

CAPITULO 16. DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

El periodo de formación del SN comienza muy pronto en la vida embrionaria como una expresión más del programa genético que dirige la formación del organismo. Durante el periodo prenatal nacen la mayoría de células nerviosas, se instalan en sus lugares de destino y se forman las distintas estructuras. Las neuronas comienzan su periodo de maduración, forman sus axones y comienza la formación de sus arborizaciones dendríticas.

NEURALACION

El desarrollo del SN comienza al principio de la 3ª semana embrionaria cuando una parte del ectodermo queda determinada como neuroectodermo, es decir, como tejido del que se originará el SN. Este acontecimiento se denomina inducción neural, y es el primero de un proceso más amplio, denominado **neurulación**, que se completa con la formación de un tubo neural hueco a partir del cual se va a desarrollar el SN.

Inducción de la placa neural.

El proceso de **inducción neural** se produce en el periodo temprano de la gastrulación, cuando se invaginan las células superficiales del epiblasto. En ese periodo, el mesodermo por interacción con el endodermo da lugar a una prolongación precursora del esqueleto axial, denominada **notocorda**. Aproximadamente en el día 18 embrionario se produce la **inducción neural** por interacción entre el mesodermo que contiene la notocorda y el ectodermo. Este mesodermo promueve la proliferación de células en el ectodermo que la cubre, e induce la formación de la **placa neural** en la superficie dorsal media del disco germinativo.

Se considera que señales, o factores neuralizantes, diferencian al ectodermo de la placa neural como **neuroectodermo** y, a partir de ese momento, la placa neural es la precursora del SN. Sus células han quedado determinadas a desarrollarse como células nerviosas. El proceso de inducción neural está regulado por señales que proceden de una región del embrión denominada **organizador**.

Formación del tubo neural y de la cresta neural.

El segundo paso de la neurulación es la formación del **tubo neural** a partir de la placa neural. Como aparece en la figura, la placa neural empieza a plegarse sobre sí misma y aparece en la línea media el **surco neural**, flanqueado por dos pliegues. En poco tiempo, estos **pliegues neurales** se van fusionando comenzando por la placa neural y van cerrando el surco neural en la dirección céfalo-caudal. Alrededor del día 23E el tubo neural está prácticamente cerrado, excepto en los extremos, denominados **neuroporos rostral y caudal**. Cuando hay un fallo en el cierre del neuroporo caudal se producen malformaciones en la médula espinal. Estas malformaciones, se agrupan bajo el término de espina bífida.

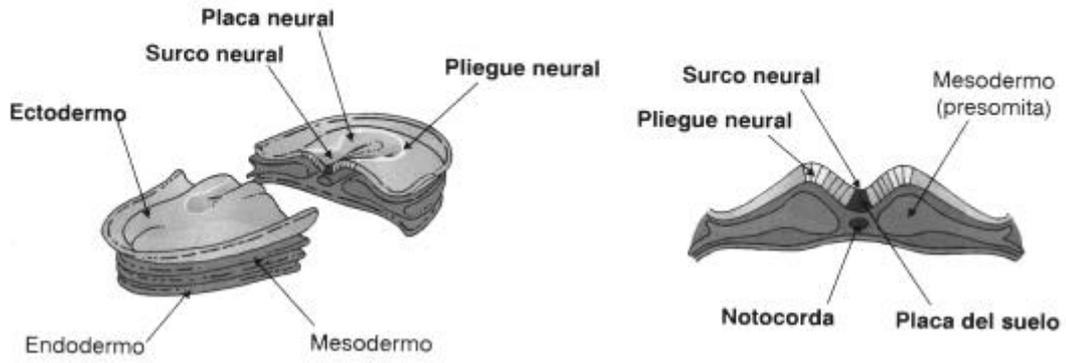
Cuando se produce el cierre del tubo neural, una parte de los pliegues neurales no se incorpora al mismo sino que se separa del ectodermo y se sitúa entre éste y el tubo neural. Esta estructura se denomina cresta neural.

El tubo neural en este periodo del desarrollo está formado por una delgada capa de tejido, denominada **neuroepitelio**. Está formado por células germinales embrionarias, aparentemente homogéneas, y que se distribuyen entre la **zona ventricular** y la **zona marginal** del mismo. A partir del cierre del tubo neural, en el neuroepitelio comienza una gran actividad mitótica, y poco después, las células que han terminado su periodo de división en la zona ventricular se sitúan entre ésta y la zona marginal, configuran la **zona intermedia** o capa del manto.

De las células germinales del neuroepitelio del tubo neural se originan las neuronas y las células gliales que forman el SNC. Mientras que de la cresta neural, se derivan muchas neuronas del SNP.

