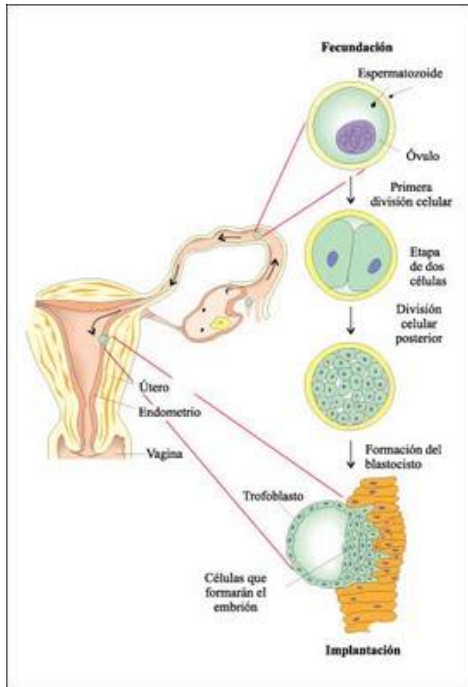


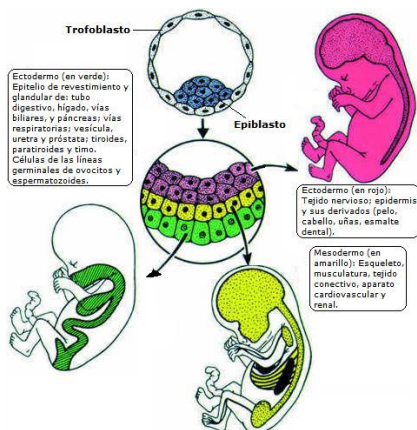
RESUMEN TEMA 8: DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

1.-MARCANDO EL TERRITORIO DEL SISTEMA NERVIOSO: LA NEURULACIÓN DEL EMBRION



En los capítulos anteriores hemos tenido la oportunidad de viajar a través del fascinante sistema nervioso humano, pero ¿Cómo se construye este complejo sistema? ¿Termina alguna vez de construirse? La morfogénesis del S.N. comienza en una etapa muy temprana del desarrollo embrionario. El óvulo fecundado (cigoto) va a sufrir una serie de divisiones hasta formar un cúmulo de células llamado **mórula**. Posteriormente estas células se disponen formando el **blastocisto**, las células en el interior de éste, formarán el embrión propiamente dicho y las de la capa externa la placenta, este momento coincide con la implantación del embrión en el útero. El embrión va tomando una forma de disco aplanado y se diferencian en él dos capas de células: **epiblasto** e **hipoblasto**. Al inicio de la **tercera semana** comienza una etapa llamada **grastulación**, en la cual

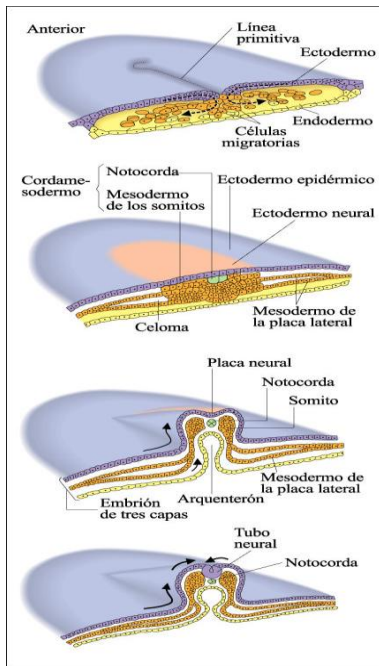
algunas células superficiales del embrión emigran al interior produciéndose una invaginación (como si le diéramos la vuelta a un calcetín por decirlo de una forma sencilla) y formando una nueva capa celular intermedia. Tenemos ahora tres capas: **endodermo, mesodermo y ectodermo**, que van a dar lugar a todos los órganos corporales, incluyendo el S.N, a través de la diferenciación celular como podemos apreciar en esta imagen:



1.-Endodermo: aparato digestivo y respiratorio, vísceras.

2.-Mesodermo: cartílago, hueso, músculo, dermis, aparato excretor, gónadas, aparato circulatorio.

