CAPITULO 15: DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

Introducción

Este capitulo se acerca a algunas de las cuestiones fundamentales respecto a como se forma el SN. El SN se desarrolla a partir del ectodermo, que es una de las tres capas embrionarias que forman el embrión al inicio de la gestación. ¿Qué proceso se lleva a cabo para que desde una capa germinativa unas células lleguen a formar parte del SN y otras de la piel? ¿Qué procesos del desarrollo establecen la separación entre el SNC y el SNP, y a la vez, las interacciones que se establecen entre ellos para formar un SN unitario? ¿Cómo va adquiriendo su forma el SN?

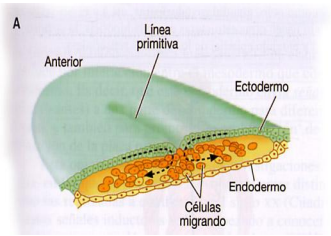
Neurulación

El desarrollo del SN comienza cuando se inicia la **neurulación** del embrión; se produce en un período muy concreto del desarrollo del organismo y engloba dos acontecimientos:

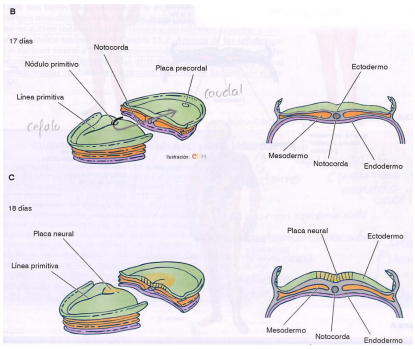
1) **La inducción neural**, que consiste en que una parte del tejido del embrión queda determinada como tejido del que se originará el SN.
2) **La formación del tubo neural y de la cresta neural,** a partir de las cuales se desarrollará el SN.

Inducción neural

En nuestra especie, al principio de la **3ª semana** embrionaria el embrión es un disco formado por dos capas: *epiblasto e hipoblasto*. Al inicio de esta semana se produce un proceso de organización celular, denominado **gastrulación**, que conlleva una gran movilización y reordenación de las células embrionarias y, como consecuencia, el embrión pasa a ser un disco formado por tres capas: **endodermo, mesodermo** y **ectodermo.** De estas tres capas se formaran todas las estructuras del organismo.



La **inducción neural** es el proceso por el que una parte del ectodermo del embrión queda determinada como **neuroectodermo**, es decir, como tejido que originará el SN. El neuroectodermo forma una **placa neural** en la superficie dorsal media del disco germinativo, la placa neural es la precursora del SN. Sus células se desarrollarán como células nerviosas y formarán el tejido nervioso incluso aunque se transplanten a otra zona del



embrión. Este proceso se produce aproximadamente en el día **18E** (embrionario) de la gastrulación.

En este período se produce mucha interacción entre las diferentes capas embrionarias; el mesodermo por interacción con el ectodermo da lugar a una prolongación denominada **notocorda**. La notocorda es la precursora del esqueleto axial y define el eje céfalo – caudal del embrión.

La opinión científica mas generalizada es que es que la **inducción neural** se produce por interacción entre el mesodermo que contiene la notocorda y el ectodermo. El mesodermo envía señales inductoras (factores neutralizantes) a una parte del ectodermo para diferenciarle como **neuroectodermo**, y también para promover la proliferación de sus células e inducir la formación de la **placa neural**.

El origen mesodérmico de las señales responsables de la inducción neural, como su acción inductora, están siendo sometidos actualmente a revisión, además de las señales que aportan el carácter neural a la placa neuroectodérmica, actúan otras señales que producen su regionalización y las distintas regiones de la placa neural quedan determinadas también en ese período para formar las diversas regiones del S.N

ORIGEN DE LOS DISTINTOS TEJIDOS DEL ORGANISMO

En un embrión humano de tres semanas están formadas las tres capas embrionarias: **el endodermo, el mesodermo** y **el ectodermo**, que en el curso del desarrollo originarán distintos tejidos del organismo.

El endodermo, es la capa mas interna y de sus células se originan el sistema digestivo (y los órganos próximos como el hígado y el páncreas) y el respiratorio. También se originan algunas glándulas, el timo, las amígdalas, el tiroides y el paratiroides.

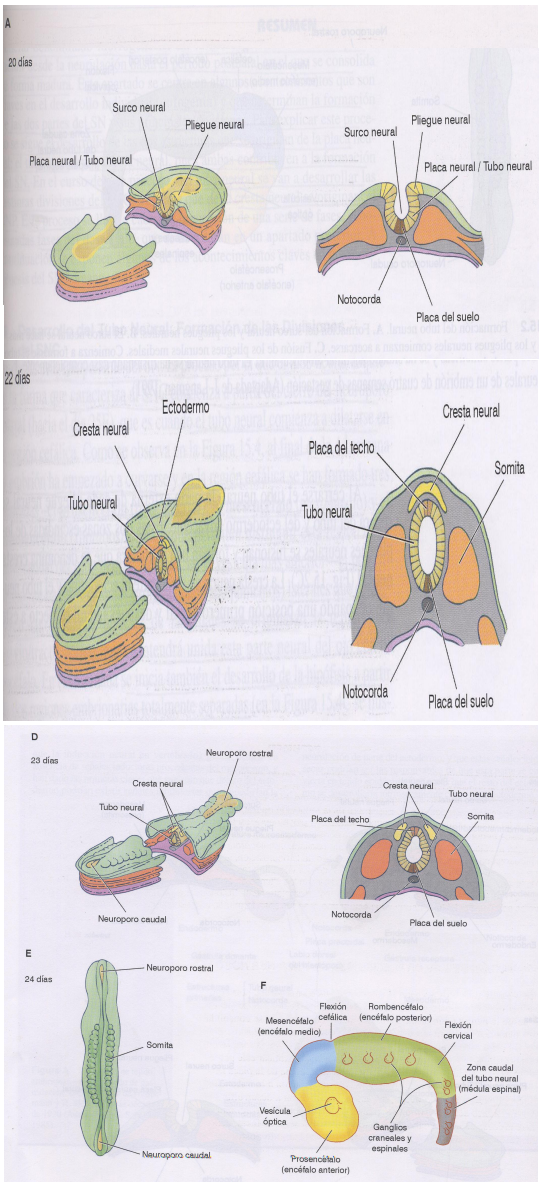
El mesodermo, es la capa intermedia, al inicio de la gastrulación, en este se forma la *notocorda*, estructura precursora de la columna vertebral (esqueleto axial) que define el eje central del embrión. De esta capa se derivan tejidos cartilaginoso, óseo, muscular, la dermis de la piel y el sistema reproductor. El mesodermo es importante para la inducción de las otras capas embrionarias, es fundamental para el desarrollo del *neuroectodermo*.

El ectodermo, es la capa más externa, y de él derivan la epidermis de la piel (y las estructuras anejas como pelo, glándulas sudoríparas, etc. Y el SN (también lo hacen otras estructuras como la hiófisis, la cavidad bucal y el tejido epitelial de los órganos sensoriales).

