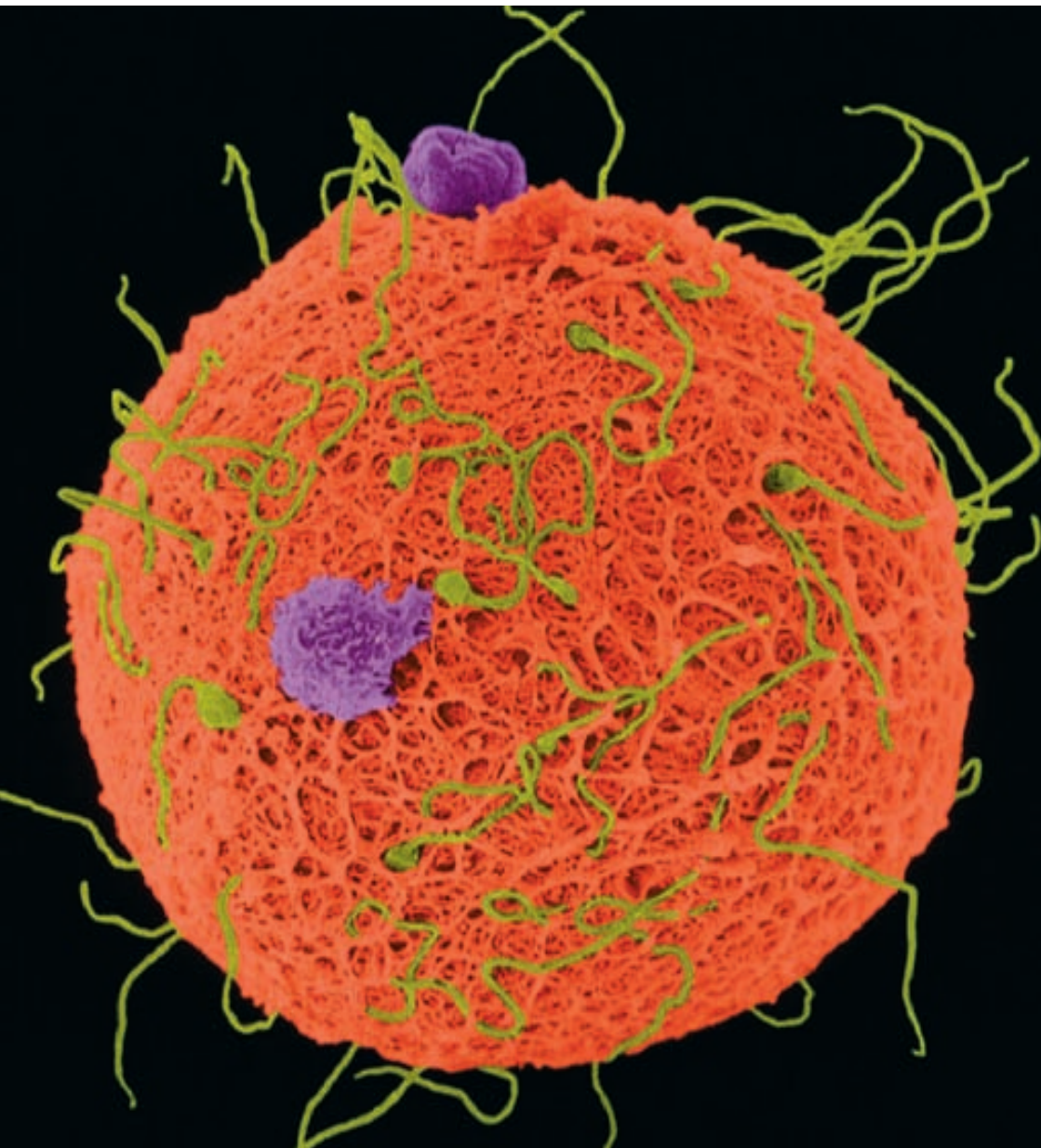


Desarrollo del sistema nervioso

Del óvulo fecundado a nosotros



- 9.1** Fases del desarrollo neural
- 9.2** Desarrollo cerebral postnatal en bebés humanos
- 9.3** Efectos de la experiencia en el desarrollo inicial, mantenimiento y reorganización de los circuitos neurales
- 9.4** Plasticidad neural en adultos
- 9.5** Trastornos del desarrollo neural: autismo y síndrome de Williams

La mayoría de nosotros imaginamos el sistema nervioso como un complejo tridimensional de elementos nerviosos «conectados» entre sí formando una enorme red de circuitos. La mera magnitud y complejidad de un esquema de conexiones semejante resulta asombrosa, pero la analogía no le basta al sistema nervioso ya que no capta una de sus características más importantes. El sistema nervioso no es una red estática de elementos interconectados, tal como implica el modelo de esquema de conexiones; es más bien un órgano vivo, con *plasticidad* (que puede cambiar), el cual se desarrolla y cambia continuamente en respuesta a sus programas genéticos y la interacción con su medio ambiente.

Este capítulo se centra en el sorprendente proceso del *desarrollo neural*, que comienza con un único óvulo fecundado (véase la fotografía que encabeza el capítulo) y acaba en un encéfalo adulto funcional. Hay tres puntos clave: 1) la complejidad y el prodigio del desarrollo neural, 2) el importante papel que desempeña la experiencia en el desarrollo neural y 3) las nefastas consecuencias de las anomalías del desarrollo neural. Este capítulo desarrolla estos tres puntos y culmina en una exposición de dos devastadores trastornos del desarrollo neural humano: el autismo y el síndrome de Williams.

Pero primero veamos el triste caso de G. Se suele subestimar el papel de la experiencia en el desarrollo neural y psicológico del ser humano. Una de las razones es que la mayoría de nosotros hemos sido criados en ambientes similares. Puesto que las experiencias iniciales de la mayor parte de las personas varían poco, la decisiva función de la experiencia en el desarrollo neural y psicológico humanos no resulta obvia. Esta equivocación puede corregirse considerando casos en los que se ha criado a niños en ambientes extremadamente anómalos. G. es un caso de éstos (Curtiss, 1977; Rymer, 1993).

Reflexión crítica

El caso de G.

Cuando G. fue admitida en el hospital a los 13 años sólo medía 1.35 metros y pesaba 28.1 kilogramos. No podía mantenerse derecha, ni masticar comida só-

lida, ni controlar la vejiga o los intestinos. Desde los 20 meses, G. había pasado la mayoría de los días atada a un orinal en una pequeña y oscura habitación cerrada. Su única vestimenta era un trapo con correas que le impedía mover cualquier parte de su cuerpo que no fueran los pies y las manos. Al anochecer, se la trasladaba a un jergón con una camisa de fuerza. Su padre no toleraba el ruido y le golpeaba si emitía cualquier sonido. Según su madre, que era casi totalmente ciega, el padre y el hermano de G. casi nunca le hablaban, aunque a veces le gritaban como si fuera un perro. Se le permitió a la madre estar sólo unos cuantos minutos con G. cada día, tiempo durante el que le daba de comer cereales o comida para niños —no se le daban a G. alimentos sólidos—. La grave privación que sufrió G. durante la infancia le dejó graves cicatrices. Cuando se le admitió en el hospital, apenas emitía ningún sonido y era totalmente incapaz de hablar.

