimiento. Sin embargo, en momentos próximos al inicio del ciclo vital estas diferencias en la forma craneal son menores, siendo la más pronunciada la diferencia de los volúmenes. La comparación de múltiples estadios del desarrollo equivalentes (determinado por los mismos estadios de erupción dental) entre humanos con chimpancés y bonobos muestran diferentes patrones del desarrollo entre los dos grupos. Mientras que durante la ontogenia de *Homo sapiens* se mantienen unas proporciones craneales similares a las infantiles debido a un crecimiento equitativo del esplancocráneo con el neurocráneo durante un amplio periodo de tiempo, en el género *Pan* esta relación isométrica se ve truncada en estadios tempranos (Zollikofer, 2012).

El crecimiento superior de la cara respecto al neurocráneo en los chimpancés da lugar a una pérdida de la forma craneal infantil con la adultez, donde adquieren caras programáticas y un ECV pequeño en relación a los HAM. Por el contrario, el desarrollo craneal humano preserva una forma craneal similar a la morfología infantil de ambos grupos, cuyo crecimiento prolongado da lugar a neurocráneos muy grandes con un importante ECV. La heterocronía, los cambios temporales que se producen en la ontogénesis, se ha visto alterada en el linaje humano, diferenciándose del chimpancés, al disponer de los rasgos infantiles de las especies antecesoras durante la adultez, fenómeno que recibe el nombre de pedomorfosis.

La pedomorfosis puede alcanzarse mediante la ralentización del desarrollo (neotenia) o por la maduración sexual acelerada cuando la morfología típicamente adulta no se ha alcanzado. Sin embargo, el ciclo de vida humano respecto a los chimpancés está muy ralentizado, indicando un proceso neoténico. Estudios empleando la misma metodología en fósiles homínidos inmaduros como el niño de Taung, el niño de Mojokerto y Nariokotome, aunque limitados, han permitido corroborar esta tendencia evolutiva a lo largo del linaje humano.

Estos, partiendo de cráneos con una forma similar en los inicios de la vida, muestran formas adultas cada vez más similares a *H. sapiens* en los fósiles temporal y filogenéticamente más próximos a los humanos modernos, un cambio en el que se observa la importancia de la ralentización de la sutura metópica para permitir el crecimiento del endocráneo (Falk et al., 2012). De igual manera los HAM presentan variaciones en la estructura de ciertas características anatómicas que, aun estando condicionadas por el ambiente, tienen una base genética relacionada con la ancestría u origen geográfico.

Sin embargo los estudios ontogenéticos de las diferentes poblaciones muestran que estas pequeñas variaciones, de amplio interés en medicina y ciencias forenses, se acentúan desde el nacimiento hasta la adultez como el resultado de diferentes tasas de crecimiento durante los estadios de la vida. Aunque estas diferencias podrían ser el resultado de la deriva genética, también es posible hipotetizar que se trate de selecciones naturales o sexuales, e incluso de tener componentes genéticos de otras especies como resultado de la hibridación con otras especies humanas, como los neandertales, tal y como se ha podido corroborar en algunas introgresiones y características en poblaciones con ancestría europea.

En cuanto los dientes, estas estructuras de origen ectodérmico y mesenquimal derivadas de estructuras epidérmicas de los primeros vertebrados que por su dureza ha facilitado su preservación en el registro fósil, permiten trazar los cambios morfológicos que han sufrido en el tiempo. Su patrón de formación está muy conservado en los vertebrados y tienen una importante base genética conocida, de manera que las diferencias de estos elementos en las especies reside en sus ligeras variaciones y su expresión durante el desarrollo ontogenético.

Como se ha mencionado anteriormente, el patrón de erupción dental conservado en los homínidos y su comparación con el desarrollo general del organismo como el cráneo muestra una ralentización del desarrollo humano. El desplazamiento de la edad cronológica de la erupción de los dientes en los humanos respecto a los chimpancés da lugar a dos modelos cronológicos diferentes, que pueden usarse de referencia para el estudio de los homínidos.

Sin embargo, al intentar extrapolar los marcos de referencia de los humanos o los chimpancés a los homínidos subadultos se obtiene una información sesgada y diferente en función de la especie seleccionada. Aunque resultan interesantes estas comparaciones y es esperable que los valores de estos simios hayan tenido tasas de desarrollo intermedias entre los humanos y chimpancés, la amplia variación de ambas imposibilita adjudicar un valor de edad cronológica a cada fósil de cada fase de la evolución humana.

De esta manera, la aplicación en antropología de una técnica histológica para estudiar el desarrollo dental, proveniente de la literatura médica, ha permitido analizar la ontogenia dental de homínidos de una manera objetiva. En el esmalte dental, los individuos presentan una estría de Retzius producida cada un número determinado de días, con valores similares en cada especie, así como también de estrías transversales producidas diariamente hasta la formación completa del diente. Esto permite cuantificar el tiempo de formación dental en días y su patrón ontogenético, y por lo tanto la edad de los individuos siempre que no se haya completado la formación del diente. Ese patrón ontogenético, determinado por el número de estrías transversales entre dos estrías de Retzius, llamadas perikymata en el exterior del diente, se denomina periodicidad.