Formación del Tubo Neural y la Cresta Neural

El segundo paso de la neurulación es formar a partir de la **placa neural** dos estructuras neurales separadas: el **tubo neural** y la **cresta neural.** Al comienzo de la neurulación, la placa neural se pliega sobre sí misma y aparece en la línea media un **surco neural** flanqueado por dos pliegues, los **pliegues neurales**, en poco tiempo estos se fusionan en la zona medial de la placa y van cerrando el surco formando un **tubo neural** hueco.

Alrededor del día **23E** sólo quedan abiertos los extremos. Estas aberturas transitorias del tubo neural se denominan **neuroporos rostral y caudal**. Al final de la **4ª semana** desaparecen ya que el tubo neural se fusiona completamente.



Si el cierre de los neuroporos no se realiza correctamente se producen una gran variedad de malformaciones congénitas, no cierre en:

<u>Neuroporo caudal</u>: malformaciones en la médula espinal, espina bífida (bífidus partido) afectando también a estructuras adyacentes (meninges, vértebras, musculatura y piel) aumentando la gravedad cuanto mayor es la región sin fusionar.

<u>Neuroporo Rostral</u>: se producen malformaciones en el encéfalo y el cráneo, que queda escindido.

Al cerrarse el tubo neural, la parte externa de cada pliegue neural se separa del tubo y del ectodermo adyacente. Estas dos zonas escindidas de los pliegues neurales se fusionan y forman la estructura denominada **Cresta Neural**. La cresta neural se sitúa entre el ectodermo y el tubo neural, ocupando una posición, primero dorsal y después lateral respecto a este último.

RESUMEN

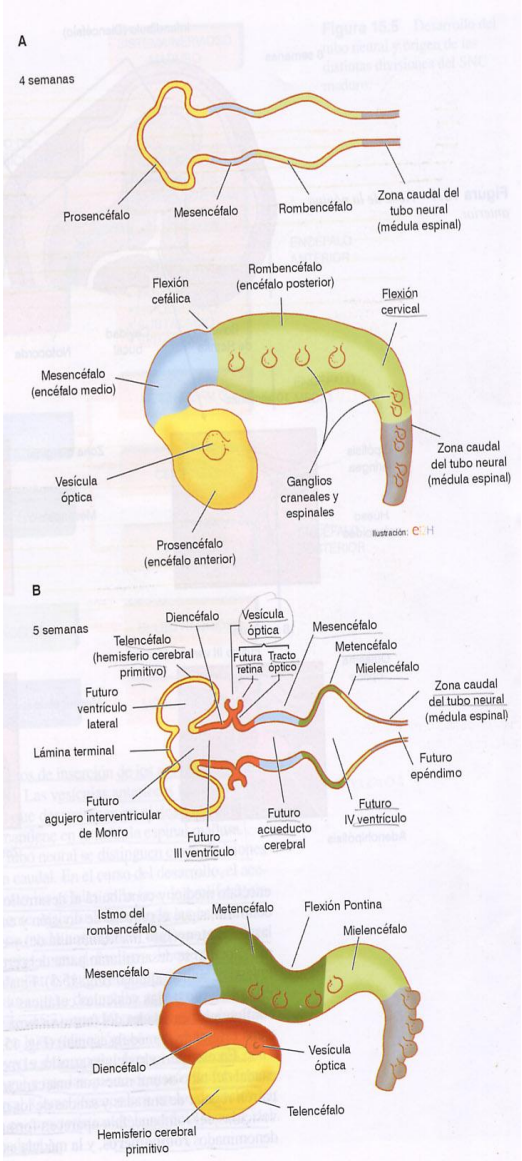
El desarrollo del SN comienza con el proceso de **neurulación** del embrión, que se inicia en el periodo temprano de la **gastrulación**, al comienzo de la tercera semana embrionaria. En este período el embrión pasa a estar formado por tres capas embrionarias: <u>endodermo, mesodermo, ectodermo</u>. El SN se forma a partir del ectodermo. La neurulación del embrión se produce en dos pasos. El 1º es la **inducción neural**, que consiste en que una parte del ectodermo queda determinada como *neuroectodermo* y forma una *placa neural* en la superficie dorsal media del disco germinativo. La placa neural es la precursora del SN. Se considera que la inducción neural se produce por señales inductoras que llegan al ectodermo desde el mesodermo que contiene la *notocorda*. Sobre la placa neural se actúan otras señales que producen su regionalización. En el 2º paso de la neurulación, la placa neural se pliega sobre si misma y se forma en la línea media un *surco neural* flanqueado por dos *pliegues neurales*. Éstos se fusionan en poco tiempo desde la zona media hasta llegar a los extremos, que son los últimos en cerrarse. Al final de la cuarta semana se ha completado la formación de un **tubo neural** hueco que esta completamente fusionado. Las zonas extremas de los pliegues neurales se separan del tubo neural y del ectodermo, y se fusionan formando la **cresta neural** entre ambos.

Formación de las divisiones del Sistema Nervioso

El proceso por el que el SN adquiere su forma madura forma parte de otro más general denominado morfogénesis. La **mofogénesis** del SN se puede incluir desde la neurulación hasta el período postnatal en el que se consolida su forma madura. Este apartado se centra en algunos acontecimientos que son clave en el desarrollo individual (*ontogenia*) y que determinan la formación de las dos partes del SN y sus principales divisiones. Para explicar este proceso se sigue el desarrollo de las dos estructuras que se originan de la placa neural: *el tubo neural y la cresta neural*, pues ambas van a desarrollar las distintas divisiones del SN. En el *tubo neural* se van a desarrollar las distintas divisiones del SNC y en la *cresta neural* se originará el SNP. Este proceso se lleva a cabo por la sucesión de las fases denominadas fases del desarrollo.

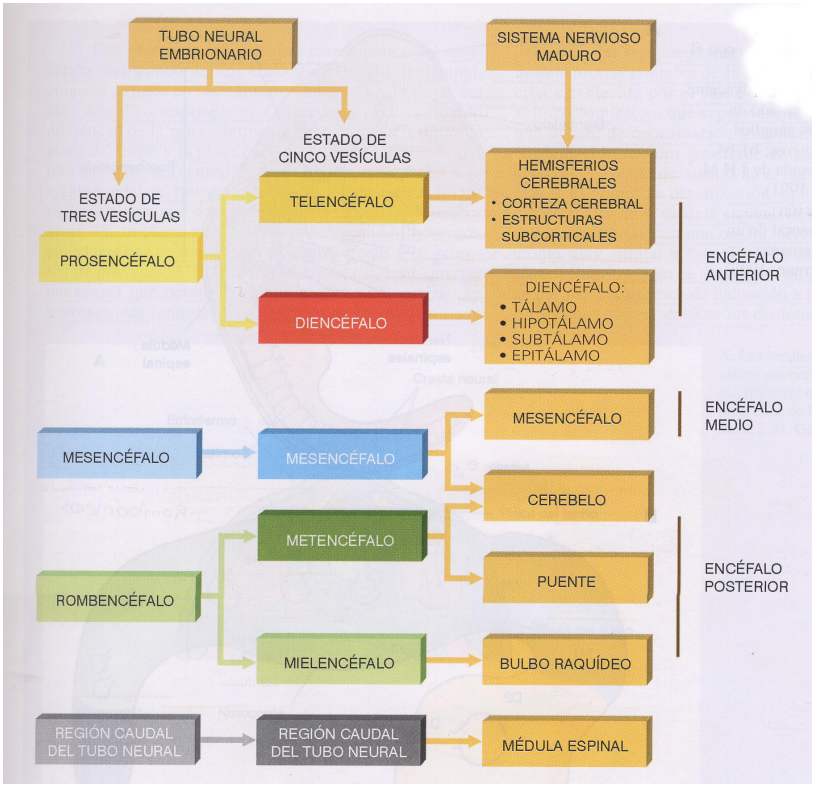
Desarrollo del Tubo Neural: Formación de las divisiones del SNC