Después de que se descubriera a G., se hizo un gran esfuerzo para dar marcha atrás en su desarrollo y para comprobar sus problemas y sus progresos; no obstante, tras unos cuantos años G. «desapareció» en una serie de procesos legales, casas de acogida e instituciones. (Rymer, 1993)

Aunque G. manifestó cierta mejoría en los años posteriores a su rescate, tiempo durante el que recibió cuidados especiales, podía verse claramente que nunca alcanzaría algo que se aproximara a un desarrollo psicológico normal. Algunos de sus problemas continuos eran los siguientes: no reaccionaba al frío ni al calor extremos, tendía a tener rabieta silenciosas durante las que podía agitarse, escupir, arañar, orinarse y restregarse toda ella con sus propios «mocos»; se asustaba con facilidad (p.ej., de los perros y de los hombres vestidos de caquí), no era capaz de masticar, sólo podía decir palabras cortas, mal pronunciadas. En la actualidad G. vive en una residencia para adultos con retraso mental. Está claro que la experiencia desempeña un importante papel en los procesos de desarrollo neural, procesos en los que el lector está a punto de iniciarse.

Implicaciones clínicas

9.1

Fases del desarrollo neural

En un principio existe un *cigoto*, una célula única formada por la fusión de un *óvulo* y un *espermatozoide*. El cigoto se divide formando dos células hijas. Éstas se dividen formando cuatro, las cuatro se dividen formando ocho, y así sucesivamente hasta que se produce un

organismo maduro. Por supuesto, el desarrollo tiene que consistir en algo más que esto; de no ser así cada uno de nosotros habría terminado siendo como un tazón de arroz con leche: una masa amorfa de células homógenas.

Para salvarnos de este destino, han de ocurrir tres cosas además de la multiplicación celular. En primer lugar, las células deben *diferenciarse*: algunas deben convertirse en células musculares, otras en neuronas multipolares, otras en neurogliocitos, y así sucesivamente. En segundo lugar, las células han de dirigirse a los lugares adecuados y alinearse con las células en torno suyo para formar estructuras concretas. Y en tercer lugar, las células tienen que establecer relaciones funcionales adecuadas con otras células (Kozloski, Hamzei-Sichani y Yuste, 2001). En este apartado se describe cómo las neuronas en desarrollo llevan a cabo esto a lo largo de cinco fases: 1) inducción de la placa neural, 2) proliferación neuronal, 3) migración y agrupamiento, 4) crecimiento del axón y formación de sinapsis, y 5) muerte neuronal y nueva disposición sináptica.

Inducción de la placa neural

Tres semanas después de la concepción, el tejido que está destinado a formar el sistema nervioso humano puede reconocerse en forma de **placa neural** —un pequeño fragmento de tejido ectodérmico situado en la superficie dorsal del embrión en desarrollo—. El ectodermo es la capa más externa de las tres capas de células embrionarias: *ectodermo*, *mesodermo* y *endodermo*. El desarrollo de la placa neural constituye la primera fase importante del desarrollo nervioso en todos los vertebrados.

Parece ser que el desarrollo de la placa neural está *inducido* por señales químicas procedentes de un área del **mesodermo** subyacente —área a la que en consecuencia se alude como a un *organizador* (véase Dodd, Jessel y Placzek, 1998—. Si se toma tejido del mesodermo dorsal de un embrión (esto es, del *donante*) y se implanta bajo el ectodermo ventral de otro embrión (esto es, del *anfitrión*), se induce el desarrollo de una placa neural adicional en la superficie ventral del anfitrión.

La búsqueda de una sustancia específica que sea liberada por el organizador e induzca el desarrollo de la placa neural está en pleno cambio (véase Muñoz-Sanjuán y Brivanlou, 2002). Parece ser que un suceso clave en la inducción es la inhibición de un tipo de proteínas que normalmente suprime el desarrollo neural, las proteínas morfogenéticas del hueso [*«bone morphogenetic proteins»* o BMPs]. Sin embargo, todavía no se sabe cuáles son los mecanismos que inician dicha inhibición.

Las células del sistema nervioso en desarrollo sufren un cambio importante aproximadamente en la misma etapa en que se hace visible la placa neural. Las primeras células del embrión humano son **plenipotenciales** —es decir, tienen la capacidad de convertirse en cualquier tipo de célula del organismo si se transplantan al lugar apropiado—. Sin embargo, a medida que el embrión se desarrolla se va *especificando* más el destino de diversas células. Con el desarrollo de la placa neural, sus células pierden gran parte de

su potencial para convertirse en diferentes tipos de células. Cada célula de la placa neural conserva aún la posibilidad de convertirse en cualquier tipo de célula del sistema nervioso maduro, pero normalmente no puede transformarse en otro tipo de células. A tales células se les llama **pluripotenciales**, en vez de plenipotenciales.

A menudo se alude a las células de la placa neural como **células madre [hemocitoblastos]** embrionarias. Las células madre son células que cumplen dos criterios específicos (véase Brivanlou *et al.*, 2003; Seaberg y van der Kooy, 2003): 1) tienen una aparentemente ilimitada capacidad de regenerarse a sí mismas y 2) tienen la capacidad de convertirse en diferentes tipos de células maduras. Las células de la placa neural cumplen estos dos criterios; si se mantienen en un cultivo celular apropiado continúan multiplicándose y, como se acaba de aprender, tienen la capacidad de convertirse en cualquier tipo de célula del sistema nervioso adulto. No obstante, a medida que se desarrolla el tubo neural algunas de sus células se van definiendo específicamente como futuros neurogliocitos de varios tipos y otras como futuras neuronas de varios tipos. Puesto que estas células mantienen la capacidad de regenerarse a sí mismas ilimitadamente y siguen siendo pluripotenciales, estas células se denominan *células madre neurogliales* y *células madre neurales*, respectivamente.

Teniendo en cuenta la capacidad de las células madre embrionarias para convertirse en diferentes tipos de células maduras, en la actualidad se investiga intensamente su potencial terapéutico. ¿Se convertirán las células madre embrionarias injertadas en una parte lesionada del cerebro maduro en la estructura cerebral apropiada y mejorarán su función? El lector aprenderá algo más acerca del potencial de la terapia de las células madre en el Capítulo 10.

Como se ilustra en la Figura 9.1 la placa neural se pliega para formar el *surco neural*, luego los labios del surco neural se fusionan para formar el **tubo neural**. El interior del tubo neural finalmente se convierte en los *ventrículos cerebrales* y el *conducto raquídeo*. A los 40 días después de la concepción, pueden verse tres tumescencias en el extremo anterior del tubo neural; estas tumescencias acaban convirtiéndose en el *prosencefalo*, el *mesencefalo* y el *rombencefalo* (véase la Figura 3.19).