Mientras que la periodicidad de los chimpancés es de 6-7 días, la de los HAM es de 8-9 días, sugiriendo de nuevo una ralentización durante el desarrollo, en este caso en la formación del esmalte y las perikymata. Los estudios histológicos de los dientes homínidos cuyo estado de conservación lo ha permitido ha hecho posible cuantificar los patrones de las estrías en las diferentes especies. Mientras que el estudio del niño de Taung (*A. africanus*) mostró una periodicidad de 7 días y una edad de unos 3,8 años (por el recuento de estrías transversales), especies posteriores como los miembros del género *Homo* presentaron una periodicidad de 8 días, suponiendo así evidencias fósiles de una transición hacia una periodicidad ralentizada, tal como se podía hipotetizar mediante la comparación de humanos y chimpancés (Modesto-Mata et al., 2020).

El estudio de la evolución humana bajo la perspectiva de la evo-devo ofrece así una manera no sólo de trazar los cambios morfológicos a lo largo de la evolución, sino también de analizar cómo se produjeron durante la ontogénesis. Aunque la evolución es un proceso más o menos gradual, la evolución de la ontogenia humana parece haber sido muy lenta en el Plioceno, donde las especies de *Australopithecus* presentan pequeñas adaptaciones y ralentizaciones en el cráneo y los dientes, con valores generalizados similares a los del chimpancé. Pero la aparición del género *Homo* trae consigo una morfología craneal cada vez más globular y neoténica, más próxima a los HAM. Los *H. erectus* ya presentan proporciones corporales similares a las actuales, con cráneos más grandes y un desarrollo con tasas intermedias entre los valores humanos y chimpancés, alejándose del patrón plesiomórfico de estos últimos.

Sin embargo, como indican Zollhofer y De León (2010), la hominización está caracterizada, además de por el patrón neoténico, por la hiper morfosis, fenómeno en el que las especies descendientes trascienden la ontogenia de sus ancestros al ralentizar la maduración sexual. Muestran cómo el gran ECV de *H. sapiens* (y neandertales) es ejemplo de ello, pues disponen de volúmenes más de 4 veces superiores que los adultos de especies ancestrales, siendo este fenómeno el responsable de la neotenia. Además, este proceso puede observarse también en la microanatomía dental. Mientras que la formación del esmalte en la evolución del linaje humano es neoténica por su desarrollo ralentizado, la formación un mayor número de estrías de Retzius o perikymata en *H. sapiens* indicada, al igual que los mayores neurocráneos, del patrón de hiper morfosis, superando los valores normales de las especies predecesoras.

De igual manera, los conceptos explorados por la evo-devo sobre la relación de las vías moleculares y la morfología desencadenada a lo largo de la evolución suponen una rica fuente informativa para comprender las bases genéticas que permiten la regeneración dental

en muchos clados. La integración de estos principios y metodologías en el ámbito biomédico han permitido descubrir y probar experimentalmente el papel de ciertos genes en la regeneración dental, hasta el punto de haber conseguido realizar cultivos *in vitro* de organoides capaces de reproducir el desarrollo y la formación de la morfología de los dientes.

La suma de estas características ontogenéticas que han resultado a lo largo de la evolución humana y en las diferentes poblaciones podrían además tener importantes aplicaciones y utilidades en campos de investigación relacionados con la biología de las poblaciones humanas actuales, como para mejorar la comprensión del desarrollo infantil y juvenil humano de acuerdo a sus características poblacionales. Otro ejemplo práctico sería la antropología y odontología forense, donde la integración de la ontogénesis con las características propias de cada población permitiría una mejor caracterización de los individuos, facilitando su identificación en contextos médico-legales.

Además, la implantación de la medicina personalizada requiere integrar las características propias de los individuos, donde la biodiversidad poblacional juega un papel fundamental y poco explorado. De igual manera resulta favorecida la investigación biomédica, donde al integrar el conocimiento sobre la evolución de ciertos caracteres se pueden revelar mecanismos moleculares y patrones que resulten de ayuda en el tratamiento y comprensión de patologías, como sucede en la regeneración (dental), resaltando el papel central de la biología y medicina evolutiva.

## **9. Conclusiones**

La perspectiva de la evo-devo en antropología proporciona una visión holística de la biología humana, permitiendo ver cómo el ser humano es una variante más de las características morfológicas básicas ya presentes en los vertebrados durante su ontogénesis. Mientras que la embriología experimental y los estudios que combinan genómica con morfología permiten determinar la función de genes y sus variantes en la formación de particularidades humanas seleccionadas en el linaje y en ciertas poblaciones humanas, el registro fósil aporta pruebas de estos cambios y procesos mediante su estudio paleoantropológico.