El tubo neural origina todas las *neuronas y las células gliales* (Fig.15.3) que forman el SNC y su desarrollo culmina en la formación de las distintas divisiones de éste componente del SN. El proceso por el que el tubo neural adquiere la forma que caracteriza al SNC comienza a partir del cierre del Neuroporo rostral (hacia el 25E), que es cuando el tubo neural comienza a dilatarse en la región cefálica. Al final de la 4ª semana el embrión ha empezado a curvarse y en la región cefálica se han formado tres vesículas: el **prosencéfalo** (pros/anterior), el **mesencéfalo** (meso/medio) y el **rombencéfalo** (Rombos/rombo), que permiten distinguir esta región de la parte caudal del tubo neural. En la vesícula anterior, el prosencéfalo, se han formado dos prominencias abultamientos laterales que constituyen las vesículas ópticas, de las cuales se originarán la retina y el nervio/tracto óptico, que mantendrá unida a esta parte neural del ojo con el encéfalo. En esta semana se inicia también el desarrollo de la hipófisis a



partir de dos regiones embrionarias totalmente separadas (Fig. 15.4C): la zona ventral del prosencéfalo (futuro infundíbulo del diencéfalo) comienza a formar la parte neural de la hipófisis (neurohipófisis), y la bolsa de Rathke, una parte del ectodermo que se localiza anterior a la membrana bucofaríngea (cavidad bucal), comienza a formar la parte no neural de esta glándula endocrina (adenohipófisis). La *zona caudal* del tubo neural – la futura médula espinal – queda delimitada en este período por la flexión cervical.

En la 5ª semana del desarrollo, el prosencéfalo se divide, a su vez formando dos vesículas: el **telencéfalo** (telos/fin) y el **diencéfalo** (di/entre). Simultáneamente, el telencéfalo, que es la vesícula más anterior, se subdivide en dos vesículas laterales. Estas vesículas son los *hemisferios cerebrales primitivos*, los cuales se extienden mas allá del límite del tubo neural primitivo, que corresponde a la *lámina terminal*. Después de esta división, las vesículas ópticas permanecen unidas al diencéfalo. Del telencéfalo y el diencéfalo se desarrollarán todas las estructuras que forman el encéfalo anterior. En el telencéfalo, de los hemisferios cerebrales primitivos se formarán la corteza cerebral y las estructuras subcorticales; y en el diencéfalo se formarán sus cuatro componentes – tálamo, hipotálamo, subtálamo y epitálamo-. El **mesencéfalo**, sin embargo, no se divide y permanece como una única vesícula que formará el encéfalo medio, y contribuirá al desarrollo del cerebelo.



El Rombencéfalo, sigue el proceso de división y en esta semana se divide en dos vesículas – el **metencéfalo** (meta/más allá de) y el **mielencéfalo** (Myelós/médula). Del metencéfalo se desarrollará parte del cerebelo, y el puente; y del mielencéfalo lo hará el bulbo raquídeo. Finalmente el interior hueco del tubo neural, a lo largo de las vesículas cefálicas y de la zona caudal (medula espinal), configura las cavidades del futuro sistema ventricular (ventrículos encefálicos y canal central de la médula espinal).

En este período del desarrollo, el metencéfalo, el mielencéfalo y la zona caudal del tubo neural muestran una característica segmentación, marcada por el patrón regular de entradas y salidas de los nervios craneales y espinales. Las dos vesículas del rombencéfalo aparecen formadas por una serie de abultamientos, denominados **rombómeros**, y la médula espinal comienza a adquirir su organización característica marcada por los puntos de inserción de los nervios espinales (Fig. 15.6 y 15.8). Las vesículas anteriores también están divididas en segmentos (**neurómeros**) que desaparecen en el desarrollo posterior. Esta organización segmentada se mantiene en la médula espinal madura.

En la 5ª semana, en el tubo neural se distinguen cinco divisiones en la región cefálica y una prolongación caudal. El acelerado proceso mitótico que experimentan las células en la fase de proliferación hace que gradualmente se vayan engrosando las paredes del tubo neural, este proceso no ocurre de un modo homogéneo, sino que se produce un crecimiento diferencial en las distintas zonas del mismo, lo que provoca la aparición secuencial de las diversas estructuras que forman las distintas divisiones del SNC.

En el tubo neural se establece un patrón dorso – ventral que diferencia y separa las células que intervendrán, respectivamente, en la coordinación sensorial y motora. Las células que van a desempeñar funciones motoras ocuparán una posición ventral en el tubo neural y que las que se ocuparán de funciones sensoriales se ubiquen en una posición dorsal.

ESTABLECIMIENTO DEL PATRON DORSO - VENTRAL EN EL TUBO NEURAL

Durante el desarrollo del tubo neural, desde el diencéfalo a la zona caudal, se establece un patrón dorso – ventral, que diferencia y separa las células que llevarán a cabo funciones sensoriales de las que intervendrán en la coordinación motora. Este patrón se establece por mecanismos de inducción, que determinan la polaridad dorso – ventral en el tubo neural:

1) Las señales inductoras "ventralizantes" proceden de la notocorda: estas diferencian las células situadas en la línea media ventral del tubo neural formando la **placa del suelo**. Durante el desarrollo posterior del tubo neural, señales inductoras procedentes de la notocorda y de la placa del suelo llevarán a la diferenciación de las células con características ventrales (coordinación motora)

2) Las señales "dorsalizantes" proceden del ectodermo dorsal: estas producirán la diferenciación de la **placa del techo,** de las células dorsales (coordinación sensorial) y de la cresta neural. La células de la cresta neural recibirán además, posteriormente otras señales inductoras que las diferenciaran en distintos tipos celulares.