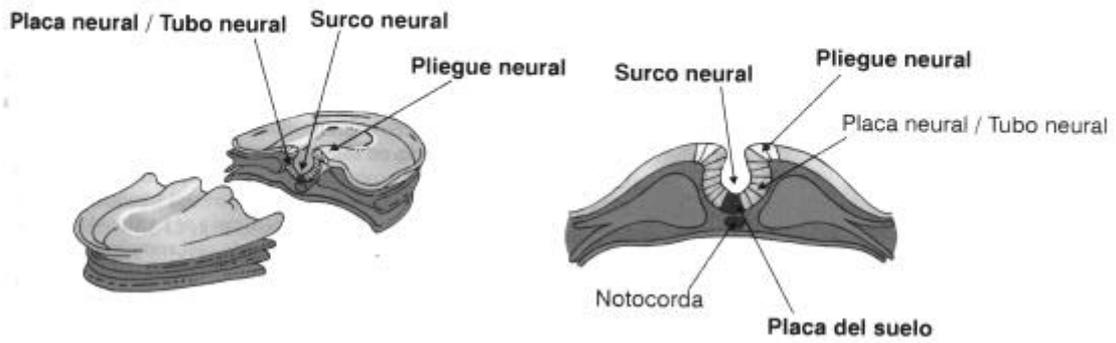
A

19 días



B

20 días



C

22 días

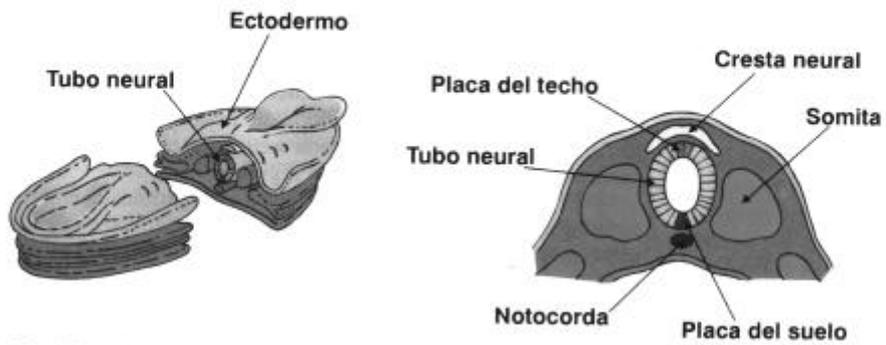


Figura 16.3 Continúa en la página siguiente.

Establecimiento del patrón dorso-ventral en el tubo neural.

Durante la formación del tubo neural, de nuevo por mecanismos de inducción, se establece una polaridad dorso-ventral en el tubo neural: las señales inductoras “ventralizantes” proceden de la notocorda, mientras que las señales “dorsalizantes” proceden del ectodermo dorsal. Las señales inductoras procedentes de la notocorda diferencian las células situadas en la línea media ventral del tubo neural formado **la placa del suelo**. Las señales inductoras procedentes del ectodermo dorsal producirán la diferenciación de la **placa del techo**, de las células dorsales y de la cresta neural. Ambas placas están separadas por un surco, denominado **surco limitante**. La separación no sólo es anatómica, ya que separa dos regiones funcionales, una dorsal de coordinación sensorial, y otra ventral de coordinación motora.

FORMACIÓN DE LAS DIVISIONES DEL SISTEMA NERVIOSO.

El proceso global por el que el SN adquiere su forma madura se denomina **morfogénesis**, Para explicar este proceso hemos de seguir el desarrollo de las dos estructuras que se originan de la placa neural: el tubo neural y la cresta neural, pues ambas contribuyen a la formación del SN. En el curso de este proceso, del tubo neural se van a desarrollar las distintas divisiones del SNC, mientras que de la cresta neural se originará el SNP.

Desarrollo del tubo neural.

El proceso por el que el tubo neural adquiere la forma que caracteriza al SNC comienza a partir del cierre del neuroporo rostral. Al final de la 4ª semana el embrión ha empezado a curvarse, y en la región cefálica se han formado tres vesículas – el **prosencefalo**, el **mesencefalo** y el **rombencefalo**, que permiten distinguir esta región de la parte caudal del tubo neural.

El prosencefalo se divide a su vez formando dos vesículas: el **telencefalo** y el **diencéfalo**.

El rombencefalo se divide en otras dos vesículas: el **metencefalo** y el **mielencefalo**. Más tarde aparecера formado por una serie de abultamientos a distancia regulares, denominados **rombómeros**, y la médula espinal comienza a adquirir su organización característica.

La vesícula mesencefálica, sin embargo, no se divide.

