

Origen embrionario del temperamento: notocorda y señalización temprana

Embryonic origin of temperament:
notochord and early signaling

Samuel Ruesga-Mundo^{1a}

Resumen

Introducción: se propone que el origen del temperamento se ancla en eventos de la tercera semana de gestación, cuando la gastrulación y la notocorda organizan ejes corporales y gradientes morfogenéticos, integrados por vías intracelulares con efectos descendentes sobre la arquitectura de circuitos y la locomoción.

Objetivo: proponer un modelo mecanístico teórico que articule cómo la gastrulación, la notocorda y la programación epigenética prenatal podrían contribuir, de manera probabilística y no determinista, al origen del temperamento humano.

Material y métodos: aportación original de opinión/modelo teórico, derivada de una revisión narrativa interdisciplinaria. No se realizaron experimentos ni metaanálisis cuantitativos; el objetivo es articular un marco mecanístico generador de hipótesis.

Resultados: se articula un flujo mecanístico en tres fases: Fase 1, en la que la gastrulación y la notocorda fijan ejes y gradientes que podrían modular la organización de circuitos ventrales y generadores centrales de patrones; Fase 2, en la que la programación epigenética prenatal calibra ejes de estrés, inmunidad y afectividad, y Fase 3, en la que estos niveles se integran en perfiles de actividad, exploración, reactividad e inhibición compatibles con la arquitectura poligénica distribuida descrita por la genómica de la personalidad.

Conclusiones: la notocorda emerge como un eje morfogenético plausible del temperamento. Sobre este andamiaje embrionario, la programación epigenética prenatal podría calibrar la alostasis, la reactividad al estrés y la afectividad, contribuyendo a la variación temperamental a largo plazo. El modelo formula hipótesis falsables y sugiere prioridades traslacionales en prevención perinatal, biomarcadores multimodales y medicina personalizada del neurodesarrollo, cuya viabilidad clínica a corto plazo sigue siendo incierta.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 180, Servicio de Psiquiatría. Tlajomulco de Zúñiga, Jalisco, México

ORCID: [0009-0000-3484-0460](https://orcid.org/0009-0000-3484-0460)^a

Abstract

Background: It is proposed that the origin of temperament is rooted in events of the third week of gestation, when gastrulation and the notochord organize body axes and morphogenetic gradients, integrated through intracellular pathways with downstream effects on circuit architecture and locomotion.

Objective: To propose a theoretical mechanistic model that articulates how gastrulation, the notochord, and prenatal epigenetic programming could contribute—probabilistically rather than deterministically—to the origin of human temperament.

Material and methods: Original contribution of opinion/theoretical model, derived from an interdisciplinary narrative review. No experiments or quantitative meta-analyses were conducted; the aim is to articulate a hypothesis-generating mechanistic framework.

Results: A three-phase mechanistic flow is proposed: Phase 1, in which gastrulation and the notochord establish axes and gradients that could modulate the organization of ventral circuits and central pattern generators; Phase 2, in which prenatal epigenetic programming calibrates stress, immune, and affective axes; and Phase 3, in which these levels integrate into profiles of activity, exploration, reactivity, and inhibition, consistent with the distributed polygenic architecture described by personality genomics.

Conclusions: The notochord emerges as a plausible morphogenetic axis of temperament. Upon this embryonic scaffold, prenatal epigenetic programming may calibrate allostasis, stress reactivity, and affectivity, contributing to long-term temperamental variation. The model formulates falsifiable hypotheses and suggests translational priorities in perinatal prevention, multimodal biomarkers, and personalized neurodevelopmental medicine, whose short-term clinical feasibility remains uncertain.

Palabras clave

Temperamento
Gastrulación
Notocorda
Programación Epigenética Prenatal

Keywords

Temperament
Gastrulation
Notochord
Prenatal Epigenetic Programming

Fecha de recibido: 23/09/2025

Fecha de aceptado: 26/02/2026

Comunicación con:

Samuel Ruesga Mundo
✉ ruesga_77@hotmail.com
☎ 33 1323 0339

Cómo citar este artículo: Ruesga-Mundo S. Origen embrionario del temperamento: notocorda y señalización temprana. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2026;64(4):e6850. doi: 10.5281/zenodo.19076218