Este patrón dorso – ventral es característico del diencéfalo, del tronco del encéfalo y de la medula espinal. A lo largo del tubo neural correspondiente a estas zonas, el crecimiento diferencial del neuroepitelio entre la placa del techo y la placa del suelo, forma las placas alar (dorsal) y basal (ventral), separadas por un surco. En la región caudal del tubo neural este surco se denomina surco limitante. En la placa alar se sitúan las neuronas inmaduras que se convertirán en interneuronas y en neuronas de proyección central. En la placa basal, las neuronas inmaduras, se convertirán en interneuronas ventrales y en neuronas de proyección periférica, las motoneuronas ventrales y las laterales de la medula espinal. El surco limitante separa dos regiones funcionales, una dorsal, de coordinación sensorial y otra ventral, de coordinación motora. La región caudal del tubo neural establece la organización anatomicofuncional de la médula espinal. El tronco del encéfalo y el diencéfalo tienen una organización similar a ésta. Debido a que siguen el mismo plan de desarrollo, que establece los mecanismos de inducción a los que recurren los organismos para especificar los distintos tipos celulares. (Fig. del libro)

El desarrollo de la cresta neural: Formación del SNP

La cresta neural también se forma en el proceso de neurulación. Al comienzo de su desarrollo se sitúa dorsal al tubo neural y después se parte en dos mitades que se colocan a ambos lados del mismo. Esta estructura, que se extiende desde la vesícula diencefálica hasta el extremo caudal del tubo neural, es la que origina el SNP.

Las células del SNP, se agrupan formando ganglios periféricos. Las neuronas y las células de soporte de estos ganglios – espinales, craneales y autónomos -, así como las células de Schwann, se originan de la cresta neural (una parte de las neuronas de algunos de los ganglios craneales se originan del ectodermo). De la cresta neural además se originan otras poblaciones celulares, por ejemplo, parte de las células que originan las meninges y las células cromafines de las glándulas suprarrenales (Fig. 15.7)

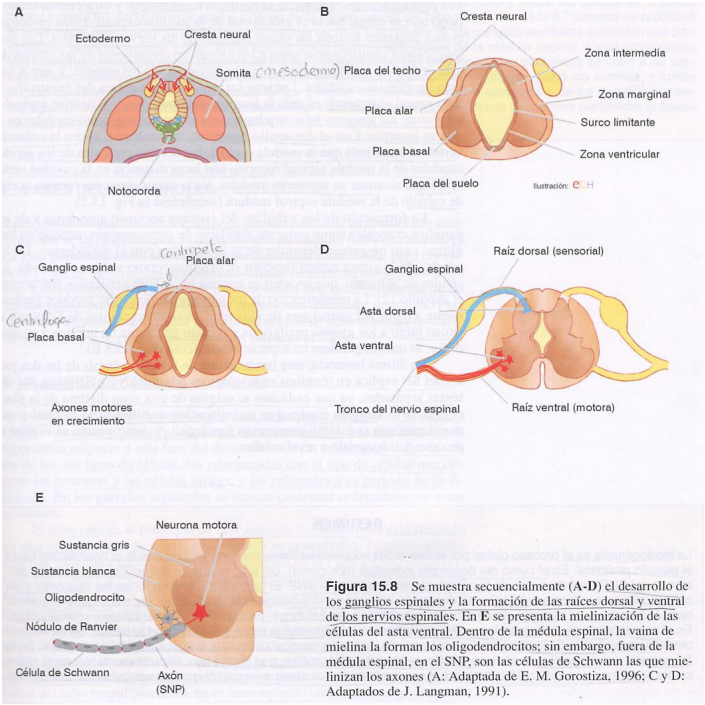


Figura 15.8 Se muestra secuencialmente (A-D) el desarrollo de los ganglios espinales y la formación de las raíces dorsal y ventral de los nervios espinales. En E se presenta la mielinización de las células del asta ventral. Dentro de la médula espinal, la vaina de mielina la forman los oligodendrocitos; sin embargo, fuera de la médula espinal, en el SNP, son las células de Schwann las que mielinizan los axones (A: Adaptada de E. M. Gorostiza, 1996; C y D: Adaptados de J. Langman, 1991).

Se va a fijar la atención en los **ganglios espinales** y en su relación con la segmentación de la medula espinal. En la 4ª semana del desarrollo, las células de la cresta neural se sitúan a ambos lados del tubo neural en interacción con el mesodermo subyacente. El mesodermo que bordea el tubo neural está segmentado en bloques, llamados **somitas**, que son las unidades percursoras de la musculatura axial y del esqueleto, y las células de la cresta neural forman agrupaciones junto a los somitas. A partir de la 4/5 ª semana del 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 que se localizarán a intervalos regulares (marcados por los somitas) a lo largo de la región caudal del tubo neural. Esta organización segmentada establece la organización segmentada de la medula espinal (aunque su estructura interna es continua). Hacia la 6ª semana del desarrollo, se producirá la unión entre estos ganglios periféricos derivados de la cresta neural y la médula espinal, que en este periodo comienza a adquirir su organización madura característica.

Las células de los ganglios espinales, situadas en el margen dorso – lateral de la medula espinal, empiezan a extender dos prolongaciones, una hacia la periferia (centrifuga), y otra central (centripeta) que se dirige hacia el asta

dorsal de la medula espinal. Estas prolongaciones centrífugas se unen a los axones en crecimiento de las células del asta ventral de la medula espinal que se dirigen hacia los somitas, y juntos forman los nervios espinales. Durante los primeros tres meses, de 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, como la columna vertebral crece más que la medula espinal, los nervios espinales de los niveles caudales de la medula espinal recorren una larga distancia en la cavidad vertebral hasta alcanzar su segmento medular.

La formación de los ganglios del sistema nervioso autónomo y de los ganglios craneales sigue procesos similares de segmentación, aunque en este último caso no parece depender de la interacción con el mesodermo. De las células de la creta neural también se originan las células de schwann, que revisten de mielina los axones periféricos. La mielinización de estos se produce a partir del 4º mes de vida fetal.

RESUMEN

La morfogénesis es el proceso global por el que el SN adquiere su forma madura. Incluye desde la neurulación hasta el periodo postnatal. En el curso del desarrollo individual (ontogenia), del tubo neural se desarrollan las distintas divisiones del SNC, mientras que de la cresta neural se origina el SNP. El tubo neural origina todas las neuronas y células gliales que forman el SNC y su desarrollo culmina en la formación de las distintas divisiones que lo componen. Al final de la 4ª semana, se han formado tres vesículas cefálicas: Prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. En el Prosencéfalo se distinguen las vesículas ópticas, que originarán la retina y el nervio/tracto óptico. Se ha iniciado también el desarrollo de la hipófisis. En este período, la flexión cervical delimita la zona caudal del tubo neural. En la 5ª semana de desarrollo en el prosencéfalo se forman el telencéfalo y el diencéfalo. Simultáneamente, en el telencéfalo se forman dos vesículas laterales que son los hemisferios cerebrales primitivos. Las vesículas ópticas quedan unidas al diencéfalo. Del telencéfalo y el diencéfalo se desarrollarán todas las estructuras que forman el encéfalo anterior. El mesencéfalo formará el encéfalo medio y contribuirá al desarrollo del cerebelo. Y en el rombéncéfalo se forma el metencéfalo y el mielencéfalo. Del metencéfalo se desarrollará parte del cerebelo, y el puente; y el mielencéfalo configurará el sistema ventricular. En este período se inicia la segmentación del rombencéfalo (rombómeros) y de la medula espinal por los puntos de inserción de los nervios craneales y espinales. Durante su desarrollo, en el tubo neural se establece un patrón dorso ventral que determina que las células motoras se ubiquen en la zona ventral del tubo neural y las sensoriales en la zona dorsal.