Proliferación neuronal

Una vez que se han fusionado los labios del surco neural para originar el tubo neural, las células del tubo comienzan a *proliferar* (su cantidad aumenta extraordinariamente). Esta **proliferación neuronal** no se produce de modo simultáneo o de la misma forma en todas las partes del tubo. En cada especie, las células de distintas partes del tubo neural proliferan siguiendo una secuencia característica, la cual es responsable de la configuración de abultamientos y pliegues que dan al encéfalo su forma

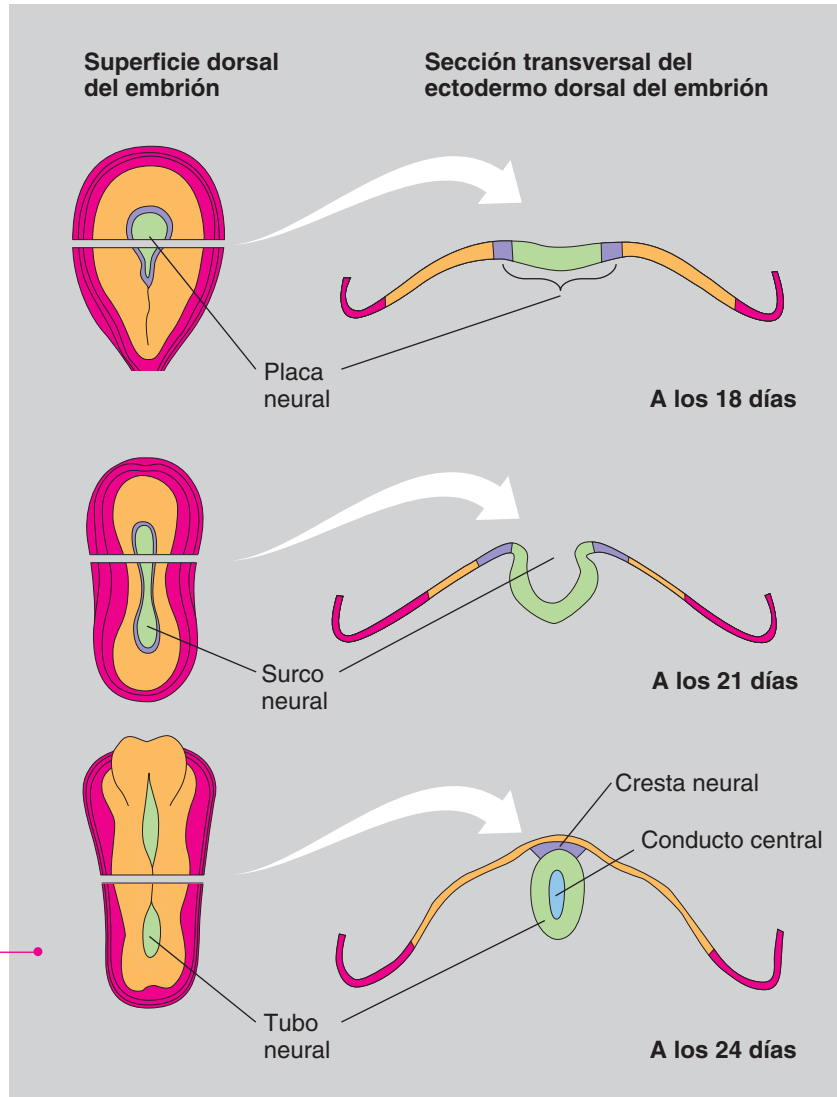


FIGURA 9.1 Cómo la placa neural se convierte en el tubo neural durante la tercera y cuarta semanas del desarrollo embriológico humano. (Modificado de Cowan, 1979.)

característica de especie. La mayor parte de la división de las células del tubo neural tiene lugar en la **zona ventricular** —la región adyacente al *ventrículo* (el centro del tubo repleto de líquido)—.

Migración y agrupamiento

Migración Una vez que se han generado células mediante división celular en la zona ventricular del tubo neural, éstas migran hasta el lugar de destino apropiado. Durante este período de **migración**, las células están todavía en un estado inmaduro: carecen de las prolongaciones (esto es, de los axones y las dendritas) que caracterizan a las neuronas maduras.

Se considera que la migración celular en el tubo neural en vías de desarrollo es de dos tipos (véase la Figura 9.2): la **migración radial** avanza hacia afuera desde la zona ventricular en línea recta hasta la pared externa del tubo; la **mi-**

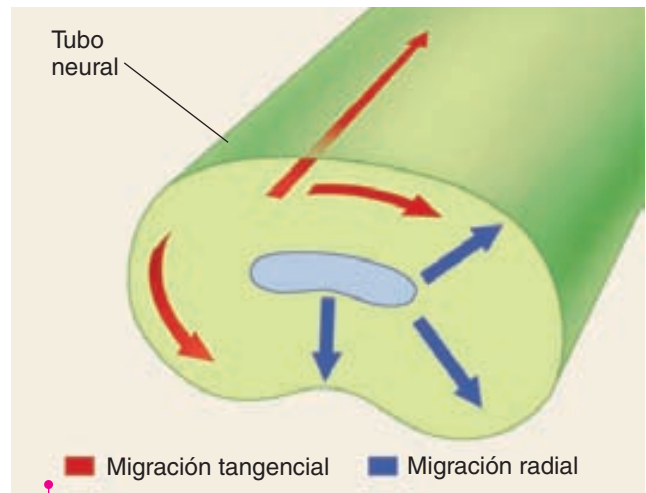


FIGURA 9.2 Dos tipos de migración neural: migración radial y migración tangencial.

gración tangencial se da en ángulo recto a la migración radial —esto es, paralela a las paredes del tubo—. La mayoría de las células se implican tanto en la migración radial como en la tangencial para llegar desde su punto de origen en la zona ventricular hasta su punto de destino (véase Hatten, 2002).

Hay dos métodos según los cuales migran las células en vías de desarrollo (véase la Figura 9.3). Uno es el cambio de localización en el soma. En el **cambio de localización en el soma**, se forma una extensión en la célula que se está desarrollando en la dirección general de la migración; la extensión se comporta como si explorara el entorno inmediato en busca de señales de atracción y rechazo a medida que crece. Luego, el mismo cuerpo celular se desplaza hacia el interior y a lo largo de la prolongación en extensión, y las prolongaciones que mar-

can la pista se retraen (véase Nadarajah y Parnavelas, 2002; Ridley *et al.*, 2003).

El segundo método de migración es la **migración mediada por neuroglia** (véase la Figura 9.3). Una vez que el período de proliferación neural está en marcha y las paredes del tubo neural han engrosado, aparece en el tubo neural en desarrollo una red temporal de neurogliocitos, llamados **neurogliocitos radiales** (Campbell y Gotz, 2002). En este momento, la mayoría de las células comprometidas en la migración radial lo hacen desplazándose a lo largo de la red de neuroglia radial (véase Nadarajah y Parnavelas, 2002).