Introducción

El temperamento se define como un conjunto de disposiciones reactivas y emocionales de base biológica que emergen tempranamente y muestran una relativa estabilidad a lo largo del ciclo vital. Modelos psicobiológicos clásicos, como los propuestos por Kagan y Cloninger, han vinculado dimensiones como la reactividad, la inhibición y la búsqueda de novedad con diferencias en circuitos neuroquímicos —particularmente en los sistemas serotoninérgico, dopaminérgico y en los ejes de respuesta al estrés—, respaldadas por evidencia genética y epigenética de efecto modesto pero consistente. En concordancia, un metaanálisis reciente confirma que rasgos temperamentales, como la alta evitación del daño y la baja autodirección, guardan relaciones robustas y canónicas con diversas formas de psicopatología.¹

No obstante, la mayoría de estos enfoques sitúan el origen proximal del temperamento en etapas fetales medias o en la primera infancia, sin detallar cómo se anclan estas variaciones en procesos morfogenéticos más tempranos del desarrollo. En biología del desarrollo, el organizador de Spemann–Mangold y la notocorda constituyen hitos fundamentales en la generación de ejes corporales y campos embrionarios. El organizador dorsal induce la formación de la línea media y promueve la autorregulación de los campos embrionarios, dando origen a la notocorda, los somitas y el sistema nervioso central.² Este principio de “organizadores” como centros señalizadores se ha extendido a múltiples modelos vertebrados, como describió De Robertis.³ En este contexto, la notocorda emerge como una estructura axial clave que emite gradientes morfogenéticos —entre ellos *Sonic Hedgehog* (Shh)— capaces de ventralizar el tubo neural, especificar identidades neuronales y coordinar la segmentación mesodérmica.⁴

Evidencia reciente derivada de modelos tridimensionales basados en células madre (gastruloides, embrioides y modelos de gastrulación humana) muestra que la ruptura de simetría y el establecimiento de ejes dependen de la interacción entre gradientes morfogenéticos clásicos (BMP, Wnt, FGF y Shh) y vías intracelulares, como Ras/MAPK y PI3K/mTOR.^{5,6} Estas vías forman gradientes espaciales que proporcionan información posicional crítica para la elongación axial, la organización de capas germinales y la arquitectura tisular,⁷ subrayando el papel organizador de la notocorda y sus señales en la configuración de circuitos ventrales y redes generadoras de patrones centrales (CPG), implicadas en la locomoción, la exploración y la regulación sensoriomotora.⁸

En paralelo, la literatura sobre los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad (*Developmental Origins of*

Health and Disease, DOHaD) y la epigenética del estrés prenatal en humanos ha demostrado que exposiciones gestacionales adversas se asocian con patrones de metilación diferencial en genes como *NR3C1* y *SLC6A4*, y otros loci relacionados con el eje hipotálamo–hipófiso–adrenal (HPA) y al neurodesarrollo.^{9,10} Estas huellas epigenéticas se han vinculado con variaciones en la reactividad del cortisol, la regulación del estrés y fenotipos conductuales infantiles, lo que sugiere la existencia de una calibración fina de los sistemas de estrés y afectividad durante ventanas críticas del desarrollo.^{11,12} Hallazgos similares se han descrito en modelos animales, donde la interacción entre variantes o mutaciones en *Slc6a4* y el estrés prenatal se asocian a cambios de expresión génica y conductas relacionadas con ansiedad o rasgos afines a trastornos del neurodesarrollo.¹³

El presente trabajo se sitúa en la intersección entre la embriología clásica del organizador de Spemann–Mangold y la notocorda, la señalización morfogenética y bioeléctrica temprana y los modelos epigenéticos del temperamento humano. Se propone un modelo mecanístico teórico, emergente y en construcción, que ancla el origen del temperamento en la tercera semana de gestación: la gastrulación y la notocorda como eje estructural inicial; la interacción de gradientes (Shh/BMP/Wnt/FGF) con vías intracelulares (Ras/MAPK y PI3K/mTOR) en la organización de circuitos ventrales y locomotores, y la programación epigenética prenatal/transgeneracional como modulador de los ejes de estrés, inmunidad y afectividad sobre este “hardware” embrionario.

El objetivo es proponer un marco integrador que genere hipótesis falsables sobre cómo estos procesos tempranos podrían contribuir, de manera probabilística y no determinista, a los perfiles temperamentales observados posteriormente en la vida.