La cresta neural origina el SNP: la mayoría de las neuronas de los ganglios periféricos (espinales, craneales y autónomos), sus células de soporte, y las células de Schwann. También origina, entre otras poblaciones, parte de las células que forman las meninges, y las células cromafines de las glándulas suprarrenales.

A partir de la 4ª semana del desarrollo, las células de la cresta neural se sitúan a ambos lados del tubo neural en interacción con el mesodermo, segmentado en somitas. Agrupadas junto a éstos, las células de la cresta neural forman los ganglios espinales a lo largo de la región caudal del tubo neural. Hacia la 6ª semana se producirá la unión entre estos ganglios periféricos y la medula espinal. Las células de los ganglios espinales extienden una prolongación hacia la periferia y otra central que se dirige hacia el asta dorsal de la medula espinal. Las prolongaciones centrales forman las raíces dorsales de los nervios espinales y las periféricas se unen a los axones en crecimiento de las células del asta ventral de la medula espinal que se dirigen hacia los somitas, y juntos forman los nervios espinales. La formación de los ganglios del sistema nervioso autónomo y de los ganglios craneales sigue procesos similares de segmentación. Las células de Schwann mielinizan los nervios periféricos gradualmente a partir del 4º mes de vida fetal.

Fases del desarrollo

El proceso de formación del SN, la morfogénesis, se lleva a cabo por la sucesión de una serie de fases; estas fases son secuenciales para cada célula, pero coexisten en el SN en desarrollo si se comparan células de diversas estructuras. Estas fases son: 1) proliferación celular, 2) migración celular, 3) diferenciación neuronal, 4) formación de las vías de conexión, 5) establecimiento de conexiones y 6) muerte neuronal.

Proliferación celular

La proliferación celular es la fase en la que se originan o nacen las células – neuronas y células gliales – que componen el SN.

El tubo neural, al principio de la 4ª semana del desarrollo, está formado por una delgada capa de tejido, denominada **neuroepitelio**. Éste está formado por células germinales embrionarias, actualmente denominadas **células madre** del SN (sólo originarán células del SN). Éstas células son aparentemente homogéneas, pero varían de ubicación a lo largo del ciclo celular. Durante la mitosis las células madre se sitúan en la **zona ventricular**, mientras que en el período intermitótico ocupan la **zona marginal.** (Fig. 15.9) (Apariencia pseudoestratificada del neuroepitelio). A partir del cierre del Neuroporo rostral del tubo neural (25E), en el neuroepitelio comienza una gran actividad mitótica. Comienza la fase de proliferación celular, a partir de unas pocas células madre del tubo neural empiezan a multiplicarse rápidamente. La población inicial del neuroepitelio la forman células madre que comienzan a dividirse rápidamente. De las divisiones de las células madre nacen **células progenitoras** que también se dividen con gran rapidez.

Estas divisiones se producen en la zona ventricular del neuroepitelio. La zona marginal está formada por células en período de interfase. Las divisiones mitóticas de las células progenitoras originan otras células progenitoras. Después tras varias divisiones mitóticas, cesa la producción de células progenitoras y estas últimas realizan una última división que produce **neuronas inmaduras** o **gliobastos**.

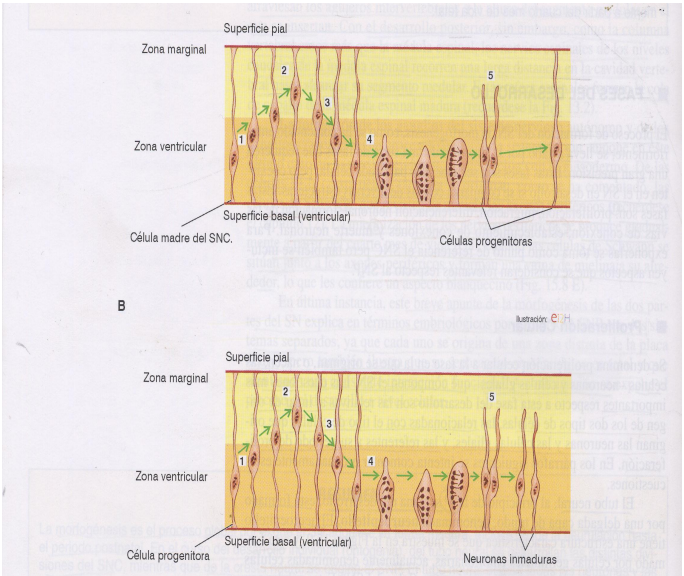


Figura 15.10 Proliferación celular en la zona ventricular del neuroepitelio. **A.** Se muestra la actividad de las células del neuroepitelio en las distintas fases del ciclo celular: **1.** En la fase de crecimiento las células madre del SNC emiten prolongaciones por las que se anclan a las superficies basal y pial del neuroepitelio y deslizan sus somas por ellas. **2.** En la zona marginal se produce la fase de síntesis de ADN. **3.** Terminada esta fase descienden a la zona ventricular y retraen sus procesos. **4.** En la zona ventricular se produce la división mitótica, originándose dos células progenitoras de cada célula madre. **5.** Cada una de ellas iniciará de nuevo el mismo proceso. **B.** La célula progenitora sigue el mismo proceso, pero realiza su última división mitótica. En ella se originan bien neuronas inmaduras bien glioblastos.

Muchos de los gliobastos que se originan en la zona ventricular al tiempo que las neuronas inmaduras se diferencian en un tipo de glía, denominada **glía radial**, característica de esta zona durante el período embrionario.

En la actualidad se sabe que las neuronas inmaduras y los gliobastos nacen al mismo tiempo en la zona ventricular, y aplicando técnicas inmunocitoquímicas se han encontrado en esta zona células positivas y negativas a marcadores específicos de la glía y de las neuronas (proteína ácida fibrilar (GFAP) y neurofilamento (NF)) antes de que las células progenitoras realicen su última división, antes de que nazcan las neuronas inmaduras o gliobastos. Esto ha llevado a pensar que existen dos tipos de células progenitoras en la zona ventricular, uno que origina neuronas inmaduras y otro que origina gliobastos. Es decir que la diferenciación como neurona o gliobasto proviene ya de las células progenitoras de las que se originan. (Fig.15.11). Gran parte de la proliferación celular se produce, en la zona ventricular de las distintas regiones del tubo neural: las células de la zona ventricular repiten su proceso mitótico hasta que han proliferado una gran cantidad de neuronas inmaduras que formarán las distintas estructuras del SNC y muchos gliobastos.