A pesar de la importancia del estudio osteológico y dental de los homínidos, que permiten trazar los cambios ontogenéticos y evolutivos, estos son piezas interconectadas a otras estructuras del organismo, requiriendo de una mayor comunicación con disciplinas como la genética y la embriología. Esto puede observarse en la interconexión de los tejidos, cuya plasticidad, como en los huesos del cráneo, permite que durante el desarrollo de los órganos y tejidos próximos, como el cerebro, se vean alterados por su crecimiento y desplazamiento.

Este factor, la integración morfológica, altera la anatomía sin la necesidad de implicar a genes específicos para esas estructuras. Además, la selección de genes pleiotrópicos por su efecto en una región anatómica pueden desencadenar como consecuencia cambios morfológicos en otras estructuras sin aparente relación, haciendo de ellos genes muy importantes durante la evolución. Caracterizando los genes pleiotrópicos que afectan a los huesos y dientes por un lado, y a otros tejidos blandos, se podría además inferir a partir de los fósiles homínidos ciertas características sobre su biología y desarrollo, un área de investigación en auge.

En definitiva, la implicación de las bases genéticas y su selección en la construcción de las características biológicas humanas durante el desarrollo hace necesario integrar las diferentes disciplinas de la biología para caracterizar la evolución de nuestra especie y su ontogenia. Esto permitirá profundizar las relaciones entre los diferentes sistemas biológicos que forman parte de un organismo y la importancia de esta relación en la historia natural de las especies, donde el ser humano es sólo un ejemplo más de las millones de formas de vida derivadas que evolucionan de acuerdo a esta ley natural.

## **10. Limitaciones y perspectivas futuras**

El desarrollo de la evo-devo en antropología está en sus inicios como disciplina científica, si bien muestra un gran potencial para descubrir los mecanismos generadores de los cambios morfológicos en el ser humano mediante la experimentación y la observación de los patrones ontogenéticos. Existe una limitación de este tipo de investigaciones en el campo de la evolución humana, que en cierto punto podría ser debido a las implicaciones éticas y técnicas que suponen a los antropólogos biológicos el uso de los embriones, al estar más preparados y acostumbrados al estudio de fósiles.

Se propone como método para resolver esta situación la inclusión de esta perspectiva en las investigaciones de paleontología y evolución humana, así como mediante la formación en disciplinas como la embriología y la genética por parte de los antropólogos, incluyéndose el uso de nuevas técnicas como los cultivos celulares y los organoides. Por otro lado, el estudio de los cambios sucedidos en el desarrollo del linaje humano requiere de un mayor número de fósiles para establecer con mayor precisión el desarrollo ontogenético de cada especie homínida, lo que permitiría reconstruir de manera más minuciosa la evolución de la ontogenia humana.

## 11. Bibliografía

Aporta, N. B., Gonzalez, P. N., Bernal, V., & Martinez-Maza, C. (2016). Cambios morfológicos en la mandíbula durante la ontogenia: un aporte desde la histología y la morfometría geométrica. *Revista argentina de antropología biológica*, 18(2), 0-0.

Baguñà, J., Paps, J., Riutort, M., & Ruiz-Trillo, I. (2002). Origen y evolución de los ejes corporales y la simetría bilateral en animales.

Bassi, M. (2025). Have Dire Wolves, Which Went Extinct More Than 10,000 Years Ago, Really Been Brought Back to Life? *Smithsonian Magazine*.

Bei, M. (2009). Molecular genetics of tooth development. *Current opinion in genetics & development*, 19(5), 504-510.

Berio, F., & Debiais-Thibaud, M. (2021). Evolutionary developmental genetics of teeth and odontodes in jawed vertebrates: a perspective from the study of elasmobranchs. *Journal of Fish Biology*, 98(4), 906-918.

Bøttern, J., Stage, T. B., & Dunvald, A. C. D. (2023). Sex, racial, and ethnic diversity in clinical trials. *Clinical and Translational Science*, 16(6), 937-945.

Butler, A. B. (2000). Chordate evolution and the origin of craniates: an old brain in a new head. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, 261(3), 111-125.

Carrillo, A. T., Arriaga, R. E. V., & Aguilar, L. E. M. (2017). Dientes fuera de la cavidad oral, un hallazgo infrecuente. *Revista ADM Órgano Oficial de la Asociación Dental Mexicana*, 74(5), 245-251.

Cerny, R., Lwigale, P., Ericsson, R., Meulemans, D., Epperlein, H. H., & Bronner-Fraser, M. (2004). Developmental origins and evolution of jaws: new interpretation of “maxillary” and “mandibular”. *Developmental biology*, 276(1), 225-236.

Clemens, Z. (2013). Vitamin C and disease: insights from the evolutionary perspective. *Journal of Evolution and Health: A joint publication of the Ancestral Health Society and the Society for Evolutionary Medicine and Health*, 1(1).

Davies, J. A. (2014). *Life unfolding: How the human body creates itself*. OUP Oxford.

De León, M. P., Bienvenu, T., Akazawa, T., & Zollikofer, C. P. (2016). Brain development is similar in Neanderthals and modern humans. *Current Biology*, 26(14), R665-R666.