Resultados

Fase 1. Anclaje embriológico (gastrulación–notocorda–morfógenos)

Durante la tercera semana de gestación, la gastrulación establece campos morfogenéticos e induce la formación de la notocorda, contribuyendo a la fijación de los ejes corporales y a la organización de la relación neuroectodermo–mesodermo. El principio de los “organizadores” embrionarios, descrito en modelos anfibios por De Robertis,³ se ha extendido a otros vertebrados y explica cómo el organizador dorsal induce la formación de la línea media, la notocorda, los somitas y el sistema nervioso central.²

En este contexto, la notocorda emerge como una estructura axial clave que emite gradientes de Shh, los cuales ventralizan el tubo neural, especifican identidades neuronales y coordinan la segmentación mesodérmica, en interacción con otros morfógenos como BMP y Wnt.⁴

En modelos tridimensionales de gastrulación derivados de células madre (gastruloides, embrioides y modelos de gastrulación humana), se ha observado que las vías Ras/ERK y PI3K/Akt/mTOR forman gradientes espaciales que proporcionan información posicional para la elongación axial, el patrón de las capas germinales y la arquitectura tisular.^{5,6} Revisiones recientes refuerzan el papel coordinado de Shh, BMP, Wnt y FGF en la especificación ventrodorsal y en la generación de diversidad neuronal.^{7,8}

Asimismo, estudios en modelos vertebrados, como el pez cebra, han demostrado que la señalización dinámica de BMP en la vaina notocordal regula la segmentación y el crecimiento de la columna, ilustrando cómo variaciones en estos gradientes afectan la morfogénesis axial.⁴

Este modelo teórico propone que variaciones sutiles en la intensidad, duración o integración espacial de las señales notocordales —en particular Shh y su interacción con BMP, Wnt y FGF, así como sus vías intracelulares asociadas— podrían modular la organización de circuitos ventrales y redes generadoras de patrones centrales (CPG), con posibles repercusiones tempranas en parámetros como la actividad basal, la ritmicidad locomotora y la exploración motora.

Fase 2. Integración neuro-PNIE (circuitos, epigenética y alostasis)

Sobre este andamiaje embrionario se plantea una segunda fase, en la que la programación epigenética prenatal calibra los ejes de estrés, inmunidad y afectividad. Revisiones recientes sobre epigenética del estrés prenatal en humanos han mostrado que exposiciones gestacionales adversas se asocian con metilación diferencial en genes como *NR3C1* y *SLC6A4* en madres e infantes, vinculada a variaciones en la reactividad del eje HPA, en las respuestas de cortisol y en fenotipos conductuales infantiles, en el marco de la hipótesis DOHaD.^{9,10,14}

Estos efectos epigenéticos son, en general, de magnitud modesta y dependientes del contexto biológico y ambiental, pero resultan compatibles con una calibración fina y probabilística de la reactividad al estrés y la regulación afectiva.¹¹

Datos recientes sugieren que patrones combinados de metilación en *NR3C1* e *IGF2/H19* pueden predecir diferencias en el temperamento infantil y la regulación emocional

durante el primer año de vida, vinculando la programación del eje HPA con la trayectoria de rasgos temperamentales.¹² Asimismo, cohortes de prematuros han documentado asociaciones entre prematuridad y estrés neonatal con cambios en la metilación de *SLC6A4*, relacionados con variaciones en el desarrollo neuroconductual.¹⁵

En contextos de alto estrés, como la pandemia por COVID-19, también se han descrito asociaciones entre mayor estrés materno, incremento en la metilación de *SLC6A4* y problemas emocionales en la descendencia. Estos hallazgos, junto con evidencia previa en *NR3C1*,¹³ respaldan la existencia de un eje epigenético sensible a condiciones gestacionales que podría contribuir a la variabilidad en reactividad al estrés y afectividad temprana.

Modelos animales han mostrado, además, que la interacción entre mutaciones o variantes en el transportador de serotonina (*Slc6a4*) y el estrés prenatal puede inducir cambios epigenéticos y de expresión génica, asociados a conductas tipo ansiedad y rasgos relacionados con trastornos del neurodesarrollo,¹⁰ lo que refuerza la existencia de un eje serotoninérgico–epigenético sensible a condiciones gestacionales.