En el neuroepitelio del telencéfalo hay una segunda zona proliferativa que se denomina **zona subventricular**. Esta zona se forma sobre la zona ventricular con células progenitoras y gliobastos que se desplazan desde esta en un periodo temprano del desarrollo. En ella nacen neuronas inmaduras de pequeño y mediano tamaño y la gran mayoría de células gliales.

El cerebelo es otra estructura en la que hay dos zonas proliferativas. La primera de ellas es la típica zona ventricular del neuroepitelio (techo del IV ventrículo), en la que proliferan las neuronas inmaduras que se diferenciarán en células de Purkinje, células de Golgi y células de los núcleos profundos. La segunda zona proliferativa, **capa granular externa** del cerebelo, y en ella proliferan las neuronas inmaduras que se diferenciarán en células granulares y en las demás interneuronas del cerebelo (células estrelladas y en cesto). Esta segunda zona proliferativa se forma (a partir de la 10ª semana) por la llegada a la superficie del neuroepitelio cerebelar de células progenitoras procedentes de la zona caudal del neuroepitelio adyacente al plexo coroideo del IV ventrículo (labio rómbico).

La última división de las células progenitoras se considera la **fecha de nacimiento de las neuronas**. Una vez que nacen, las neuronas que son todavía inmaduras, pierden su capacidad proliferativa (no se dividen más). Los gliobastos conservan su capacidad proliferativa durante toda la vida. La neurogenesis y la gliogenesis, comienzan al mismo tiempo, en un periodo muy temprano del desarrollo.

En nuestra especie, la mayoría de las neuronas que formarán la corteza cerebral nacen entre los días 40E – 100E y en la 5º mes de vida fetal apenas hay ya proliferación en la zona ventricular de los hemisferios cerebrales. En este periodo el feto alcanza el número máximo de neuronas que formarán la

corteza cerebral, un número que jamás volverá a tener. De todas formas siguen generándose neuronas inmaduras en la zona subventricular, en la que nacen tardíamente neuronas medianas y pequeñas.

La neurogénesis no ocurre simultáneamente en las distintas zonas del tubo neural, sino que cada una tiene su propio periodo de neurogénesis. Cuando comienza la neurogénesis en una estructura, otras han entrado ya en fases posteriores del desarrollo. En cualquier región del tubo neural nacen antes las neuronas de proyección que las interneuronas, ya que estas siguen naciendo después del nacimiento. Un ejemplo de **neurogénesis postnatal** en nuestra especie son las células granulares del cerebelo, éstas nacen en la capa granular externa del cerebelo y su proliferación, que comienza alrededor de la 13ª semana del desarrollo, dura hasta el 7º mes de vida postnatal. Las células granulares del bulbo olfatorio y del hipocampo constituyen otros ejemplos de neurogénesis postnatal en mamiferos. (se siguen generando neuronas, a partir de células madre, en la capa de células granulares del giro dentado del hipocampo, en primates adultos incluido el hombre, por lo que la neurogénesis de algunas interneuronas no se restringe al periodo postnatal temprano)

Los gliobastos conservan su capacidad proliferativa, por lo que las células gliales nacen secuencialmente a lo largo de la vida para cubrir las necesidades del entono neuronal. En fases posteriores del desarrollo, las neuronas se diferenciaran en los distintos tipos de neuronas del SNC y los gliobastos originarán los distintos tipos de células gliales de éste sistema. De las células germinales del neuroepitelio del tubo neural se originan todas las neuronas y células gliales que forman el SNC; consecuencia de ello, la pared del tubo neural se irá engrosando y se formarán secuencialmente las distintas estructuras que componen el SNC.

Migración celular

La fase de migración: es el periodo durante el cual las células nerviosas se desplazan desde la zona que han nacido hasta su zona de destino. Las neuronas que formarán muchas de las estructuras del SNC nacen en la zona ventricular del tubo neural, para después comenzar su migración. Al iniciar esta fase las neuronas se sitúan entre la zona ventricular y la zona marginal, en la **zona intermedia** o capa del manto (Fig. 15.12). La primera ubicación en esta zona es transitoria, y desde ella prosiguen su desplazamiento hasta alcanzar su destino definitivo. Este desplazamiento provoca el engrosamiento secuencial del neuroepitelio. Para muchas neuronas la migración supone desplazarse a grandes distancias y entre numerosos obstáculos, entre las neuronas que comenzaron antes su migración.

La migración no sólo es laboriosa en el tubo neural, de la cresta neural se originan el SNP y distintos tipos de células, que también deben alcanzar destinos muy distintos.

Mecanismos de migración

En el TUBO NEURAL la mayoría de las neuronas inmaduras migran guiadas por la **glía radial**. Estas son gliobastos, o se diferencian a partir de ellos, y nacen en la zona ventricular, al mismo tiempo que lo hacen las neuronas inmaduras. Su función en la migración neuronal sirve de soporte mecánico a las neuronas inmaduras para su desplazamiento a través del neuroepitelio (Fig. 15.13). La glía radial mantiene su cuerpo en la zona ventricular y extiende una larga prolongación que atraviesa radialmente el neuroepitelio hasta asirse a la superficie del mismo (zona marginal). Esta prolongación sirve de andamiaje para la migración de las neuronas inmaduras, las neuronas en migración se desplazan por estas prolongaciones gliales con un movimiento de tipo ameboide (avanzando una prolongación que sirve de guía y atrae el núcleo, y retrayendo después el citoplasma que quedará atrás sirviéndose de un proceso de arrastre.)

Este proceso de migración está controlado por moléculas de la membrana celular. En la fase de migración intervienen diversas glucoproteínas que se expresan en periodos tempranos del desarrollo. Las llamadas **moléculas de adhesión celular neurona – glía (MAC-Ng)** son las que 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. Una vez terminada la migración, las células de la glía radial adquieren otras funciones o degeneran.

¿QUÉ OCURRE CON LA GLÍA RADIAL DESPUES DE LA MIGRACIÓN NEURONAL?

Una vez finalizada la migración neuronal, parte de la glía radial se transforma en otro tipo de células gliales; una parte de la glía radial se transforma en astrocitos. Otra parte, sin embargo, permanece como tal glía radial en determinadas estructuras del SN postnatal. Entre ellas están el cerebelo y el hipocampo, estructuras en las que esta glía radial aporta las vías migratorias a las neuronas que nacen postnatalmente. Por otra parte, se ha sugerido que la glía radial que permanece postnatalmente en la médula espinal y el tronco del encéfalo influye a través del líquido cefaloraquídeo en la organización del resto del encéfalo. En este mismo sentido, la glía radial que permanece en la neocorteza se cree que ayuda a organizar los límites de las proyecciones talamocorticales. Finalmente, hay una parte de la glía radial que degenera una vez que ya se ha terminado la fase de migración neuronal.