Dean, M. C., & Liversidge, H. M. (2015). Age estimation in fossil hominins: comparing dental development in early Homo with modern humans. *Annals of Human Biology*, 42(4), 415-429.

Dean, M. C., & Smith, B. H. (2009). Growth and development of the Nariokotome youth, KNM-WT 15000. In *The First Humans—Origin and Early Evolution of the Genus Homo: Contributions from the Third Stony Brook Human Evolution Symposium and Workshop October 3–October 7, 2006* (pp. 101-120). Springer Netherlands.

Dhamo, B., Kragt, L., Grgic, O., Vucic, S., Medina-Gomez, C., Rivadeneira, F., Jaddoe, V., Wolvius, E. & Ongkosuwito, E. M. (2018). Ancestry and dental development: a geographic and genetic perspective. *American journal of physical anthropology*, 165(2), 299-308.

Diogo, R., Smith, C. M., & Ziermann, J. M. (2015). Evolutionary developmental pathology and anthropology: A new field linking development, comparative anatomy, human evolution, morphological variations and defects, and medicine. *Developmental Dynamics*, 244(11), 1357-1374.

Diogo, R., Guinard, G., & Díaz Jr, R. E. (2017). Dinosaurs, chameleons, humans, and evo-devo path: Linking Étienne Geoffroy's teratology, Waddington's homeorhesis, Alberch's logic of "monsters," and Goldschmidt hopeful "monsters". *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution*, 328(3), 207-229.

Falk, D., Zollikofer, C. P., Morimoto, N., & Ponce de León, M. S. (2012). Metopic suture of Taung (*Australopithecus africanus*) and its implications for hominin brain evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(22), 8467-8470.

Fenelon, J. C., Bennetts, A., Anthwal, N., Pyne, M., Johnston, S. D., Evans, A. R., ... & Renfree, M. B. (2023). Getting out of a mammalian egg: the egg tooth and caruncle of the echidna. *Developmental Biology*, 495, 8-18.

Folch, J., Cocero, M. J., Chesné, P., Alabart, J. L., Domínguez, V., Cognié, Y., ... & Vignon, X. (2009). First birth of an animal from an extinct subspecies (*Capra pyrenaica pyrenaica*) by cloning. *Theriogenology*, 71(6), 1026-1034.

Foley, A. J., & Ragsdale, B. D. (2022). Unusual teeth in unusual places: Criteria for identifying teratomatous dental elements in archeological contexts. *International Journal of Paleopathology*, 37, 53-59.

Gallori, E. (2018). *Genetica*. Giunti.

- Gunz, P., Tilot, A. K., Wittfeld, K., Teumer, A., Shapland, C. Y., Van Erp, T. G., ... & Fisher, S. E. (2019). Neandertal introgression sheds light on modern human endocranial globularity. *Current Biology*, 29(1), 120-127.
- Hallgrímsson, B., & Lieberman, D. E. (2008). Mouse models and the evolutionary developmental biology of the skull. *Integrative and Comparative Biology*, 48(3), 373-384.
- Hallgrímsson, B., Jamniczky, H., Young, N. M., Rolian, C., Parsons, T. E., Boughner, J. C., & Marcucio, R. S. (2009). Deciphering the palimpsest: studying the relationship between morphological integration and phenotypic covariation. *Evolutionary biology*, 36, 355-376.
- Harris, E. F. (2015). *Odontogenesis. A companion to dental anthropology*, 142-158. Wiley Blackwell
- Hlusko, L. J., Carlson, J. P., Chaplin, G., Elias, S. A., Hoffecker, J. F., Huffman, M., ... & Scott, G. R. (2018). Environmental selection during the last ice age on the mother-to-infant transmission of vitamin D and fatty acids through breast milk. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(19), E4426-E4432.
- Jheon, A. H., Seidel, K., Biehs, B., & Klein, O. D. (2013). From molecules to mastication: the development and evolution of teeth. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, 2(2), 165-182.
- Knoepfler, P. S. (2009). Deconstructing stem cell tumorigenicity: a roadmap to safe regenerative medicine. *Stem cells*, 27(5), 1050-1056.
- Lacruz, R. S., Dean, M. C., Ramirez-Rozzi, F., & Bromage, T. G. (2008). Megadontia, striae periodicity and patterns of enamel secretion in Plio-Pleistocene fossil hominins. *Journal of Anatomy*, 213(2), 148-158.
- Li, Q., Faux, P., Winchester, E. W., Yang, G., Chen, Y., Ramírez, L. M., ... & Ruiz-Linares, A. (2025). PITX2 expression and Neanderthal introgression in HS3ST3A1 contribute to variation in tooth dimensions in modern humans. *Current Biology*, 35(1), 131-144.
- Lieberman, D. (2004). Humans and primates: New model organisms for evolutionary developmental biology?. *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution*, 302(3), 195-195.
- Liversidge, H. M. (2015). *Tooth eruption and timing. A companion to dental anthropology*, 159-171. Wiley Blackwell.