La mayor parte de la investigación sobre el tubo neural en desarrollo se ha centrado en la corteza (véase Marin y Rubenstein, 2001; Qi, Stapp y Qiu, 2002). Esta línea de investigación resalta un aspecto importante de la migra-

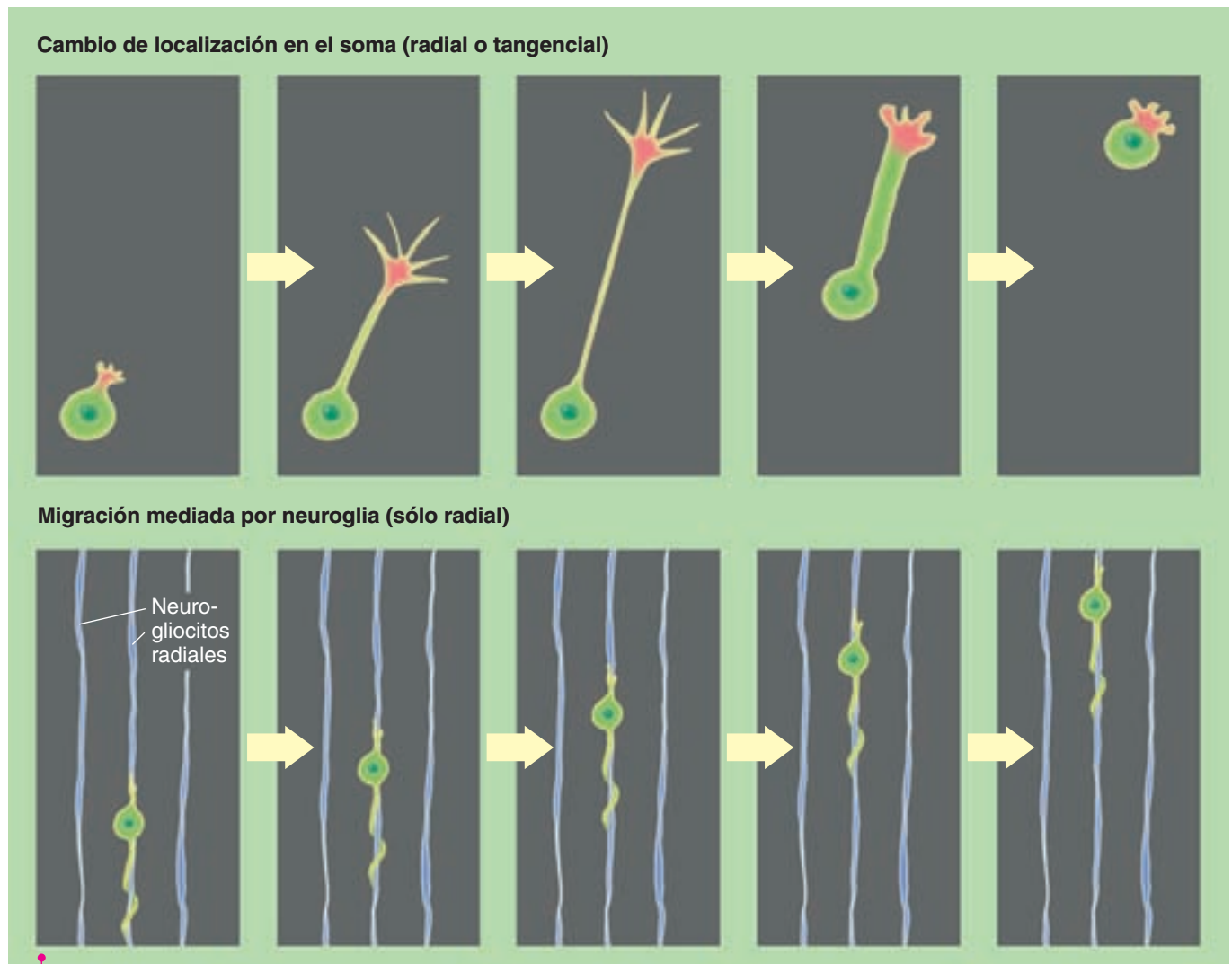


FIGURA 9.3 Dos métodos por los que las células migran en el tubo neural en desarrollo: migración por cambio de localización en el soma y migración mediada por neuroglia.

ción: el desarrollo cronológico lo es todo. Las neuronas de cada una de las seis capas de la corteza se producen y migran en seis momentos diferentes; luego desarrollan características anatómicas y funcionales específicas de capa (Hanashima *et al.*, 2004; Levitt, 2004).

El principal interés de la mayoría de los estudios de la migración de neuronas corticales han sido las pautas radiales. Dichos estudios han puesto de manifiesto oleadas ordenadas de células migratorias, que avanzan desde las capas más profundas hasta las más superficiales. Puesto que cada oleada de células corticales migra a través de las capas de corteza inferiores ya formadas antes de detenerse, este pauta radial de desarrollo cortical se conoce como patrón o **pauta de dentro a fuera**. No obstante, está claro que las pautas de migración cortical son mucho más complejas de lo que se pensaba inicialmente: muchas células corticales se implican en una migración tangencial prolongada para alcanzar su destino final. Las interneuronas y los neuroglíocitos en desarrollo tienden a emprender largos viajes tangenciales.

La **cresta neural** es una estructura que se sitúa justo en el plano dorsal al tubo neural (véase la Figura 9.1). Está compuesta por células que se desprenden del tubo neural cuando éste se está formando. Las células de la cresta neural se convierten en neuronas y en neuroglíocitos del sistema nervioso periférico; por ello, muchas de ellas tienen que migrar a distancias considerables. Por esta razón, son motivo preferente de estudio sobre la migración neural.

Se ha descubierto una gran cantidad de sustancias químicas que guían la migración de las neuronas, ya sea atrayéndolas o repeliéndolas (Marin y Rubenstein, 2003). Algunas de estas sustancias son liberadas por los neuroglíocitos (véase Auld, 2001; Marin *et al.* 2001).

Agrupamiento Una vez que las neuronas en desarrollo han migrado deben alinearse con otras neuronas que han migrado a la misma zona para formar las estructuras del sistema nervioso. Este proceso se denomina **agrupamiento**. Se piensa que tanto la migración como el agrupamiento están mediados por **moléculas de adherencia celular** [«*cell-adhesion molecules*»] (MACs), las cuales se localizan en la superficie de las neuronas y de otras células. Las moléculas de adherencia celular tienen la capacidad de reconocer moléculas de otras células y adherirse a ellas.

Crecimiento del axón y formación de sinapsis

Crecimiento del axón Una vez que las neuronas han migrado a su lugar adecuado y se han agrupado en estructuras nerviosas comienzan a surgir de ellas axones y dendritas. Para que el sistema nervioso funcione, estas proyecciones han de extenderse hasta sus objetivos ade-

cuados. En cada extremo en crecimiento de un axón o dendrita se encuentra una estructura con forma de ameba, denominada **cono de crecimiento**, que extiende y retrae extensiones citoplásmicas parecidas a dedos, llamadas filopodios (véase la Figura 9.4, como si buscara el itinerario correcto).

Sorprendentemente, la mayoría de los conos de crecimiento alcanzan sus objetivos correctos, incluso cuando han de recorrer una distancia considerable. Una serie de estudios sobre regeneración neural, efectuados por Roger Sperry a principios de 1940, demostraron por primera vez que los axones pueden tener un crecimiento preciso y sugirieron cómo se da este crecimiento preciso.

En un estudio, Sperry seccionó los nervios ópticos de ranas, rotó sus globos oculares 180° y esperó a que se *regenerasen* (crecieran de nuevo) los axones de las **células ganglionares retinianas**, los cuales componen el nervio óptico. (Las ranas, a diferencia de los mamíferos, tienen células ganglionares retinianas que se regeneran.) Cuando se hubo completado la regeneración, Sperry utilizó una prueba comportamental adecuada para evaluar las capacidades visuales de las ranas (véase la Figura 9.5). Al hacer oscilar un señuelo detrás de las ranas, éstas lanzaron su lengua hacia delante, lo que indicaba que su mundo visual, al igual que sus ojos, había rotado 180°. Las ranas cuyos ojos

EN EL CD



El módulo *Estudio clásico de Roger Sperry sobre la regeneración axónica* aporta una vívida visión de este notable estudio.