El mecanismo de migración guiada desde la zona ventricular por la glía radial se considera universal para todas las células del SNC en desarrollo, tanto para las que se agrupan formando núcleos como para las que forman estructuras laminadas más complejas. Las células granulares del cerebelo son una excepción, siguen una secuencia inversa, ya que migran guiadas por la glía radial desde la capa granular externa hasta alcanzar la localización en su capa. En etapas iniciales del neuroepitelio (delgado) quizás no sea necesario el soporte de la glía radial.

DESARROLLO DEL NEUROEPITELIO DEL TELENCÉFALO Y PATRON DE MIGRACIÓN EN LA CORTEZA CEREBRAL

Actualmente se considera que las neuronas que han nacido en la zona ventricular comienzan a migrar y forman una zona intermedia de neuronas migratorias que se dirigen hacia la zona marginal, que es todavía una región sin células. Las primeras neuronas que llegan a la zona marginal se encuentran con fibras procedentes del tronco del encéfalo que forman una capa plexiforme superficial, que constituye el primer estrato horizontal de la corteza. Las neuronas entran en esta capa plexiforme y forman la preplaca cortical. Las neuronas que migran posteriormente forman dentro de la preplaca, la placa cortical. Esta placa cortical divide horizontalmente la preplaca en dos y, asi, se forma la capa I, por encima de la placa cortical, y la subplaca por debajo de la misma. En la capa I se instalan las primeras neuronas que llegaron a la placa plexiforme, las células horizontales Cajal – Retzius. En la placa cortical se forman otras capas de la corteza cerebral (capas II – VI).
El modelo pasado y el modelo actual, coinciden en el *patrón con el que se establecen* las neuronas dentro de la placa cortical, pero difieren en el *patrón migratorio* que siguen las neuronas hasta establecerse en su capa. El patrón con el que se establecen las neuronas en la placa cortical es un *patrón de dentro hacia fuera*. (Capa VI; V; IV; III; II;) Este patrón de establecimiento correlaciona con la fecha de nacimiento de las neuronas. El *patrón migratorio* difiere en el **modelo clásico**, las neuronas que nacen antes se sitúan más profundas en la corteza, y las que nacen mas tarde, mas superficiales, migran directamente a la capa en la que se establecen; En el **modelo actual**, la capa I contiene las primeras células que nacen y ocupan la capa mas superficial, en este modelo todas las neuronas migratorias alcanzan la capa I y después descienden hasta alcanzar su capa, estableciéndose en ellas según el patrón dentro hacia fuera.

PATRÓN DE MIGRACIÓN EN EL CEREBELO

Las células del cerebelo que proliferan en la zona ventricular (células de Purkinje, células de los núcleos profundos) siguen la secuencia habitual de migración a través de la zona intermedia hasta situarse en su capa. Sin embargo, las células granulares del cerebelo, no proliferan en la zona ventricular, sino que lo hacen en la **capa granular externa**. Estas células siguen un proceso de migración inversa, que ya fue descrito por S. Ramón y Cajal. Las células granulares situadas en la capa granular externa, nacen en esta capa, a partir de células progenitoras que realizaron una primera migración desde la zona ventricular del techo del IV ventrículo y se situaron en la superficie del cerebelo. En primer lugar emiten unas prolongaciones bipolares a lo largo de la lámina y, posteriormente, cuando han formado estas prolongaciones, que son sus futuros axones, o fibras paralelas, quizás por la presión de las mismas, los somas emiten una tercera prolongación y se descuelgan tras ella, guiadas por las fibras de la glía radial. A través de esta migración inversa, las células granulares de la capa externa pasan a ocupar su sitio definitivo, la capa granular, bajo la capa de las células de purkinje. Posteriormente, la capa germinal desaparece y queda la capa molecular invadida por fibras paralelas y por las arborizaciones de las dendritas de las células de purkinje, junto a las interneuronas características de esta capa.

Las células de la CRESTA NEURAL llegan a su zona de destino ayudadas por moléculas de la **matriz extracelular**. El inicio de la migración de las células de la cresta neural lo determina la maduración de la matriz extracelular que la bordea. Estas células migran guiadas por las vías que establecen las moléculas de esta matriz, y su destino depende totalmente de la ruta que esta les marca. (Son tan dependientes, que cuando se realiza un transplante desde una zona de la cresta neural a otra, las células migran por la ruta que les marcan las moléculas de la matriz extracelular característica de su nueva localización.)

Se han descrito dos **vías de migración** para las células de la cresta neural:

-Las de la región craneal del embrión migran a través de una vía lateral bajo la superficie de ectodermo – **vía dorsolateral**-, y la matriz extracelular que las guía determina que se diferencien en células no neurales.

-Las de la región del tronco del encéfalo lo hacen por una vía ventral – **vía ventromedial**-, que discurre entre el tubo neural y los somitas, y la matriz extracelular que las guía determina que se diferencien en las distintas células del SNP y las células de la médula suprarrenal. (Fig. 15.14)

Durante la migración celular, en la superficie de la membrana se activan receptores para moléculas de la matriz extracelular y receptores para moléculas de adhesión celular. Los cambios que se producen en estos receptores, y los componentes de la matriz extracelular de su entorno, determinan si las células se adhieren con más fuerza entre sí o con las sustancias de la matriz extracelular, y si terminan o no la migración.

Moléculas de la matriz extracelular:

-**Fibronectina**, glucoproteína, bordea las vías de migración de la cresta neural, ésta aporta lugares de adhesión a los receptores de la membrana y facilita el desplazamiento de las células migratorias. Esta glucoproteína se reemplaza por otras, como la - **Laminina**, en los sitios donde se produce la agregación de las células.

Los balances que se producen entre estos y otros componentes de la matriz extracelular permiten que las células terminen su migración y se agreguen formando ganglios. Además, se producen cambios en las propiedades adhesivas de las células, así, las moléculas de adhesión celular MAC están inactivadas en las células de la cresta neural que están migrando y se activan cuando se agregan para formar los ganglios.

En la corteza cerebral y cerebelosa, cuando terminan su migración, las neuronas se agregan con otras que han migrado a sus alrededores para formar las distintas capas, y lo mismo sucede con las células que se agrupan formando otras estructuras, proceso que también esta regulado por las moléculas de la adhesión celular.

Hay dos teorías respecto al destino de las células: **1**) *Teoría epigenética:* la posición que toma una neurona al terminar su migración puede estar determinada por la interacción que establece con el entorno al que llega, es decir, con células previamente establecidas. **2**) *Teoría preformacionista:* el destino de las células puede estar ya preestablecido en la zona ventricular del neuroepitelio, es decir, antes de iniciar ya su migración.

Diferenciación Neuronal y Formación de las vías de conexión

El *Periodo de maduración* de la neurona comprende varias fases entre las que existe cierto solapamiento: 1) diferenciación, 2) formación de las vías de conexión y 3) establecimiento de conexiones. Cuando las neuronas inmaduras han terminado su migración y alcanzan su destino, comienza la fase de **diferenciación neuronal**, en esta, la neurona adquiere las características fisiológicas y morfológicas de la neurona madura (adulta) (Fig. 15.15). Para que una neurona inmadura adquiera la forma de una neurona piramidal o de una célula de Purkinje, se produce un proceso que

lleva consigo la diferenciación de una de sus prolongaciones como axón, y la elaboración de una compleja arborización dendrítica.