- Magadum, S., Banerjee, U., Murugan, P., Gangapur, D., & Ravikesavan, R. (2013). Gene duplication as a major force in evolution. *Journal of genetics*, 92(1), 155-161.
- Martínez-Abadías, N., Esparza, M., Sjøvold, T., González-José, R., Santos, M., Hernández, M., & Klingenberg, C. P. (2012). Pervasive genetic integration directs the evolution of human skull shape. *Evolution*, 66(4), 1010-1023.
- Martinez-Maza, C., Freidline, S. E., Strauss, A., & Nieto-Diaz, M. (2016). Bone growth dynamics of the facial skeleton and mandible in *Gorilla gorilla* and *Pan troglodytes*. *Evolutionary Biology*, 43, 60-80.
- Martinón-Torres, M. (2022). *Homo imperfectus ¿Por qué seguimos enfermado a pesar de la evolución?*. Ediciones Destino.
- Matsumoto-Oda, A., Utsumi, D., Takahashi, K., Hirata, S., Nyachieo, A., Chai, D., Jillani, N. & Raymond, M. (2025). Inter-species differences in wound-healing rate: a comparative study involving primates and rodents. *Proceedings B*, 292(2045), 20250233.
- Miga, K. H. (2017). Chromosome-specific centromere sequences provide an estimate of the ancestral chromosome 2 fusion event in hominin genomes. *Journal of Heredity*, 108(1), 45-52.
- Mishima, S., Takahashi, K., Kiso, H., Murashima-Suginami, A., Tokita, Y., Jo, J. I., ... & Bessho, K. (2021). Local application of Usag-1 siRNA can promote tooth regeneration in Runx2-deficient mice. *Scientific reports*, 11(1), 13674.
- Modesto-Mata, M. (2023). El desarrollo dental de los homínidos de Atapuerca y su paleobiología. En XIV Jornadas Aragonesas de Paleontología, 2023, p. 125-144.
- Modesto-Mata, M., Dean, M. C., Lacruz, R. S., Bromage, T. G., García-Campos, C., Martínez de Pinillos, M., ... & Bermúdez de Castro, J. M. (2020). Short and long period growth markers of enamel formation distinguish European Pleistocene hominins. *Scientific Reports*, 10(1), 4665.
- Nicklin, E. F., Cohen, K. E., Cooper, R. L., Mitchell, G., & Fraser, G. J. (2024). Evolution, development, and regeneration of tooth-like epithelial appendages in sharks. *Developmental Biology*, 516, 221-236.
- O'Connell, C. A., & DeSilva, J. M. (2013). Mojokerto revisited: evidence for an intermediate pattern of brain growth in *Homo erectus*. *Journal of human evolution*, 65(2), 156-161.

- Pérez-Pérez, A., Galbany, J., Romero, A., Martínez, L. M., Estebaranz, F., Pinilla, B., & Gamarra, B. (2010). Origen y evolución de los dientes: de los cordados primitivos a los humanos modernos. *Revista española de antropología física*, 31, 167-192.
- Pérez-Pérez, A. (2023). *El mensaje de los dientes: enigmas de la sonrisa de los fósiles*. Editorial Salvat.
- Popowics, T., & Mulimani, P. (2023). Mammalian dental diversity: an evolutionary template for regenerative dentistry. *Frontiers in Dental Medicine*, 4, 1158482.
- Poszewiecka, B., Gogolewski, K., Stankiewicz, P., & Gambin, A. (2022). Revised time estimation of the ancestral human chromosome 2 fusion. *BMC genomics*, 23(6), 1-16.
- Ridley, M. In retrospect: The Selfish Gene. *Nature* 529, 462–463 (2016).
- Rightmire, G. P. (2013). Homo erectus and Middle Pleistocene hominins: brain size, skull form, and species recognition. *Journal of Human Evolution*, 65(3), 223-252.
- Roberts, A. (2015). *The incredible unlikeliness of being: Evolution and the making of us*. Heron Books.
- Ruff, C. B., & Burgess, M. L. (2015). How much more would KNM-WT 15000 have grown?. *Journal of Human Evolution*, 80, 74-82.
- Santosh, H. N., & David, C. M. (2017). Role of ascorbic acid in diabetes mellitus: a comprehensive review. *Journal of Medicine, Radiology, Pathology and Surgery*, 4(1), 1-3
- Scott, G. R., Turner II, C. G., Townsend, G. C., & Martín-Torres, M. (2018). Geographic Variation in Tooth Crown and Root Morphology. In *The Anthropology of Modern Human Teeth: Dental Morphology and its Variation in Recent and Fossil Homo sapiens* (pp. 166–219). chapter, Cambridge: Cambridge University Press.
- Shubin, N. (2015). *Tu pez interior: 3.500 millones de años de historia del cuerpo humano*. Capitán Swing libros.
- Slack, J. M. (2017). Animal regeneration: ancestral character or evolutionary novelty?. *EMBO reports*, 18(9), 1497-1508.
- Smith, T. M., Tafforeau, P., Le Cabec, A., Bonnin, A., Houssaye, A., Pouech, J., ... & Menter, C. G. (2015). Dental ontogeny in Pliocene and early Pleistocene hominins. *PLoS one*, 10(2), e0118118.