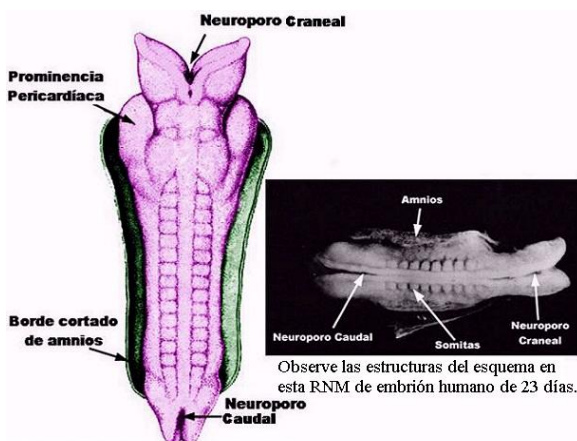
3.-Ectodermo: sistema nervioso, piel, cabello, uñas



El ectodermo es la capa más externa y de ella se derivan la piel y el sistema nervioso. El sistema nervioso se determina mediante un proceso que se denomina **INDUCCIÓN NEURAL**. El proceso comienza cuando en el mesodermo se forma la **notocorda** (precursora de la columna vertebral). Parece ser que la parte del mesodermo que contiene la notocorda envía unas señales inductoras al ectodermo que tiene por encima y que estas señales determinan su diferenciación como **neuroectodermo**. El proceso es algo complejo según avalan las últimas investigaciones. Existen unas moléculas, las proteínas morfogenéticas óseas, que por un lado promueven la diferenciación de las células como tejido epidérmico y por otro lado inhiben su diferenciación como tejido nervioso. Las señales inductoras actúan revirtiendo esa inhibición, de modo que si estas señales inductoras no intervinieran todo el ectodermo se convertiría en tejido epidérmico.

Tras actuar estas señales inductoras se desarrollan por mitosis sucesivas las células de la **placa neural**, (aproximadamente en el día 18E) precursora del S.N. Estas células han quedado determinadas para desarrollarse como tejido nervioso, incluso aunque se trasplanten a otras zonas del embrión

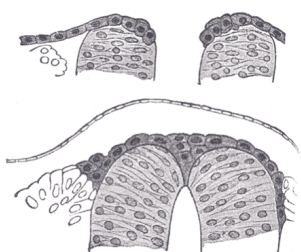
La placa neural se pliega sobre sí misma y aparece en la línea media una hendidura, el **surco neural** flanqueado por dos pliegues que con el tiempo se fusionan y van cerrando el surco formando un **tubo neural** hueco. Alrededor del día 23E gran parte del tubo neural se ha fusionado y solo quedan abiertos los extremos que se llaman **neurosforos rostral y neurosforos caudal**



Vista Dorsal de un Embrión Humano de 23 días.

Si el cierre de los neurosforos no se realiza correctamente aparecen malformaciones congénitas, en la médula espinal y/u órganos adyacentes cuando no se produce un correcto cierre del neurosforos caudal y que se conocen con el nombre genérico de esпина bífida o en el encéfalo y cráneo si el que no se cierra es el neurosforos rostral.

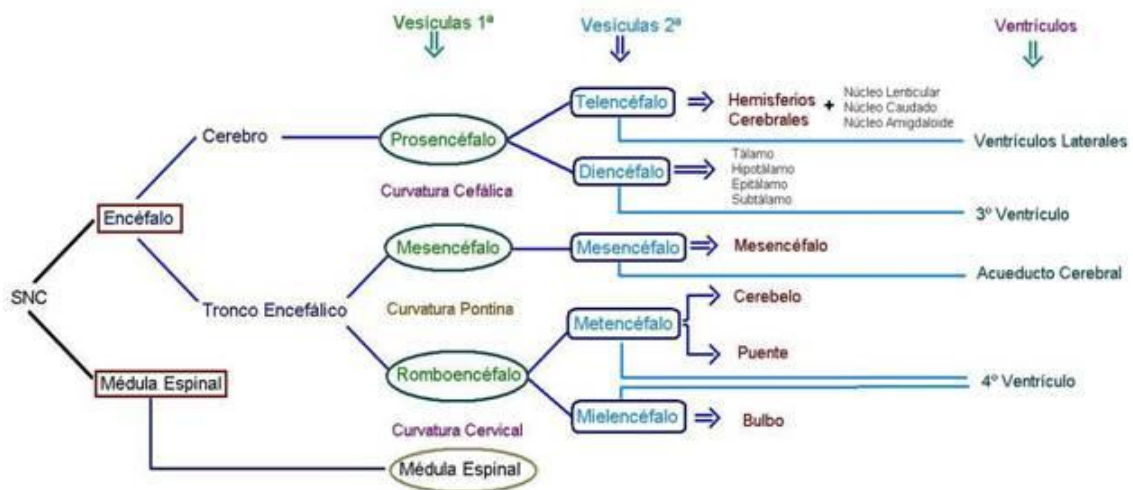
Además de las mutaciones genéticas, determinados factores ambientales como la falta de ácido fólico, algunos medicamentos como la talidomida o el consumo de alcohol pueden determinar que no se cierren bien los neurosforos. Al cerrarse el tubo neural las parte externa de cada pliegue se van fusionando y finalmente se escinden formando la **cresta neural** que se sitúa entre el ectodermo y el tubo neural ocupando una posición primero dorsal y luego lateral al tubo neural una vez el proceso de escisión ha finalizado