Los cultivos de tejido han llevado a pensar que la diferenciación morfológica básica de una neurona está programada antes de que alcance su destino, pero que el pleno desarrollo de su arborización depende del entorno de las neuronas y de las interacciones que se establecen entre ellas. La diferenciación de las características comunes de las **células piramidales** en periodo temprano del desarrollo está controlada por las interacciones con las células Cajal Retzius de la capa I. Por lo tanto, se puede decir que un patrón básico está predeterminado genéticamente, pero la completa diferenciación neuronal depende de las interacciones neuronales, y por tanto, de la actividad neural.

La diferenciación de las células piramidales, esta controlada por las células y el entorno extracelular de la capa I, a partir de la semana 15 de gestación, hay un segundo periodo de maduración, hasta después del nacimiento, en el que se diferencian los distintos tipos de neuronas corticales, en esta fase se produce la maduración de la arborización dendrítica y se desarrollan la mayoría de las espinas dendríticas, este periodo esta relacionado con la formación de las vías de conexión. Las conexiones que establece la célula de Purkinje son importantes para su maduración (conexiones con fibras trepadoras de la oliva inferior y con las células granulares).

El cono en crecimiento

S. Ramon y Cajal investigando en tejido neural de embriones de pollo, descubrió en los terminales de los axones en crecimiento una estructura que describió como "una conglomeración protoplásmica de forma cónica dotada de movimiento ameboide" y la denominó **Cono de crecimiento**. El complejo proceso de crecimiento de la neurona inmadura depende de estas estructuras. Los conos de crecimiento existen en todos los extremos de las prolongaciones neuríticas (axones y dendritas) que están desarrollándose y son los que propulsan su crecimiento. Su forma varía desde una simple extensión del terminal a modo de dedo, denominado **filopodio**, a una estructura más elaborada (Fig. 15.16)

Los conos en crecimiento extienden y retraen los filopodia, que se agarran al sustrato en el que crecen y tiran del cono en crecimiento, promoviendo a su vez el estiramiento de los neuritas (movimientos controlados por el citoesqueleto celular). Otro de los objetivos de los movimientos del cono es captar el nuevo material de carácter nutritivo para promover el crecimiento global de la neurona. En el entorno de las neuronas existen **sustancias neurotróficas**, que favorecen el crecimiento de las prolongaciones. Entre ellas, 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 SNP.

Factores que guían los Axones hacia sus destinos

Las neuronas extienden sus axones y deben dirigirlos a sus estructuras de destino apropiadas. Los factores que contribuyen a guiar los axones hacia sus destinos implican procesos de reconocimiento molecular o afinidad química y soportes de tipo mecánico.

Una versión pionera de un proceso de **afinidad química** la propuso S. Ramon y Cajal, que considero que desde las zonas de destino de los axones emanaban sustancias que los dirigían hacia ellas. Estas sustancias se denominan **sustancias neurotrópicas**. Al FCN se le ha atribuido también esta capacidad.

En la década de 1960 R.Sperry, propuso otra versión del proceso de afinidad química, que se ha denominado **hipótesis de 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 los axones a su destino. Además, las interacciones que se producen entre las moléculas de este substrato y los receptores específicos de los conos de crecimiento también contribuyen a guiar los axones en su recorrido. Las moléculas de la matriz extracelular de una zona concreta dirigen a los axones correspondientes hacia sus blancos y repelen he impiden la extensión de otros axones próximos, este mecanismo se denomina **fasciculación.** Se apoya de nuevo en las propiedades de adhesión de las MAC. (Fig. 15.17)

Establecimiento de conexiones y muerte neuronal

Cuando los axones en crecimiento llegan a sus blancos establecen comunicación con las neuronas de los mismos. El periodo en el que se forman las sinapsis se denomina **sinaptogénesis**. Este periodo comienza muy pronto en el desarrollo de modo que, mientras unas neuronas están proliferando, otras ya están formando sinapsis. De todas formas el mayor número de sinapsis se forma durante el periodo postnatal.

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, y una **segunda fase** en la que se eliminan muchas de las que se realizaron inicialmente y se reorganizan las restantes. Esta secuencia de sobreproducción – eliminación se ha comprobado en numerosas estructuras de diversas especies. (Fig. 15.18)

La sobreproducción es una estrategia general durante el desarrollo. En la fase de proliferación hay una gran sobreproducción de neuronas, y a más neuronas, más axones y más sinapsis. La eliminación también es una

estrategia general. La primera fase de la sinaptogénesis coincide con otro acontecimiento regresivo, como es la **muerte neuronal** que ocurre normalmente durante el desarrollo (*apoptosis*) La tasa de la muerte neuronal se estima entre el 25-75% de las poblaciones iniciales, y ocurre en el último periodo prenatal y en el postnatal temprano. La sinaptogénesis y la muerte neuronal están relacionados. (Fig. 15.19)

La supervivencia de las neuronas depende del establecimiento de conexiones con sus blancos. La explicación respecto a qué podían proporcionar estos blancos para promover la supervivencia de las neuronas llego con el descubrimiento del FCN, la primera sustancia neurotrófica conocida. El FCN fue descubierto por R. Levi – Montalcini a mitad del S.XX, y sus efectos sobre la supervivencia de las neuronas de los ganglios simpáticos y espinales (de la raíz dorsal) fueron el punto de partida de la **hipótesis neurotrófica** que, en principio, se aplico al SNP. Según esta hipótesis, las células blanco liberan el FCN que actúa al nivel de las sinapsis promoviendo el mantenimiento y supervivencia de las neuronas (Fig. 15.20) Este mismo proceso parece operar en el SNC, en el que la muerte neuronal es un proceso normal durante el desarrollo, y donde también se han encontrado diversas sustancias neurotróficas, como el factor neurotrófico derivado del cerebro. Se considera que la sinaptogénesis tiene la misma relación con la supervivencia de las neuronas.

Se ha propuesto que las sinapsis compiten por los factores tróficos liberados por las células blanco, de modo que todas las neuronas envían sus axones hacia su blanco, pero sólo sobreviven las que consiguen realizar las sinapsis adecuadas en el mismo. (Fig. 15.21) Cuando se han ajustado las poblaciones neuronales ocurre también un reajuste de los contactos sinápticos. Esta es una **segunda fase de la sinaptogénesis**, (Fig. 15.22) que incluye la eliminación de sinapsis realizadas previamente, y la formación de sinapsis nuevas para hacer más preciso el patrón de inervación. En esta la sinaptogénesis coincide con el comienzo de la actividad neural en respuesta a la actividad externa. Este periodo en el que el SN es vulnerable a influencias que están más allá de la programación intrínseca se denomina **periodo crítico o de máxima susceptibilidad**. Además de la experiencia, otros factores influyen sobre las distintas fases del desarrollo del SN.