- Trujillo, C. A., Rice, E. S., Schaefer, N. K., Chaim, I. A., Wheeler, E. C., Madrigal, A. A., ... & Muotri, A. R. (2021). Reintroduction of the archaic variant of NOVA1 in cortical organoids alters neurodevelopment. *Science*, 371(6530), eaax2537.
- Tucker, A. S., & Fraser, G. J. (2014.). Evolution and developmental diversity of tooth regeneration. In *Seminars in cell & developmental biology* (Vol. 25, pp. 71-80). Academic Press.
- Vinogradov, A. E., & Anatskaya, O. V. (2021). Growth of Biological Complexity from Prokaryotes to Hominids Reflected in the Human Genome. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11640.
- White, T. D., Lovejoy, C. O., Asfaw, B., Carlson, J. P., & Suwa, G. (2015). Neither chimpanzee nor human, *Ardipithecus* reveals the surprising ancestry of both. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(16), 4877-4884.
- Wood, C. (2015). The age-related emergence of cranial morphological variation. *Forensic Science International*, 251, 220-e1.
- Xia, B., Zhang, W., Zhao, G., Zhang, X., Bai, J., Brosh, R., ... & Yanai, I. (2024). On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes. *Nature*, 626(8001), 1042-1048.
- Zanolli, C., Hourset, M., Esclassan, R., & Mollereau, C. (2017). Neanderthal and Denisova tooth protein variants in present-day humans. *PLoS One*, 12(9), e0183802.
- Zhang, X., Contessi Negrini, N., Correia, R., Sharpe, P. T., Celiz, A. D., & Angelova Volponi, A. (2024). Generating Tooth Organoids Using Defined Bioorthogonally Cross-Linked Hydrogels. *ACS Macro Letters*, 13(12), 1620-1626.
- Zollikofer, C. P., & de León, M. S. P. (2010). The evolution of hominin ontogenies. In *Seminars in cell & developmental biology* (Vol. 21, No. 4, pp. 441-452). Academic Press.
- Zollikofer, C. P. (2012). Evolution of hominin cranial ontogeny. *Progress in brain research*, 195, 273-292.
- Zollikofer, C. P., Bienvenu, T., Beyene, Y., Suwa, G., Asfaw, B., White, T. D., & Ponce de León, M. S. (2022). Endocranial ontogeny and evolution in early *Homo sapiens*: The evidence from Herto, Ethiopia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(32), e2123553119.