La posibilidad de que cambios epigenéticos en estos sistemas sean hereditarios a través de mecanismos de regulación por ARN pequeños y metilación de histonas añade una capa de complejidad transgeneracional a este eje.

En este modelo se propone que la integración de circuitos ventrales, CPG y redes límbicas con los ejes HPA e inmunes, modulados epigenéticamente, conforma un nivel neuro-PNIE intermedio entre la morfogénesis axial y el fenotipo temperamental.

Fase 3. Fenotipo conductual (dimensiones temperamentales)

En una tercera fase, la convergencia entre la organización temprana de circuitos locomotores y afectivos, junto con la calibración epigenética de los sistemas de estrés e inmunidad, se postula como base de dimensiones temperamentales observables.

Metaanálisis y estudios de modelos psicobiológicos del temperamento (como los de Cloninger y Kagan) han documentado que rasgos como la búsqueda de novedad, la evitación del daño, la afectividad negativa y la inhibición conductual se asocian con variaciones en los sistemas serotoninérgico, dopaminérgico y de estrés.^{1,16} Estudios genómicos recientes indican que estos rasgos presentan una arquitectura poligénica distribuida, con efectos pequeños y contextua-

les de variantes en genes serotoninérgicos (como *SLC6A4* y *HTR2A*), entre otros sistemas neurobiológicos.^{17,18}

Análisis genéticos multivariados han demostrado loci compartidos y pleiotropía entre rasgos de personalidad y funciones cognitivas, reforzando la idea de redes genéticas distribuidas que sustentan dimensiones amplias de comportamiento y emoción.¹⁹

En conjunto, estas evidencias sugieren que los efectos de variantes en *SLC6A4/HTR2A* y otros genes relacionados con el temperamento son modestos y dependientes del contexto, operando junto a múltiples factores biológicos y ambientales, en coherencia con un modelo de vulnerabilidad distribuida más que de determinismo genético.^{20,21}

El modelo plantea que variaciones en la configuración de los ejes gastrulación–notocorda–morfógenos, en la dinámica de las vías Ras/ERK y PI3K/Akt/mTOR, y en las huellas epigenéticas prenatales sobre genes de estrés y neurotransmisión podrían contribuir, de manera no determinista, a perfiles diferenciales de actividad/exploración, reactividad/inhibición y estabilidad afectiva, que constituyen el núcleo del temperamento.

Estas propuestas se formulan como hipótesis falsables, susceptibles de evaluación mediante estudios longitudinales multiómicos y modelos vertebrados que integren marcadores de señalización temprana, epigenética y fenotipos locomotores y afectivos.

Discusión

El presente modelo teórico sitúa al temperamento en continuidad con procesos que se inician en la tercera semana de gestación, cuando la gastrulación y la notocorda organizan los ejes corporales y los campos morfogenéticos. Al proponer a la notocorda como un eje organizador temprano del temperamento, se integran hallazgos clásicos sobre el organizador de Spemann–Mangold y la señalización Shh/BMP/Wnt/FGF^{2,3} con evidencia reciente proveniente de modelos de gastrulación y gastruloides, en los que gradientes de vías como Ras/MAPK y PI3K/mTOR participan en la ruptura de simetría y el patrón axial.^{5,6} Esta perspectiva permite plantear la hipótesis de que variaciones sutiles en la intensidad, duración o distribución espacial de estas señales podrían tener consecuencias de largo plazo sobre la arquitectura de circuitos ventrales, redes generadoras de patrones centrales (CPG) y, en última instancia, sobre dimensiones como la actividad basal y la exploración.⁸

En segundo lugar, la integración con la literatura de DOHaD y la epigenética prenatal proporciona un puente

conceptual entre este “*hardware*” embrionario y la variabilidad interindividual observada en reactividad y regulación afectiva. Estudios en humanos que asocian el estrés gestacional con metilación en *NR3C1*, *SLC6A4* y otros loci relacionados con el eje HPA y el neurodesarrollo son consistentes con la idea de una calibración epigenética fina de los sistemas de estrés e inmunidad sobre una base morfogenética preconfigurada.^{9,11,14} De forma convergente, cohortes de prematuros y estudios en contextos de alto estrés —como la pandemia por COVID-19— han mostrado asociaciones entre estos patrones epigenéticos y diferencias en temperamento y problemas emocionales tempranos.^{12,15} Aunque los tamaños de efecto son, en general, modestos y dependientes del contexto, el conjunto de la evidencia respalda la noción de un “*ajuste fino*” probabilístico más que de determinismo epigenético.¹⁰