2.-SE ESTABLECEN LOS LÍMITES:FORMACIÓN DE LAS DIVISIONES DEL SISTEMA NERVIOSO

2.1.-DESARROLLO DEL TUBO NEURAL: SE FORMAN LAS VESÍCULAS ENCEFÁLICAS

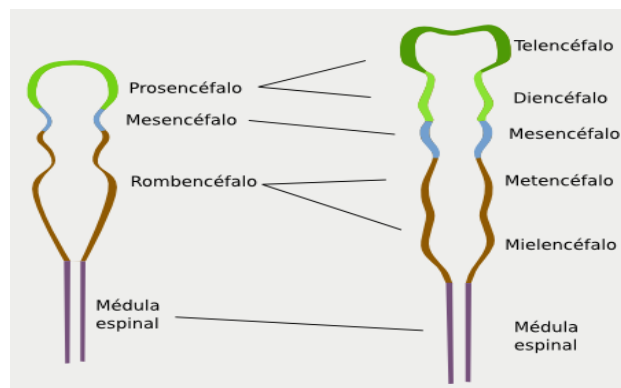
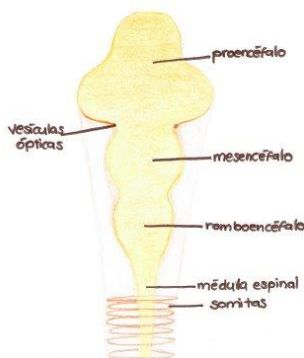
Las divisiones del S.N.C. empiezan a esbozarse en una fase muy temprana del desarrollo. A partir del cierre del neurosforos rostral se empiezan a delimitar las fronteras de las distintas divisiones



Al final de la cuarta semana el tubo neural ha empezado a dilatarse en la región cefálica y a curvarse por las flexiones mesencefálica y cervical y se aprecian tres vesículas: el **PROSENCÉFALO, EL MESENCÉFALO Y EL ROMBOENCÉFALO**, se distinguen ya también dos abultamientos laterales que son las vesículas ópticas que darán lugar a la retina y al tracto óptico . La hipófisis también comienza su desarrollo esta semana.

En la quinta semana el prosencéfalo se subdivide en dos vesículas: el **TELENCÉFALO**, en el cual se van esbozando los hemisferios cerebrales al formarse dos vesículas laterales que sobrepasan el límite anterior del telencéfalo: la lámina terminal, y el **DIENCEFALO** al que permanecerán unidas las vesículas ópticas. El mesencéfalo permanece sin dividirse y el romboencéfalo se divide en **METENCÉFALO Y MIELENCÉFALO**, que darán lugar al cerebelo puente y bulbo