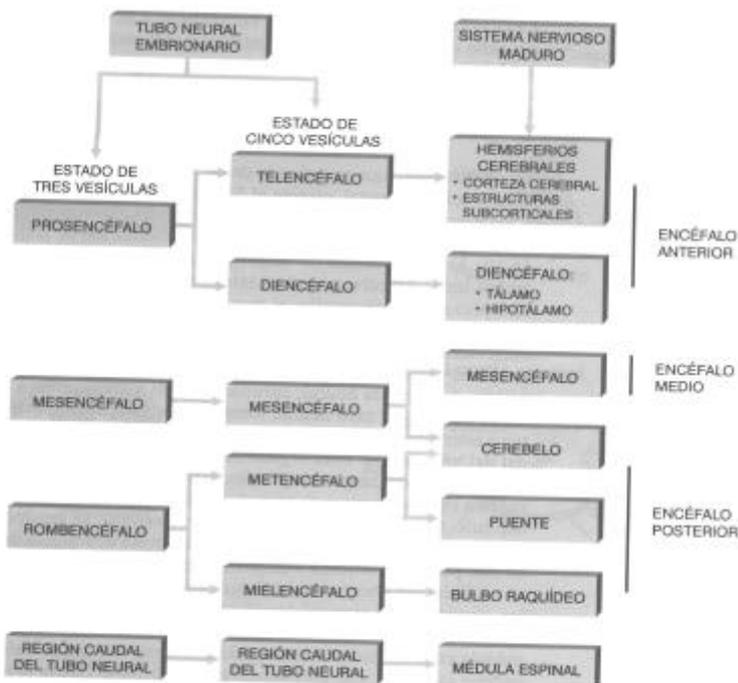


Figura 16.9 Desarrollo del tubo neural y origen de las distintas divisiones del SNC maduro.

Desarrollo de la cresta neural

La cresta neural origina el Sistema Nervioso Periférico. Ahora fijaremos nuestra atención en la **formación de los ganglios espinales**, y en su relación con la médula espinal.

En la 4ª semana el mesodermo que bordea el tubo neural está segmentado en bloques, llamados **somitas**, que son unidades precursoras de la musculatura axial y del esqueleto. A partir de la 4ª/5ª semana de desarrollo, las células de la cresta neural, agrupadas junto a los somitas a ambos lados de la región caudal del tubo neural, formarán los ganglios espinales. Esta organización segmentada, primero de los somitas, y más tarde de los ganglios espinales, establece la organización segmentada de la médula espinal.

Durante los tres primeros meses del desarrollo, el tubo neural se extiende en toda la longitud del embrión, y los nervios espinales atraviesan los agujeros intervertebrales a la altura del segmento medular en el que se insertan. Con el desarrollo posterior, la columna vertebral crece más que la médula espinal, y los nervios espinales de los niveles caudales de la médula espinal recorren una larga distancia en la cavidad vertebral hasta alcanzar su segmento medular. Estas raíces espinales forman la **cola de caballo** de la médula espinal madura.

FASES DEL DESARROLLO

El proceso de formación del SN, la morfogénesis, se lleva a cabo por la sucesión de una serie de fases que requieren una gran precisión. Estas fases son: **proliferación, migración y diferenciación celular, formación de las vías de conexión, establecimiento de conexiones, y muerte neuronal.**

Proliferación celular

Como comentábamos, la pared del tubo neural comienza a hacerse más gruesa como consecuencia del acelerado proceso mitótico que se produce tras el cierre del tubo neural. Esta es la fase de **proliferación celular**, en la que de unas pocas **células germinales embrionarias** existentes durante la formación del tubo neural, van a originarse los billones de neuronas y células gliales que forman el SN maduro. En la **zona ventricular** del neuroepitelio se producen las divisiones mitóticas de las células germinales, y la **zona marginal** está formada por células en periodo de interfase.

Posteriormente tras varias divisiones, cesa la producción de células germinales, y éstas realizan una última división que produce o **neuronas inmaduras** o **glioblastos**. Esta última división de las células germinales se considera la **fecha de nacimiento de las neuronas**, que una vez que nacen, pierden su capacidad proliferativa. Los glioblastos, sin embargo, conservan su capacidad durante toda la vida.

En nuestra especie la mayoría de las neuronas que formarán la **corteza cerebral** proliferan antes del 5º mes de vida fetal.

Migración celular

Las neuronas que han terminado su ciclo proliferativo abandonan la zona ventricular y comienzan a desplazarse por el neuroepitelio dirigiéndose hacia su zona de destino.

Mecanismos de migración

Las células que se originan del tubo neural y las de la cresta neural utilizan diferentes **mecanismo migratorios** para llegar a su destino. La mayoría de las neuronas inmaduras del tubo neural migran guiadas por un tipo especial de células gliales denominadas **glía radial**, y sirven de soporte mecánico a las neuronas inmaduras para su desplazamientos a través del neuroepitelio.