La tercera dimensión del modelo se sustenta en la genómica de rasgos de personalidad y temperamento, que aporta una arquitectura poligénica distribuida compatible con el modelo propuesto. Estudios de asociación de genoma completo y análisis multivariados han demostrado que rasgos como el neuroticismo, la afectividad negativa o la búsqueda de novedad se relacionan con múltiples loci de pequeño efecto, incluyendo los genes serotoninérgicos (*SLC6A4*, *HTR2A*) y otros implicados en el desarrollo y los sistemas de neurotransmisión.^{17,18} Este patrón, junto con la pleiotropía observada entre rasgos de personalidad y dominios cognitivos,¹⁹ sugiere que el temperamento emerge de redes genéticas amplias y contextuales, en concordancia con la idea de que las señales notocordales y epigenéticas actúan como moduladores de un sistema distribuido y no como genes del temperamento únicos o lineales.^{20,21}

La principal aportación de este trabajo no radica en establecer relaciones causales cerradas, sino en articular un flujo mecanístico plausible que conecta tres niveles: Fase 1, embriológica (gastrulación, notocorda y gradientes morfogenéticos); Fase 2, neuro-PNIE (circuitos ventrales, eje HPA, inmunidad, epigenética), y Fase 3, conductual (dimensiones de actividad, exploración, reactividad e inhibición). Esta organización propone un lenguaje común que permite traducir hallazgos de modelos vertebrados, estudios epigenéticos humanos y genómica de rasgos al terreno de la psiquiatría del desarrollo. Esta estructura facilita también la generación de hipótesis específicas: por ejemplo, podría postularse que perfiles de gradientes Shh/BMP/Wnt/FGF en modelos *in vitro* se correlacionen con patrones de conectividad locomotora y que, a su vez, estos se asocien con puntuaciones de temperamento en cohortes longitudinales madre–infante.

No obstante, los límites inferenciales del modelo son sustanciales. La mayoría de los estudios en humanos son

observacionales y se basan en muestras relativamente pequeñas, con potencial de confusión por factores ambientales y socioeconómicos.

En modelos animales y gastruloides, aunque es posible manipular vías como Shh o PI3K/mTOR, la extrapolación a fenotipos temperamentales humanos sigue siendo indirecta. En coherencia con la naturaleza teórica del modelo, este esquema podría refutarse o acotarse sustancialmente si, por ejemplo, estudios multiómicos longitudinales —que integren marcadores de señalización notocordal temprana, huellas epigenéticas prenatales y fenotipos locomotores y afectivos infantiles— no identificaran patrones consistentes de asociación, o si manipulaciones temporales y específicas de vías notocordales en modelos vertebrados no generaran cambios sistemáticos en actividad, exploración o reactividad emocional. De forma análoga, la ausencia persistente de asociaciones robustas entre perfiles epigenéticos prenatales (*NR3C1*, *SLC6A4*, *HTR2A*, *IGF2/H19*) y trayectorias de temperamento en grandes cohortes debilitaría la validez de la segunda fase del modelo.

Las implicaciones traslacionales deben, por tanto, plantearse con cautela. El modelo sugiere rutas plausibles para la identificación de biomarcadores integrados —combinando matrices como placenta, sangre de cordón y microbiota con perfiles de metilación y medidas de conectividad funcional—, pero la viabilidad de herramientas predictivas individualizadas a corto plazo es limitada. Antes de considerar aplicaciones clínicas, se requieren: a) replicaciones independientes, b) estandarización de protocolos de muestreo y análisis, c) evaluación de la estabilidad temporal de los biomarcadores y d) estudios de costo-efectividad y aceptabilidad ética.