# ANEXOS

## Anexo I. El desarrollo embrionario

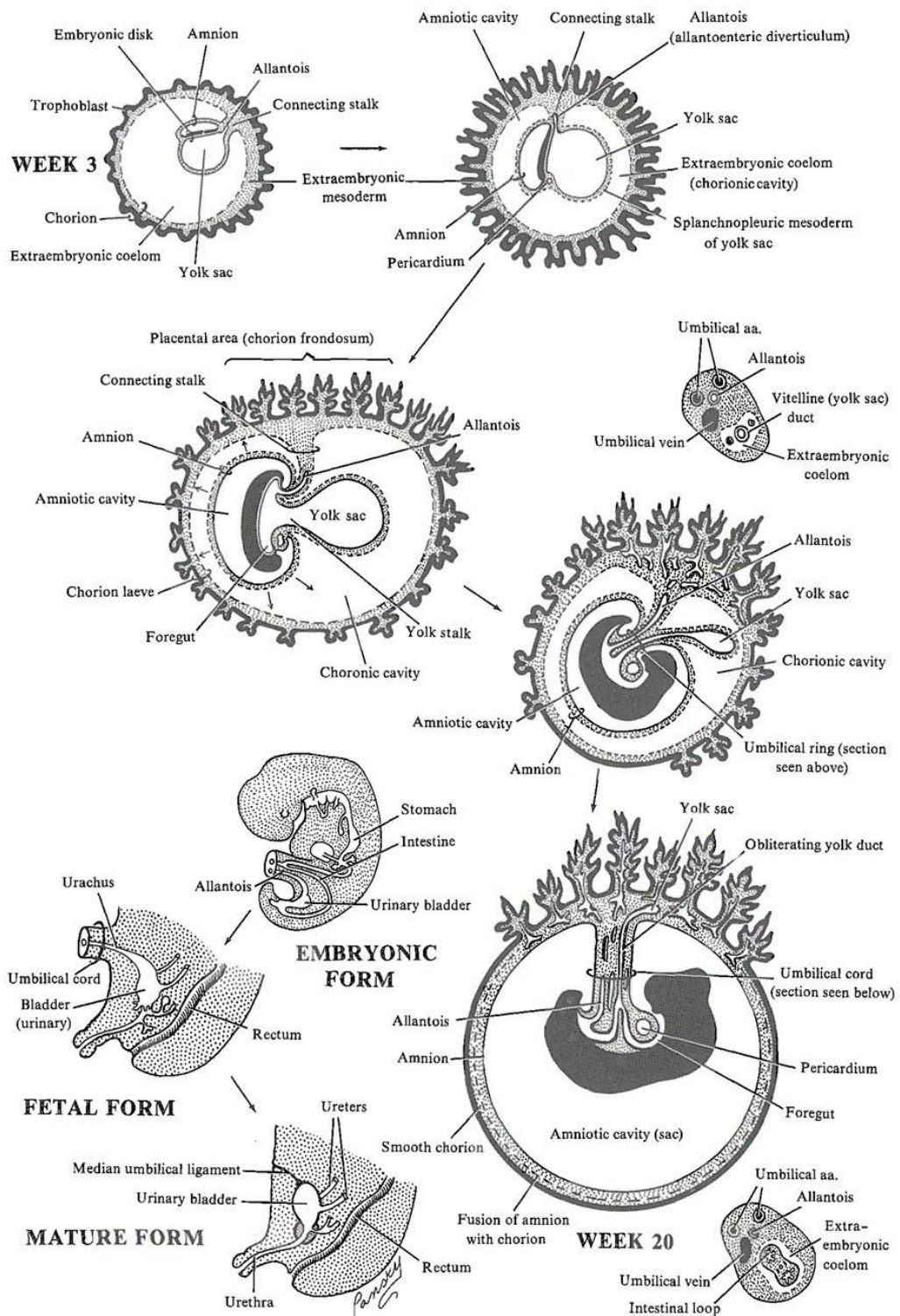


Figura I. Ilustración en donde se muestran los cambios en el desarrollo embrionario desde la tercera semana con la formación de las capas germinales hasta la formación del embrión mediante la gastrulación y su crecimiento.

## **Anexo II. La embriología experimental**

Como se ha mostrado con la investigación del equipo de Xia et al. (2024) y como puede verse, los experimentos con embriones suponen una herramienta fundamental para comprender las bases del desarrollo y de la evo-devo. Esto es debido a que se trata del momento del ciclo vital en el que se producen los mayores cambios morfológicos en el ser vivo, pudiendo alterar y trazar las bases moleculares que rigen la morfogénesis, permitiendo hallar los genes implicados en la producción de ciertos caracteres.

A pesar de la limitación experimental con embriones humanos por la serie de cuestiones éticas que implica, los modelos animales, y en especial el ratón debido a la relativa proximidad filogenética con el ser humano, suponen una fuente importante de información para entender el desarrollo ontogénico humano mediante la comparación y la expresión de genes humanos en estos mediante técnicas de ingeniería genética. Además del potencial de la embriología experimental para comprender los factores reguladores del desarrollo y en el campo biomédico, es de interés en la des-extinción de especies y por lo tanto también en la conservación de fauna.

La idea de traer a la vida especies que algún día vivieron en la Tierra y sucumbieron a la extinción es a día de hoy una realidad más que una mera idea inalcanzable propia de la ciencia ficción. En abril de 2025 la compañía estadounidense Colossal Biosciences anunció la des-extinción del lobo gigante (*Aenocyon dirus*), una especie de cánido extinto hace alrededor de 10.000 años. Sin embargo, a pesar de tal aclamado hito, todavía no se ha publicado ningún artículo sobre la investigación, pero comentaron que editaron el genoma del lobo (*Canis lupus*) insertado únicamente 20 genes de fósiles relacionados con características propias del lobo gigante en un óvulo de lobo.

Así los animales desarrollarían las características propias de la especie extinta. A pesar de la importancia de la tecnología implicada y su potencial en la investigación de los mecanismos de la evo-devo y en la conservación de especies en peligro de extinción, se trataría únicamente de un lobo ligeramente editado genéticamente, pero no una especie extinta que ha sido des-extinguida (Bassi, 2025).

Sin embargo, la des-extinción propiamente dicha sí que ha sido llevada a cabo en una ocasión, trayendo de vuelta a la vida un animal extinto en 2001. Se trata del bucardo, una subespecie de cabra pirenaica cuyo último ejemplar murió en el Pirineo Aragonés. Se tomaron muestras del animal tras su muerte y en Zaragoza un equipo de científicos insertó el material genético del individuo en óvulos de cabra doméstica. Obtuvieron y cultivaron embriones que después se transfirieron tanto a cabras domésticas como a híbridos de cabra

doméstica y cabra montés. La implantación se produjo en pocas y tan solo una llegó a término, naciendo por cesárea el único animal ya extinguido, con un genoma igual al de la última bucarda, si bien el animal murió a los pocos minutos por un defecto en los pulmones (Folch et al., 2008).