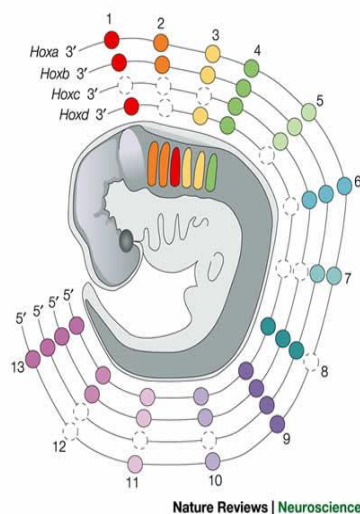
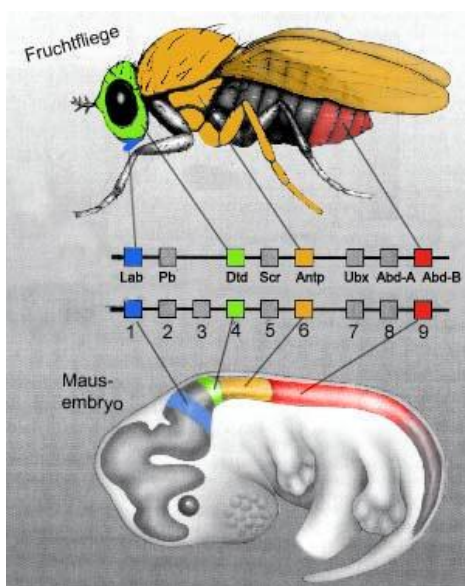
Embrión de pollo aprox 20hrs



2.2.- SEGMENTACIÓN DEL TUBO NEURAL.FACTORES QUE ESTABLECEN LOS LÍMITES

La segmentación del tubo neural crea compartimentos que limitan el movimiento de las células por las barreras físicas y químicas que se forman entre los segmentos adjuntos, denominados neuromeros. Donde más se aprecia este patrón de segmentación, que además se mantendrá en el desarrollo posterior es en el rombencéfalo. Esta vesícula se segmenta en rombómeros que son unidades repetidas pero con identidad propia, marcados por un patrón regular de entradas y salidas de los nervios craneales. También en la región caudal se perciben estos segmentos en correlación con la formación de los ganglios espinales. La regulación de la expresión génica es llevada a cabo por unos genes que ya conocemos de capítulos anteriores los genes homeóticos (de homolos: similar), llamados genes homeobox o genes Hox. Los genes homeóticos son genes que participan en el desarrollo de los organismos y que determinan la identidad de los segmentos o partes individuales del embrión en sus etapas iniciales. La función normal de los genes homeóticos consiste en conferir a la célula identidad espacial o posicional inequívoca en diferentes regiones a lo largo del eje anteroposterior del cuerpo. Estos genes indican a la célula si forma parte de la cabeza, del tórax o del abdomen del individuo. Los genes homeóticos codifican proteínas que se unen al ADN y cuya función es activar a otros genes. Todos contienen una secuencia muy conservada de 180 nucleótidos, llamada caja homeótica

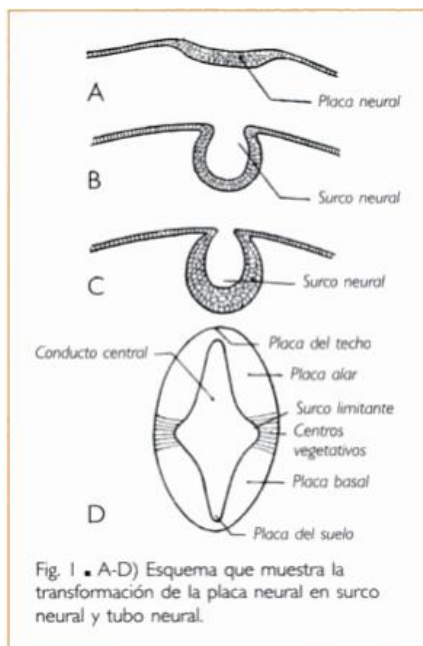
Estos genes se expresan en el tubo neural en el mismo orden en que se sitúan en los cromosomas. Su patrón espacial de expresión aporta su identidad a los diferentes rombómeros de forma que cada compartimento, aunque repetido está separado de los demás y tiene una identidad propia. No vamos a entrar en grandes detalles solo ejemplificar que la expresión de los genes Hox en los rombómeros está relacionada con la diferenciación de las neuronas reticulares y las de los núcleos sensoriales y motores de los nervios craneales. Por lo que conocemos de estos núcleos comunes al tronco del encéfalo podemos ver como tanto la repetición como la variación están presentes en la génesis de estas estructuras. Por expresarlo con una metáfora de programación es como si estos genes llevaran a cabo un algoritmo recursivo destinado a la implantación de programas a la vez semejantes y específicos.