Perspectiva evolutiva

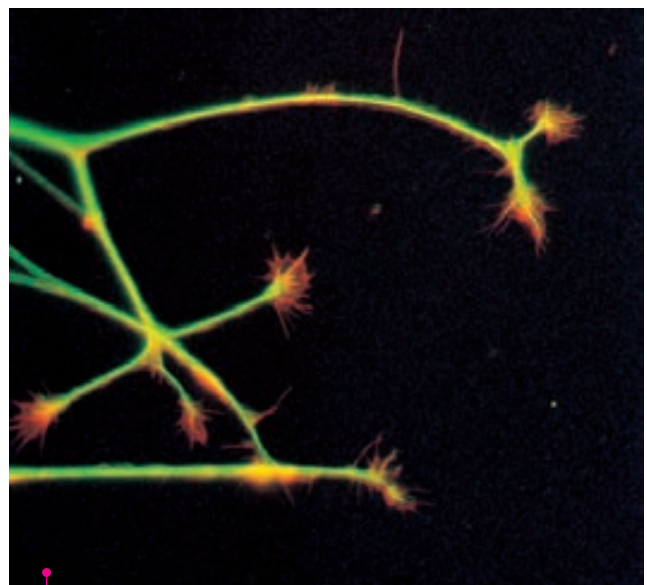


FIGURA 9.4 Conos de crecimiento. Los dedos citoplásmicos (filopodia) de los conos de crecimiento parecen avanzar por la ruta correcta. (Cortesía de Naweed I. Syed, Ph. D., Departments of Anatomy and Medical Physiology, the University of Calgary.)

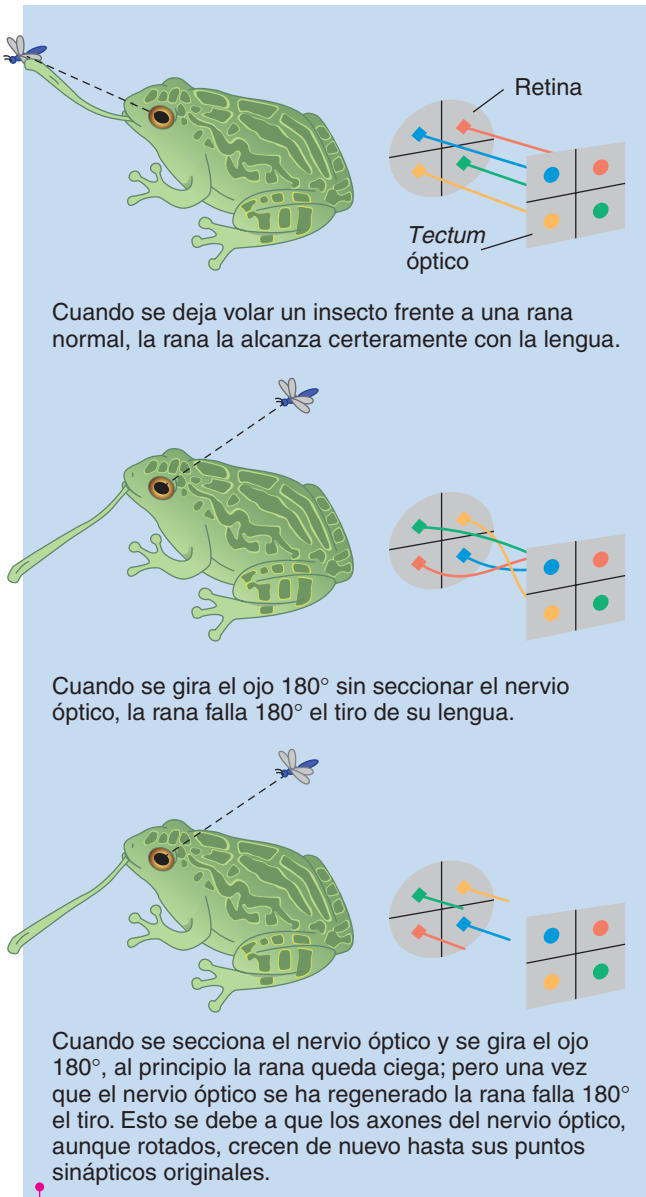


FIGURA 9.5 El estudio clásico de Sperry sobre rotación ocular y regeneración.

se habían rotado, pero cuyos nervios ópticos no habían sido seccionados, respondieron exactamente de la misma forma. Esto era una sólida prueba comportamental de que cada célula ganglionar de la retina se había desarrollado de nuevo hasta llegar a la misma zona del **tectum óptico** a la que había estado conectada originalmente. Las investigaciones neuroanatómicas han confirmado que esto es exactamente lo que sucede (véase Guo y Udin, 2000)

Basándose en sus estudios sobre regeneración, Sperry propuso la **hipótesis de la quimioafinidad** del crecimiento axónico (véase Sperry, 1963). Planteó la hipótesis de que cada superficie postsináptica del sistema nervioso libera un

marcador químico específico y que cada axón en crecimiento es atraído por el marcador hasta su objetivo postsináptico, tanto durante el desarrollo nervioso como durante la regeneración. En realidad, es difícil imaginar otro mecanismo por el que un axón que está creciendo de un globo ocular rotado pueda encontrar su objetivo preciso en el **tectum óptico**.

Aunque la hipótesis de la quimioafinidad supuso un primer paso importante hacia la comprensión de los mecanismos del crecimiento axónico preciso en el sistema nervioso en desarrollo, no puede explicar una de las principales características de dicho desarrollo. La hipótesis de la quimioafinidad no explica el hecho de que algunos axones sigan exactamente la misma ruta tortuosa para llegar a su objetivo en todos los miembros de una especie, en vez de extenderse directamente hasta él (véase Araújo y Tear, 2003).

Desde la investigación pionera de Sperry mucho se ha averiguado acerca de los procesos de crecimiento axónico preciso. Algo fundamental en el avance de nuestro conocimiento de tales procesos es el hecho de que se ha encontrado que los mecanismos que guían a los axones en crecimiento en invertebrados simples (p.ej., gusanos y moscas) llevan a cabo las mismas funciones en los vertebrados (véase Jessell y Sanes, 2000). De esta investigación comparada está surgiendo una noción revisada de cómo los axones en crecimiento alcanzan sus objetivos específicos. Este nuevo concepto es una elaboración de la hipótesis original de Sperry sobre la quimioafinidad.

Según esta nueva hipótesis, una neurona en crecimiento no es atraída hasta su objetivo por un solo factor atrayente específico liberado por el objetivo, como supuso Sperry. En lugar de ello, parece ser que el crecimiento axónico está influido por una serie de señales químicas a lo largo de la ruta. Algunas de estas **moléculas de orientación** atraen a los axones en crecimiento, mientras que otras los repelen (véase Guan y Rao, 2003). Se han identificado varias familias de moléculas de orientación; incluso los neurotransmisores pueden servir de moléculas de orientación en el sistema nervioso en desarrollo (véase Holmberg y Frisén 2002; Inantani *et al.*, 2003; Markus, Patel y Snider, 2002; Owens y Kriegstein, 2002). Es de resaltar que varias moléculas de orientación son liberadas por la neuroglia (Lemke, 2001).