En el ámbito preventivo, el modelo podría reforzar el énfasis de intervenciones perinatales orientadas a reducir el estrés materno y optimizar el entorno intrauterino, no como estrategias para “modular el temperamento” de manera determinista, sino para disminuir la vulnerabilidad a extremos desadaptativos de reactividad y afectividad.^{22,23}

Finalmente, este marco propone una agenda de investigación concreta. En el nivel experimental, se podrían diseñar estudios en modelos vertebrados y organoides/gastruloides que manipulen temporalmente vías Shh/BMP/Wnt/FGF y Ras/MAPK-PI3K/mTOR, evaluando sus efectos sobre la organización de circuitos ventrales y patrones locomotores. En el nivel clínico-epidemiológico, se requieren cohortes madre-infante con muestreo seriado de matrices biológicas (placenta, sangre de cordón, saliva, microbiota), paneles epigenéticos enfocados (*NR3C1*, *SLC6A4*, *HTR2A*, *IGF2/H19* y genes de vías morfogénicas) y seguimiento mediante escalas de temperamento validadas por edad

(Rothbart, Kagan, Cloninger). La convergencia —o divergencia— entre estos niveles permitirá afinar, modular o descartar componentes del modelo. En suma, más que una conclusión definitiva, se propone una hoja de ruta para investigar cómo la organización morfogénica temprana, modulada por epigenética y genómica distribuida, podría contribuir a la emergencia del temperamento humano.

Conclusiones

Este trabajo articula un modelo teórico emergente que postula un continuo de desarrollo desde la morfogénesis embrionaria temprana hasta la expresión del temperamento infantil. Su principal aporte radica en integrar tres niveles de evidencia —a menudo estudiados por separado— en un marco unificado:

1. la fase embriológica, en la que la gastrulación y la notocorda establecen ejes corporales y gradientes morfogénicos (Shh, BMP/Wnt/FGF) que podrían organizar la arquitectura de circuitos locomotores;
2. la fase neuro-PNIE, en la que la programación epigenética prenatal (p. ej., metilación de *NR3C1* y *SLC6A4*) calibra, de manera probabilística, los sistemas de estrés, inmunidad y afectividad, y
3. la fase conductual, en la que esta interacción se expresa como perfiles observables de actividad, exploración, reactividad e inhibición, sustentados por una arquitectura genética poligénica y distribuida.

Las conclusiones principales son:

1. La notocorda se propone como un eje morfogénico plausible para el temperamento, actuando como un organizador temprano cuyas variaciones en señalización podrían tener repercusiones de largo alcance en la organización de circuitos neurales vinculados a la exploración y la reactividad motora.
2. El modelo es consistente con el marco DOHaD y la epigenética del desarrollo, sugiriendo que la calibración prenatal de sistemas de estrés y neurotransmisión opera sobre una base estructural temprana, contribuyendo a la variabilidad temperamental de forma no determinista.
3. La arquitectura genética del temperamento, poligénica y de efectos pequeños, converge con este marco, indicando que las señales notocordales y epigenéticas modularían un sistema de vulnerabilidad distribuida, no lineal.

Es fundamental subrayar que este modelo es especulativo y está en construcción, derivado de la integración de evidencia indirecta. No establece relaciones causales, sino que formula hipótesis falsables. Su valor principal es heurístico: ofrece un lenguaje común y una hoja de ruta para investigaciones futuras. Su viabilidad dependerá de la capacidad de estudios longitudinales multiómicos y modelos experimentales para encontrar asociaciones consistentes entre marcadores de estas tres fases.

Las implicaciones traslacionales, por tanto, deben abordarse con extrema cautela. Si bien el modelo señala la relevancia de la salud perinatal y sugiere vías para el desarrollo futuro de biomarcadores integrados (combinando datos placentarios, epigenómicos y de neuroimagen), la predicción individual del temperamento o intervenciones deterministas carecen de base con la evidencia actual. El paso inmediato es la validación empírica rigurosa. La agenda prioritaria incluye: cohortes madre-infante con fenotipado profundo, la manipulación temporal de vías morfogenéticas en modelos vertebrados, y la búsqueda de correlatos neuroanatómicos y funcionales de los gradientes de señalización temprana.

En última instancia, este modelo trasciende la dicotomía naturaleza-crianza, ubicando los orígenes del temperamento en una secuencia probabilística de eventos que entrelazan la bioquímica del desarrollo embrionario, la plasticidad inducida por el ambiente prenatal y la variación genética de fondo. Al hacerlo, invita a explorar cómo la forma del cuerpo y los patrones de la mente podrían emerger de un mismo conjunto de principios organizativos, sentando las bases para una psiquiatría del desarrollo genuinamente integradora.