Si se producen alteraciones tanto espaciales como temporales en la expresión de los genes Hox, se desarrollan malformaciones en el S.N. Determinadas sustancias, como el ácido retinoico (vitamina A) a las que puede estar expuesto el embrión tanto por exceso como por defecto producirán una inadecuada expresión de estos genes y por tanto darán lugar a anomalías en el desarrollo del encéfalo.

2.3.- SE ESTABLECE EL PATRÓN DORSO VENTRAL EN EL TUBO NEURAL: REGIONALIZACIÓN FUNCIONAL

El patrón dorso-ventral determina que las células que llevarán a cabo funciones motoras se sitúen en la parte ventral y las sensoriales en posición dorsal (organización que se mantiene como sabemos en la médula, el tronco encefálico y el diencefalo). Las señales inductoras “ventralizantes” proceden de la notocorda e inducen la formación de la placa del suelo en la línea media ventral del tubo neural así como de la placa basal. Estas señales diferenciarán las células que intervendrán en el control motor desde el diencefalo hasta la médula. Las señales “dorsalizantes” proceden del ectodermo dorsal a la cresta neural e inducen la diferenciación de la placa del techo y de la placa alar y de las células que intervendrán en la coordinación sensorial



2.4.- LAS CINCO VESÍCULAS SEGMENTADAS ORIGINAN LAS DIFERENTES ESTRUCTURAS

En las semanas siguientes en las diferentes vesículas se produce un acelerado proceso de división y proliferación celular (especificaremos más adelante como sucede esto), que produce la diferenciación de las distintas zonas y la aparición secuencial de las diferentes estructuras :

En primer lugar se desarrolla la hipófisis y el primitivo cerebelo (fig. 8.9.B del manual)

En el telencéfalo partiendo de los primitivos hemisferios cerebrales se desarrollará la corteza y la estructuras subcorticales

En el diencefalo se forman el tálamo el hipotálamo el subtálamo y el epitálamo

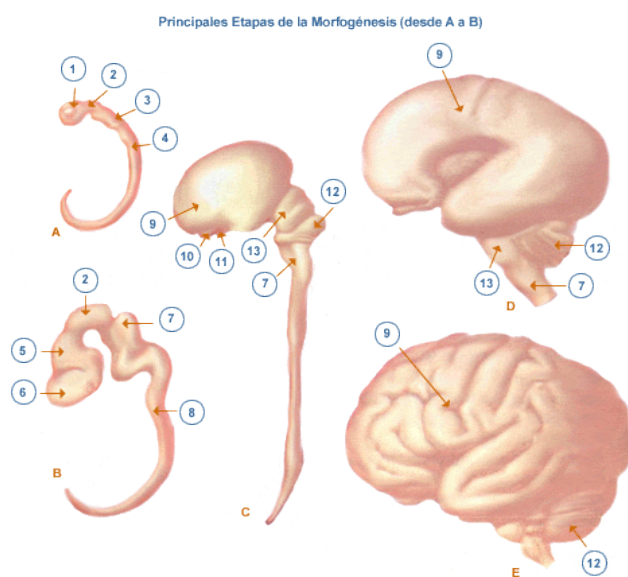
En el mesencefalo los colículos y las estructuras del tegmento

A partir de la formación de la flexión pontina el metencefalo se pliega contra el mielencefalo formando los labios rómbicos que junto con el mesencefalo adyacente darán lugar posteriormente al cerebelo (fig.8.9.B del manual)