Las moléculas de orientación no son la única señal que guía a los axones en crecimiento hasta sus objetivos. Otras señales proceden de los axones en crecimiento adyacentes. Se supone que los **conos de crecimiento pioneros** —los primeros conos de crecimiento que viajan a lo largo de una ruta determinada en un sistema nervioso en desarrollo— siguen la pista correcta interactuando con moléculas de orientación a lo largo de la ruta. Posteriormente, los conos de crecimiento siguientes que emprenden el mismo viaje siguen

Perspectiva evolutiva

la ruta abierta por los pioneros. La tendencia de los axones en desarrollo a desarrollarse a lo largo de las vías establecidas por los axones precedentes se denomina **fasciculación**. Cuando se destruyeron con láser los axones pioneros de la médula espinal de un pez, los axones posteriores de los mismos nervios no llegaron a sus destinos habituales.

Gran parte del desarrollo axónico en sistemas nerviosos complejos implica el crecimiento desde un conjunto topográfico de neuronas a otro. Las neuronas de un conjunto proyectan al otro, manteniendo la misma relación topográfica que tenían con el primero; por ejemplo, el mapa topográfico de la retina se mantiene en el *tectum* óptico.

En un principio se supuso que la integridad de las relaciones topográficas en el desarrollo del sistema nervioso se mantenía por una afinidad química punto por punto, en la que cada célula ganglionar retiniana crece hacia un marcador químico específico. Sin embargo, los datos indican que el mecanismo debe ser más complejo. En la mayoría de las especies, las conexiones sinápticas entre la retina y el *tectum* óptico se establecen mucho antes de que cualquiera de las dos estructuras alcance su tamaño total. Posteriormente, cuando la retina y el *tectum* óptico se des-

arrollan a un ritmo diferente, las conexiones sinápticas iniciales cambian a otras neuronas del *tectum* de modo que la retina es siempre fielmente cartografiada en el *tectum*, independientemente de su tamaño relativo.

Los estudios de regeneración (más que los de desarrollo) de las proyecciones retina-*tectum* nos dicen algo similar. En una informativa serie de estudios, se seccionaron los nervios ópticos de ranas o peces maduros y se evaluaron sus pautas de regeneración después de que se hubieran destruido partes, o bien de su retina o bien del *tectum* óptico. En ambos casos, los axones no crecieron hasta sus puntos originales de conexión (como la hipótesis de quimioafinidad predijo que harían); en vez de ello crecieron para cubrir el espacio disponible de un modo ordenado. Los axones que crecen de la porción restante de una retina lesionada se «dispersan» de modo ordenado para completar el espacio de un *tectum* intacto. A la inversa, los axones que crecen de una retina intacta se «comprimen» de modo ordenado para completar el espacio restante de un *tectum* lesionado. Estos resultados se ilustran esquemáticamente en la Figura 9.6.

Perspectiva evolutiva

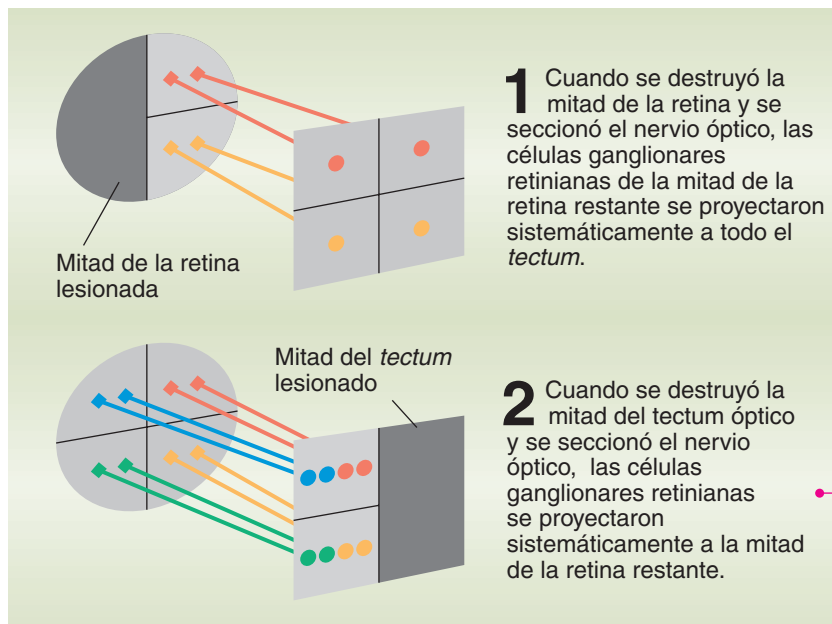
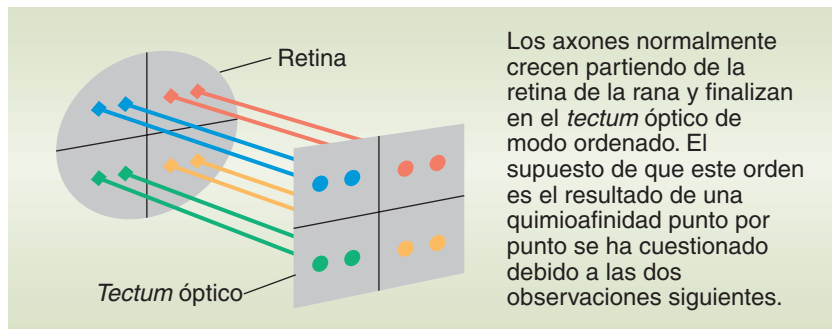


FIGURA 9.6 Regeneración del nervio óptico de la rana después de haberse destruido partes de la retina o del *tectum* óptico. Estos fenómenos apoyan la hipótesis del gradiente topográfico.

Para explicar el crecimiento axónico preciso que implica la cartografía topográfica en el cerebro en desarrollo se ha propuesto la **hipótesis del gradiente topográfico** (véase Debski y Cline, 2002; Grove y Fukuchi-Shimogori, 2003; McLaughlin, Hindges y O'Leary, 2003). Conforme a esta hipótesis, los axones que se desarrollan a partir de una superficie topográfica (p.ej., la retina) a otra (p.ej., el *tectum* óptico) son guiados a objetivos específicos que están dispuestos sobre la superficie terminal del mismo modo que lo están los axones de los cuerpos celulares sobre la superficie original. La parte clave de esta hipótesis es que los axones en crecimiento son guiados a sus destinos por dos gradientes señal en intersección (p.ej., un gradiente anterior-posterior y un gradiente medial-lateral). El mecanismo se ilustra en la Figura 9.7.

Formación de sinapsis Una vez que los axones han alcanzado el objetivo deseado, han de establecer un modelo de sinapsis apropiado. Una neurona individual puede desarrollar un axón por sí misma, pero se requiere una actividad coordinada entre al menos dos neuronas para crear una sinapsis entre ellas (véase Yuste y Bonhoeffer, 2004). Esta es una de las razones por las que nuestro conocimiento de cómo los axones conectan con sus objetivos se

ha rezagado en comparación con nuestro conocimiento de cómo los alcanzan (véase Benson, Colman y Huntley, 2001; Lee y Sheng, 2000). Aún así, se ha hecho algún apasionante gran descubrimiento.