Agradecimientos

El autor agradece profundamente a su esposa, Jennifer Elizabeth Gordon Barrero, y a sus hijas, Sophia y Emma Ruesga Gordon, por su apoyo constante y su paciencia a lo largo del desarrollo de este trabajo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

- Balaskas N, Ribeiro A, Panovska J, et al. Gene regulatory logic for reading the Sonic Hedgehog signaling gradient in the vertebrate neural tube. *Cell*. 2012 Jan 20;148(1-2):273-84.
- Curchoe CL, Rizzino A, Wylie C. Engineering human neuronal diversity: morphogens and stem cell models. *Trends Neurosci*. 2025;48(9):711-28.
- De Robertis EM. Spemann's organizer and the self-regulation of embryonic fields. *Development*. 2009 Sep;136(23):4013-20.
- Ezin AM, Fraser SE, Bronner-Fraser M. Fate map and morphogenesis of presumptive neural crest and dorsal neural tube. *Dev Biol*. 2009 Mar 1;330(2):221-36.
- Martyn I, Kondo T, Hironaka KI, et al. Self-organization of a human organizer by combined Wnt and Nodal signalling. *Nature*. 2018;558(7708):132-135.
- Rivron NC, Martinez-Arias A, Pera MF, et al. Early human development and stem cell-based human embryo models. *Semin Cell Dev Biol*. 2024;152:37-50.
- Warmflash A, Sorre B, Etoc F, et al. A method to recapitulate early embryonic spatial patterning in human embryonic stem cells. *Nat Methods*. 2014;11(8):847-54.
- Yam PT, Charron F. Signaling mechanisms of non-conventional axon guidance cues: the Shh, BMP and Wnt morphogens. *Curr Opin Neurobiol*. 2013;23(6):965-73.
- Cecil CAM, Zhang Y, Nolte T. Childhood trauma and DNA methylation: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;112:392-409.
- Gleason G, Liu B, Bruening S, et al. The serotonin1A receptor gene as a genetic and prenatal maternal environmental factor in anxiety. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(16):7592-7.
- MacIsaac JL, Weinberg J, Beers J, et al. Maternal and infant NR3C1 and SLC6A4 epigenetic signatures are associated with infant cortisol reactivity. *J Psychiatry Neurosci*. 2022;47(5):E336-E348.
- Nazzari S, Fearon P, Rice F, et al. Beyond the HPA-axis: Exploring the role of the immune system in mediating the link between childhood trauma and psychosis. *Schizophr Bull*. 2022;48(2):307-315.
- Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, et al. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*. 2008;3(2):97-106.
- Palma-Gudiel H, Córdova-Palomera A, Tornador C, et al. Methylation of NR3C1 and SLC6A4 and internalizing problems. The TRAILS study. *J Psychiatr Res*. 2018;96:23-33.
- Provenzi L, Giorda R, Beri S, et al. SLC6A4 methylation as an epigenetic marker of life stress exposures in humans: A systematic review of literature. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;71:380-395.
- de Moor MHM, van den Berg SM, Verweij KJH, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for neuroticism, and the polygenic association with major depressive disorder. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(7):642-50.
- Gupta P, Wray NR, Medland SE, et al. A genome-wide investigation into the underlying genetic architecture of personality traits and overlap with psychopathology. *Nat Hum Behav*. 2024;8(8):124-39.
- Nagel M, Watanabe K, Stringer S, et al. Item-level genome-wide association study of the Alcohol Use Disorders Identification Test in three population-based cohorts. *Am J Psychiatry*. 2018;175(3):235-244.
- Zwir I, Arnedo J, Del-Val C, et al. Uncovering the complex genetics of human character. *Mol Psychiatry*. 2020;25(10):2295-2312.
- Komasi S, Rezaei F, Hemmati A, et al. Comprehensive meta-

- analysis of associations between temperament and character traits in Cloninger's psychobiological theory and mental disorders. *J Int Med Res.* 2022;50(1):3000605211070766.
21. Ormel J, Hartman CA, Snieder H. The genetics of depression: successful genome-wide association studies introduce new challenges. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):114.
22. Barker DJP. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr.* 2004;23(6 Suppl):588S-595S.
23. Glover V, O'Connor TG, O'Donnell K. Prenatal stress and the programming of the HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;35(1):17-22.