En la zona ventral del metencefalo se desarrollarán las estructuras del puente

Del mielencefalo surgirá el bulbo raquídeo

La zona caudal del tubo neural se transformará en la médula espinal



2.5.- DESARROLLO DE LA CRESTA NEURAL: DIFERENCIACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO

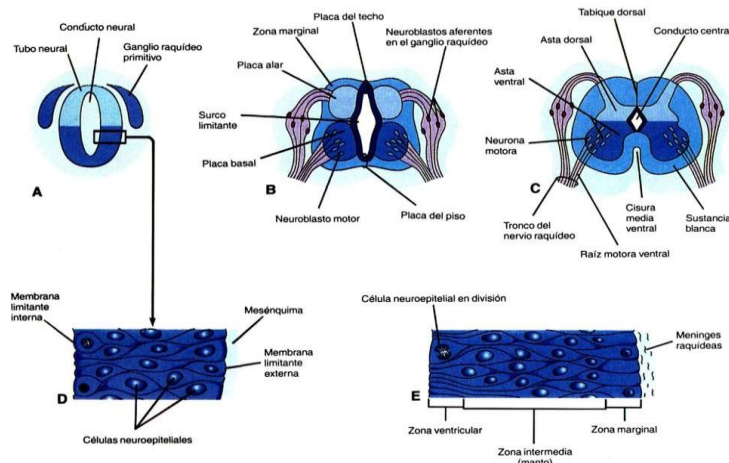
Desde el comienzo del desarrollo del S.N. se establece la separación entre sus dos grandes divisiones: sistema central y periférico. La cresta neural dará origen al S.N.P.

La cresta neural al comienzo de su desarrollo se sitúa dorsal al tubo neural y después se escinde en dos mitades que se sitúan laterales en interacción con el mesodermo subyacente. En esta etapa de desarrollo el mesodermo que bordea el tubo aparece segmentado en somitas (unidades precursoras de los músculos y esqueleto), junto a los cuales forman agrupaciones las células de la cresta neural a ambos lados de la región caudal del tubo neural. Las células de la cresta neural formaran los ganglios espinales localizados a intervalos regulares marcados por los somitas. Esta organización segmentada es precursora de la segmentación posterior de la médula espinal.

Hacia la sexta semana las células de los ganglios espinales empiezan a extender dos prolongaciones:

-Una prolongación que se dirige hacia la periferia (centrífuga) se unirá a los axones en crecimiento de las células del asta ventral que se dirigen hacia los somitas y juntos forman los nervios espinales

-Una prolongación central (centrípeta) que se dirige hacia el asta dorsal de la médula espinal para formar las raíces dorsales de los nervios espinales



Conforme va avanzando el desarrollo como la columna vertebral crece más deprisa que la médula espinal, los nervios espinales mas caudales han de recorrer una larga distancia para insertarse en sus segmentos medulares correspondientes

El desarrollo de los nervios craneales no parece depender de la interacción del mesodermo pero los procesos de crecimiento son similares.

A partir del cuarto mes están formados los ganglios y las prolongaciones de los nervios, las células de Schwann que se originan en la cresta neural mielinizan los axones periféricos

Tras este breve repaso morfogénético queda claro que el S.N.C. y el S.N.P. son estructuras separadas que tienen su origen en zonas diferentes de la placa neural y sin embargo su interacción funcional es constante.

3.-FASES DEL DESARROLLO EMBRIONARIO

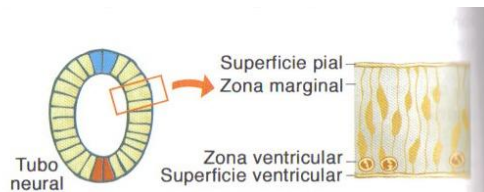
3.1.-PROLIFERACION CELULAR

Aunque aquí nos referimos exclusivamente al sistema nervioso no conviene perder de vista que un organismo humano completo está creciendo y formándose pasando por una serie de fases muy bien orquestadas y de enorme precisión. La fase en que nacen las células (neuronas y células gliales) del sistema nervioso se denomina de proliferación.

¿Dónde están las madres?

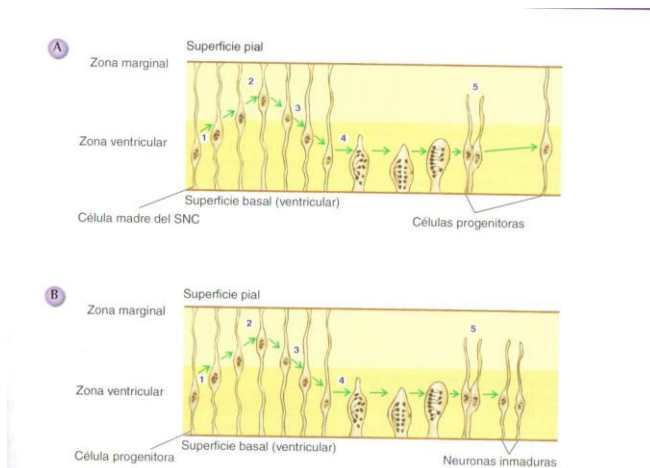
En la cuarta semana de desarrollo una delgada pared denominada neuroepitelio bordea el tubo neural. El neuroepitelio está formado por células madre del sistema nervioso que a partir