Debido a la imposibilidad de recuperar aDNA de dinosaurios por la fragilidad de la molécula en periodos tan largos, un equipo del paleontólogo Jack Horner está investigando técnicas mediante las cuales producir la apariencia típica de estos animales en pollos, al ser las aves descendientes de estos animales, revirtiendo los cambios producidos en la evo-devo. A pesar de la complejidad, este mecanismo sería posible ya que muchos de los genes responsables de las características de los ancestros de las especies se conservan inactivados o en forma de pseudogenes, como los genes de la cola en los simios y los pollos.

De esta manera, activando genes inhibidos que no se expresan intentan producir pollos con una cola similar a la de los dinosaurios, así como recuperar entre otros, las garras y los dientes (Hecht, 2009). Este fenómeno, aunque inducido, se denomina atavismo y además de representar una evidencia de la evolución permitiría entender y controlar las bases de la evo-devo, así como investigar atavismos, como ciertas malformaciones humanas.

La biología evolutiva del desarrollo tiene el potencial de relacionar estructuras anatómicas muy diferenciadas entre clados animales con cientos de millones de años de divergencia evolutiva. La medicina, y más concretamente la patología, tiene un eje central por el valor que suponen las malformaciones, incluidas las de los seres humanos, a la comprensión de estas “anormalidades”. Las malformaciones presentan importantes variaciones como resultado de alteraciones genéticas y/o del desarrollo, que aun sin aparente patrones biológicos “normales” pueden ser el resultado de patrones normales propios de estadios del desarrollo de animales ancestrales o de otros clados (Diogo et al., 2017).

Estas alteraciones estructurales dan soporte a las teorías de los monstruos de Goldschmidt, quien estableció que un nuevo fenotipo profundamente mutante tiene el potencial de formar un nuevo linaje y Pere Alberch, cuya teoría mostraba que los mutantes no implican un caos morfológico sino nuevas lógicas estructurales. Por ejemplo, malformaciones que afectan a humanos como la reducción de las extremidades anteriores o micromelia podrían suponer analogías de las pequeñas extremidades anteriores de dinosaurios como en los carnosaurios o en los tiranosáuridos, cuyas bases moleculares en humanos ocurren por alteraciones en la expresión de genes como los *Hox*, *Shh* o *Fgf*. Estos estudios concluyen que es necesario integrar las ciencias médicas como la anatomía patológica, la paleontología y la biología del desarrollo para entender mejor la diversidad de los organismos y su plasticidad (Diogo et al., 2017).

### **Anexo III. Los cultivos celulares y la expresión de genes homíninos**

El estudio de la evolución de los tejidos blandos parece imposible debido a que estos rara vez se preservan tras la muerte y descomposición de los cadáveres, siendo los tejidos momificados la excepción, que pueden ser estudiados mediante las técnicas tradicionales de la anatomía patológica variando ligeramente los protocolos debido a su particular estado de conservación. Sin embargo, las momias más antiguas no llegan a los 10.000 años, imposibilitando estudiar los tejidos blandos de los homíninos y su desarrollo mediante dicha metodología. No obstante, el avance de la paleogenética, que casualmente comenzó con el estudio de aDNA en momias, ha avanzado a pasos de gigante permitiendo completar el genoma neandertal y denisovano, así como secuencias genéticas de especies más antiguas.

Ya recuperado este material genético, es posible transferirlo a células y cultivarlas, haciendo posible estudiar la expresión de estos genes homíninos extintos a nivel celular. Los cultivos celulares son células cultivadas sobre una base con un medio específico óptimo para el desarrollo de un tipo celular que permite estudiar *in vitro* los procesos celulares, suponiendo además una opción más ética que la experimentación animal. Pueden llegar a reproducir parcialmente el desarrollo de órganos a través de organoides, cultivos celulares en 3D capaces de reproducir miniórganos. Además de poder observar y analizar la expresión de estos genes extintos, es posible cotejar su presencia en poblaciones humanas a partir de biobancos y relacionarse con patologías y alteraciones que pueden ser útiles en la investigación biomédica.

Mientras que De León et al. (2016) mostró que los patrones ontogénicos del cerebro eran muy similares en neandertales y HAM atendiendo al desarrollo estructural del endocráneo, un equipo indujo unas células madres a diferenciarse en organoides de cerebro después de sustituir un gen moderno por su ortólogo neandertal, que presentaba una versión más arcaica. El gen *NOVA1* codifica una proteína implicada en el desarrollo neuronal y se relaciona con ciertas patologías. En los HAM la secuencia es derivada, mientras que la de neandertales y denisovanos es plesiomórfica, como la del chimpancé. Los organoides, capaces de mimetizar el desarrollo cortical, mostraron diferencias en la actividad sináptica, corroborando con un solo gen que el desarrollo cerebral temprano era diferente en las dos especies (Trujillo et al., 2021).

Más allá de su potencial biomédico, el estudio de la expresión génica y el desarrollo mediante estas técnicas permiten entender sucesos irresolubles mediante la anatomía o la genética de manera independiente. Los cultivos celulares son así una herramienta con la que estudiar los tejidos blandos como el cerebro y su evolución, requiriendo su incorporación en el campo de la antropología para resolver cuestiones que los fósiles no son capaces de responder.