Moléculas de adhesión celular neurona-glía realizan el reconocimiento de las prolongaciones de la glía radial para iniciar la migración, y controlan la adhesividad de las neuronas migratorias a las mismas para permitir el desplazamiento de la neurona. Este desplazamiento se considera universal para todas las células del SNC, a excepción de las células granulares del cerebelo.

Diferenciación neuronal y formación de las vías de conexión

Cuando la neurona termina su migración comienza a madurar. Este periodo de maduración comprende las fases de diferenciación de las vías de conexión, y el establecimiento de conexiones, y entre ellas existe cierto solapamiento. Cuando las neuronas inmaduras han terminado su migración y alcanzado su destino, comienza la fase de **diferenciación neuronal**. En esta fase la neurona adquiere las características morfológicas y fisiológicas de la neurona madura.

A continuación exponemos el proceso por el que se establecen estas vías de conexión.

El cono de crecimiento

El complejo proceso de crecimiento de la neurona inmadura depende de estos conos de crecimiento que existen en todos los extremos de las prolongaciones neuríticas (axones y dendritas) que están desarrollándose, y son los únicos que propulsan su crecimiento. Su forma, que es similar en diferentes especies, varía desde una simple extensión del terminal, a modo de dedo, denominado **filopodia**, a una estructura más elaborada. Los conos de crecimiento extienden y retraen los filopodia, que se agarran al substrato en el que crecen y tiran del cono de crecimiento promoviendo a su vez el estiramiento de las neuritas. Estos movimientos contráctiles del cono de crecimiento están controlados por el citoesqueleto celular. Otro de los objetivos de los movimientos del cono es captar nuevo material de carácter nutritivo para promover el crecimiento global de la neurona. Entre estas **sustancias neurotróficas**, el **factor de crecimiento nervioso (FCN)** ha sido la más investigada. El FCN es fundamental para el crecimiento y la maduración de las neuronas del sistema nervioso periférico.

Factores que guían los axones hacia sus destinos

El **proceso de afinidad química** (Ramón y Cajal) consideró que desde las zonas de destino de los axones emanaban sustancias que los dirigían hacia ellas. Estas sustancias con esta capacidad directriz se denominan **sustancias neurotróficas**. Posteriormente, al FCN se le ha atribuido esta capacidad. Las **netrinas** tienen este efecto neurotrópico y dirigen las proyecciones comisurales en la médula espinal.

Otra versión fue la **hipótesis de la quimioafinidad**. Según esta hipótesis, cada célula tiene su propia señal de identificación química, y sus axones en crecimiento se dirigen hacia señales complementarias específicas liberadas por las neuronas con las que contacta.

Por otra parte, se ha comprobado que los axones se dirigen hacia sus blancos guiados de diversos modos por el entorno en el que crecen. Este entorno lo proporciona la **matriz extracelular**, y parece que en ella se pueden establecer rutas o senderos que guían a los axones a su destino. Los que crecen posteriormente pueden seguir las rutas marcadas por estos pioneros, o agruparse en torno a éstos y a otros para dirigir su crecimiento. Este mecanismo, se denomina **fasciculación**.

Establecimiento de conexiones y muerte neuronal

Cuando los axones en crecimiento llegan a sus blancos establecen contactos con las neuronas del mismo. En estos puntos de contacto entre los axones aferentes y las neuronas de destino, se forman unas estructuras especializadas en la transmisión de señales neurales, denominadas sinapsis. El periodo en el que se forman las sinapsis se denomina **sinaptogénesis**.

Tanto en el SNC como en el SNP, la sinaptogénesis se lleva a cabo en dos fases:

- una **primera fase** de sobreproducción en la que se forman numerosas sinapsis provisionales,
- una **segunda fase** en la que se eliminan muchas de las que se realizaron inicialmente y se reorganizan las restantes.

El inicio de la sinaptogénesis coincide con otro acontecimiento regresivo, como es la **muerte neuronal** que ocurre normalmente durante el desarrollo.

Experimentos demostraron que la supervivencia de las neuronas dependía del establecimiento de conexiones con sus blancos. La explicación respecto a qué podían

proporcionar estos blancos para promover la supervivencia de las neuronas era el FCN. Según la **hipótesis neurotrófica**, las células blanco liberan el FCN que actúa al nivel de las sinapsis, promoviendo el mantenimiento y supervivencia de las neuronas.

Se llama **periodo crítico o periodo de máxima susceptibilidad** al periodo en el que el SN es vulnerable a influencias que están más allá de la programación intrínseca (gen