Quizá, el descubrimiento reciente más apasionante sobre la **sinaptogénesis** (la formación de nuevas sinapsis) es que depende de la presencia de neurogliocitos (véase Barrés y Smith, 2001; Fields, 2004; Slezak y Pfrieger, 2003). Células ganglionares retinianas que se mantuvieron en cultivo establecieron siete veces más sinapsis cuando había astrocitos. Además, las sinapsis establecidas en presencia de astrocitos se perdieron rápidamente cuando aquellas células se suprimieron. Otra investigación ha sugerido que las neuronas en desarrollo necesitan altos niveles de colesterol durante el período de formación de sinapsis y que este colesterol adicional es suministrado por los astrocitos (Mauch *et al.*, 2001; Pfrieger, 2002)

La mayoría de la investigación actual sobre la sinaptogénesis se ha centrado en esclarecer cuáles son las señales químicas que han de intercambiarse entre las neuronas presinápticas y postsinápticas para que se origine una sinapsis (véase Scheiffele, 2003). Una complicación a la que se enfrenta este estudio es la promiscuidad que manifiestan las neuronas en desarrollo cuando se llega a la sinap-

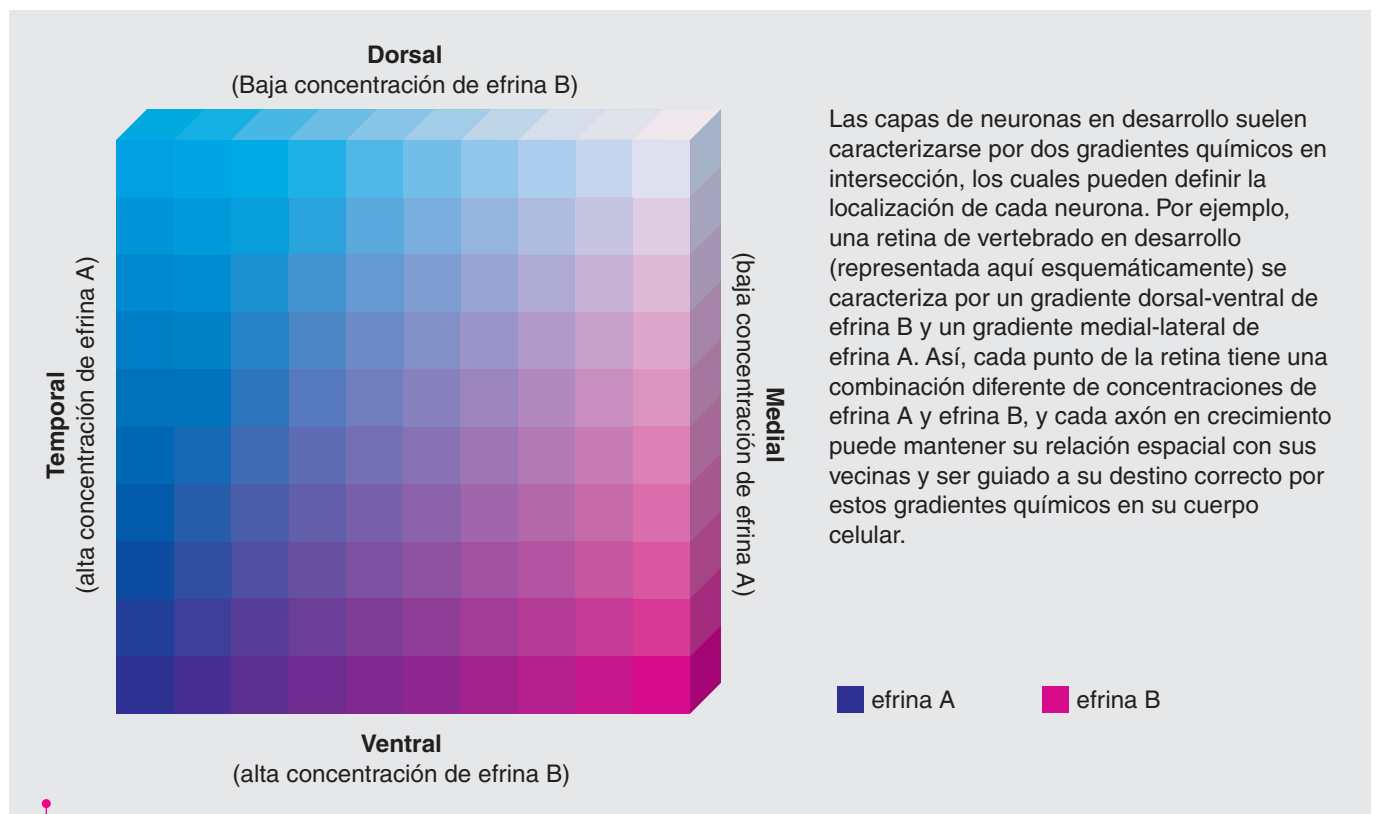


FIGURA 9.7 Hipótesis del gradiente topográfico. Gradientes de la efrina A y la efrina B en la retina en desarrollo (véase McLaughlin *et al.*, 2003).



EXPLORE SU CEREBRO

¿Está preparado el lector para centrarse en el desarrollo neural del encéfalo humano después del nacimiento? Para averiguarlo, examine su cerebro rellenando los espacios en blanco en la siguiente lista cronológica de fases del desarrollo neural. Las

respuestas correctas se presentan en la parte inferior de esta página. Antes de seguir adelante, revise los datos relacionados con sus errores y omisiones.

1. Inducción de la _____ neural
2. Formación del tubo _____
3. _____ neural
4. _____ neural.
5. Acumulación _____
6. Crecimiento de _____ neuronales
7. Formación de _____
8. _____ neuronal
y _____ de sinapsis

togénesis. Por una parte, parece ser que, para funcionar, el cerebro tiene que ser establecer conexiones conforme a un plan específico; sin embargo, *in vitro*, cualquier tipo de neurona formará sinapsis con cualquier otro tipo de neurona. Esto sugiere que una sinapsis determinada no se crea bajo el control de un solo conjunto de señales químicas. Antes bien, tiene que estar operando un proceso más jerárquico, en el que cada neurona presináptica y postsináptica sopesa una serie de señales que promueven sinapsis y señales que inhiben sinapsis antes de establecer sinapsis con las mejores células disponibles. Este no debe ser un problema fácil de resolver.

Muerte neuronal y nueva disposición sináptica

Muerte neuronal La muerte neuronal es una parte normal e importante del desarrollo nervioso. Tal desarrollo parece operar siguiendo el principio de supervivencia del más apto: se producen muchas más neuronas —alrededor de un cincuenta por ciento más— de las que se requieren y sólo sobreviven las más aptas. La muerte a gran escala no constituye una fase del desarrollo limitada en el tiempo; se produce en oleadas en diversas partes del encéfalo a lo largo del desarrollo.