del cierre del neurosforos rostral empiezan a dividirse y proliferar. Aunque aparentemente homogéneas, estas células varían de ubicación dando la impresión de que el neuroepitelio está formado por capas, ya que durante la mitosis las madres se sitúan en la zona ventricular (más interior) y en periodo intermitótico en la zona marginal (más exterior). Por decirlo de un modo sencillo es como si las celullas subieran y bajaran por un tobogán dependiendo en qué fase estén.



Las madres por sucesivas divisiones generan las llamadas células progenitoras, que a su vez generan otras células progenitoras. Finalmente tras varias divisiones mitóticas cesa la producción de progenitoras y estas realizan una última división que produce neuronas inmaduras o glioblastos. Las neuronas inmaduras pierden su capacidad proliferativa: ya no podrán dividirse más, en cambio los glioblastos la conservan durante toda la vida.

Muchos de los glioblastos que se originan en la zona ventricular al tiempo que las neuronas inmaduras, formaran un tipo de glía llamado glía radial, explicaremos más adelante su función.



Además de la zona ventricular que es donde se producen la mayor parte de divisiones mitóticas hay otras zonas de proliferación. En el neuroepitelio del telencéfalo hay una segunda zona proliferativa que se llama zona subventricular compuesta de progenitoras y glioblastos que se dirigen allí en una etapa temprana del desarrollo. En esta zona nacen neuronas inmaduras pequeñas y medianas y la mayoría de células gliales, pero lo más característico es que aquí pueden seguir generándose neuronas en la edad adulta.

En el cerebelo aparte de la zona ventricular donde se generarán las células de Purkinje, las de Golgi y las de los núcleos profundos, hay una segunda zona proliferativa la capa granular externa donde proliferan el resto de células cerebolasas (granulares, estrelladas y en cesto). Esta segunda zona se forma a partir de la llegada en la decima semana de células procedentes del labio rómbico y fue descrita ya a finales del s.XIX por nuestro célebre histólogo Ramón y Cajal

Por su parte en la cresta neural también se produce un proceso mitótico acelerado por el que se originan las neuronas y glía de los ganglios espinales y del sistema nervioso autónomo, la glía y múltiples neuronas de los ganglios craneales y las células de Schwann.

¿Qué será neurona inmadura o glioblasto?

Se han hallado marcadores específicos de la glía (proteína acida fibrilar glial) y de las neuronas (neurofilamentos), mediante técnicas inmunocitoquímicas con anterioridad a que las progenitoras realicen su última división por lo tanto parece que las progenitoras conocen de antemano a qué tipo de células “darán a luz”.

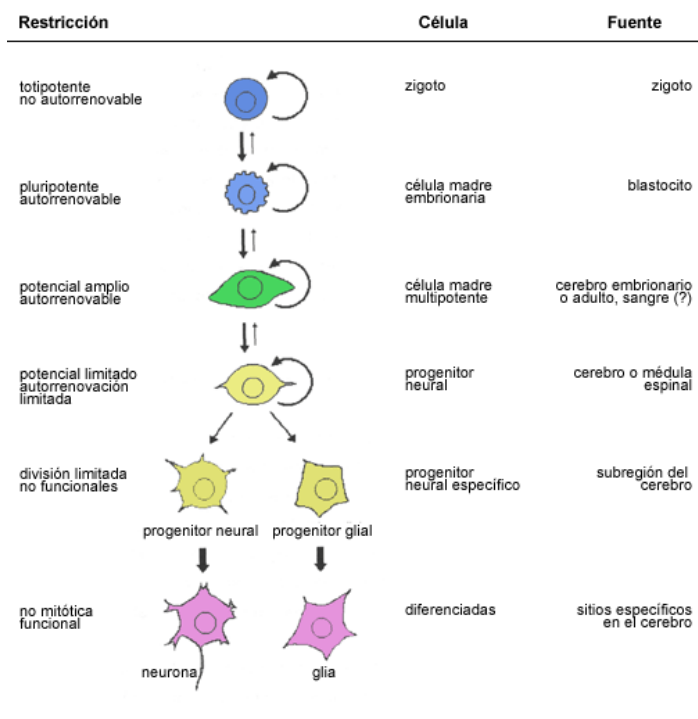


Figura 1. Células pluripotentes con potencial capacidad neural

Clases de células madres que dan origen a neuronas. El esquema muestra las células en orden jerárquico empezando con las más primitivas y multipotentes hacia las más restringidas