Tres hallazgos sugieren que las neuronas en desarrollo mueren debido a su incapacidad de competir con éxito por sustancias químicas vitales que les suministran sus lugares de destino [u objetivos]. En primer lugar, la implantación de objetivos adicionales reduce la muerte neuronal. Por ejemplo, injertar un miembro adicional en un costado de un embrión de pollo reduce la muerte de neuronas motoras en ese lado. En segundo lugar, destruir algunas de las neuronas que crecen en un área antes del período de muerte celular aumenta la tasa de supervivencia de las neuronas restantes. En tercer lugar, aumentar la cantidad

de axones que inervan inicialmente un objetivo disminuye la proporción de neuronas que sobreviven.

Se han identificado varias sustancias químicas vitales que son suministradas a las neuronas en desarrollo por sus objetivos. La clase más destacada de estas sustancias químicas es la de las **neurotrofinas**. El **factor de crecimiento nervioso (FCN)** fue la primera neurotrofina que se aisló (véase Levi-Montalcini, 1952, 1975), pero desde entonces se han identificado otras tres en mamíferos. Las neurotrofinas realizan una serie de funciones. Por ejemplo, promueven el desarrollo y la supervivencia de las neuronas, funcionan como moléculas de orientación del axón y estimulan la sinaptogénesis (véase Huang y Reichardt, 2001; Vicario-Abejón *et al.*, 2002).

Inicialmente se suponía que la muerte neuronal durante el desarrollo es un proceso pasivo. Se asumía que se requerían las neurotrofinas adecuadas para que sobrevivieran las neuronas y que sin ellas las neuronas degeneraban pasivamente y morían. Sin embargo, ahora está claro que la muerte celular durante el desarrollo suele ser un proceso activo. La ausencia de las neurotrofinas adecuadas puede desencadenar un programa genético interno de las neuronas que haga que éstas se suiciden activamente. La muerte celular pasiva se denomina **necrosis**; la muerte celular activa se denomina **apoptosis**.

La apoptosis es menos peligrosa que la necrosis. Las células necróticas se fragmentan y vierten su contenido al líquido extracelular; la consecuencia es una inflamación potencialmente perjudicial. Por el contrario, en la muerte celular apoptótica, el ADN y otras estructuras internas se parten y son empaquetadas dentro de membranas antes de

Respuestas a *Explore su cerebro*: (1) placa, (2) neural, (3) proliferación, (4) migración, (5) neural, (6) prolongaciones (axones y dendritas), (7) sinapsis, (8) Muerte; nueva disposición.

que la célula se fragmente. Estas membranas contienen moléculas que atraen fagocitos y otras que previenen la inflamación (Li *et al.*, 2003; Savill, Gregory y Haslett, 2003; Wang *et al.*, 2003).

Durante la fase de muerte neuronal, la apoptosis elimina las neuronas excedentes —por ejemplo, neuronas que no obtienen suficientes neurotrofinas— de un modo seguro, pulcro y ordenado. Pero la apoptosis también tiene un lado oscuro. Si se inhiben los programas genéticos de muerte celular apoptótica, la consecuencia puede ser el cáncer; si los programas se activan de forma inadecuada, la consecuencia puede ser una enfermedad neurodegenerativa.

Nueva disposición sináptica Durante el período de muerte celular, las neuronas que han establecido conexiones incorrectas son particularmente propensas a morir. Cuando mueren, el espacio que han dejado vacante en las membranas postsinápticas es ocupado por los terminales axónicos que brotan de las neuronas supervivientes. Así pues, la muerte celular da lugar a una reorganización masiva de las conexiones sinápticas. Esta fase de reorganización sináptica tiende a agrupar el *output* de cada neurona en una pequeña cantidad de células postsinápticas, aumentando así la selectividad de la transmisión (véase la Figura 9.8).



9.2 Desarrollo cerebral postnatal en bebés humanos

La mayor parte de nuestro conocimiento sobre el desarrollo neural procede del estudio de especies no humanas. Este hecho resalta el valor de la aproximación comparativa y la perspectiva evolutiva. Hay, sin embargo, un aspecto en el que el desarrollo del cerebro humano es único: el cerebro humano se desarrolla bastante más lentamente que el de otras especies y no al-

Perspectiva evolutiva

canza su plena madurez hasta el final de la adolescencia (Spear, 2000).

Este apartado se ocupa de la parte del desarrollo del cerebro humano que ocurre después del nacimiento. Se centra en el desarrollo de la corteza prefrontal (véase la Figura 1.7). La corteza prefrontal es la última parte del cerebro que alcanza la madurez, y se piensa que media muchas capacidades cognitivas superiores.

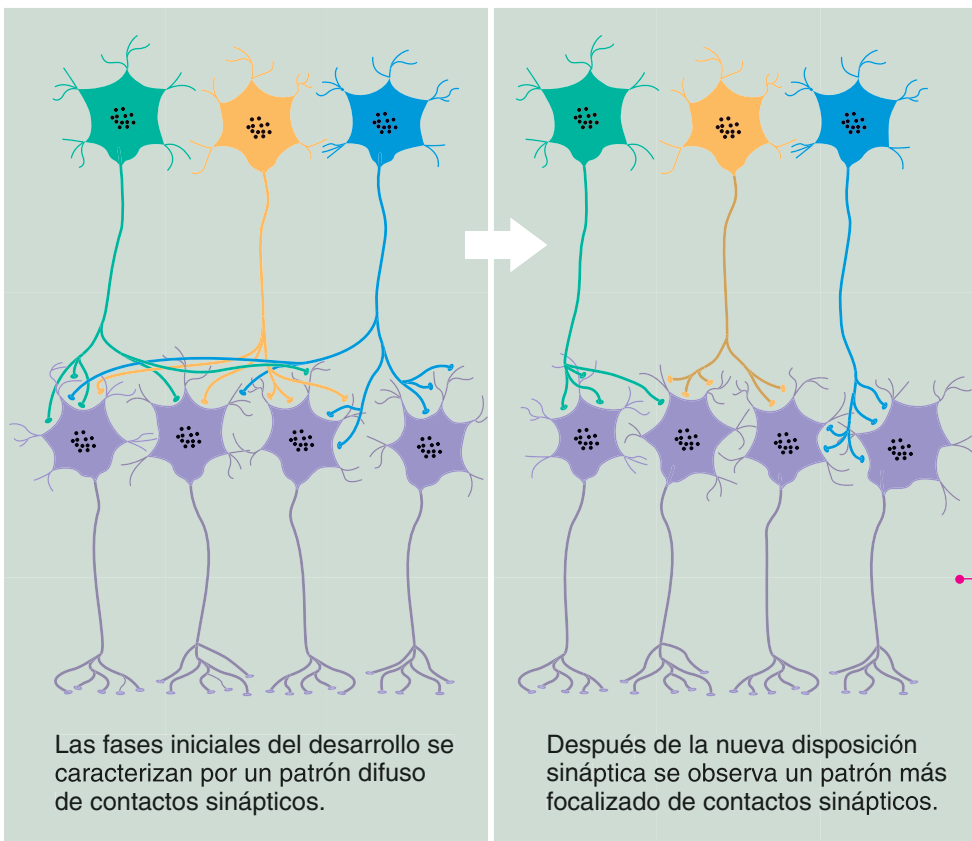


FIGURA 9.8 Efecto de la muerte neuronal y la nueva disposición sináptica en la selectividad de la transmisión sináptica. Los contactos sinápticos de cada axón se concentran en una pequeña cantidad de células.