Tiempo de nacimientos: neurogénesis

Mediante técnicas de autorradiografía podemos conocer la fecha exacta de nacimiento de una célula nerviosa. La neurogénesis ocurre en diferentes etapas de modo que cuando comienza la neurogénesis en una estructura otras han entrado ya en una fase posterior de desarrollo. En nuestra especie la mayor parte de las neuronas de la corteza se generan en los días 40-100E, y en el quinto mes de vida fetal apenas hay proliferación de neuronas en la zona ventricular de los hemisferios, aunque siguen generándose neuronas inmaduras medianas y pequeñas en la zona subventricular, provenientes de movimientos migratorios de las progenitoras, como comentábamos más arriba. Nunca más a lo largo de la vida tendremos tantas neuronas como tenemos en este momento.

En cualquier región del tubo neural las neuronas de proyección nacen antes que las interneuronas. También existe un periodo de neurogénesis postnatal. Las células granulares del cerebelo proliferan en la semana 13 y seguirán haciéndolo hasta el séptimo mes de vida

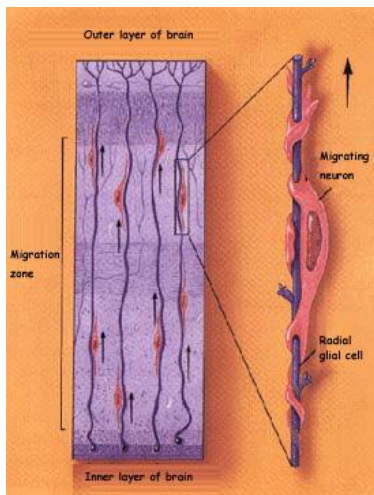
postnatal. También las células granulares del hipocampo y del bulbo olfatorio proliferan en etapas posteriores al nacimiento. En cuanto a los glioblastos ya hemos visto que conservan su capacidad proliferativa a lo largo de la vida.

3.2.-VIAJANDO A CASA: MIGRACIÓN CELULAR

Las neuronas tienen ahora que desplazarse desde su lugar de nacimiento a su lugar de destino, tanto las generadas en el tubo como las de la cresta neural. Antes de comenzar su andadura se sitúan entre la zona ventricular y la zona marginal del neuroepitelio formando la capa del manto o zona intermedia. Su viaje será tortuoso y largo ya que en algunos casos habrán de recorrer enormes distancias y sortear a otras neuronas que iniciaron antes el camino ¿Cómo logran nuestras neuronas acertar con el recorrido?

¿Qué tren tomar? Mecanismos de migración en el tubo y la cresta neurales

En el tubo neural la mayoría de las neuronas inmaduras migran guiadas por las células de la glía radial, que nacen al mismo tiempo en la zona ventricular



La glía radial sirve de soporte mecánico a la célula viajera, como si fuera una barra transportadora (ver figura). Las neuronas se mueven por esta “barra” con movimiento ameboides, avanzando una prolongación que sirve de guía y atrae el núcleo y retrayendo el citoplasma que queda atrás mediante un proceso de arrastre.

Este mecanismo de interacción entre neuronas y glía está mediado por moléculas de la membrana celular. Las moléculas de adhesión celular neurona-glía (MAC ng), que realizan el reconocimiento de las prolongaciones de la glía para iniciar la migración y controlan la adhesividad de las neuronas migratorias. Una vez terminada esta función de

transporte las células de la glía radial adquieren otra función o se degradan. Cuando las neuronas migran secuencialmente por el neuroepitelio del telencéfalo lo van engrosando y van adquiriendo una estratificación que finalmente configura las capas de la corteza cerebral. Pero, ¿cómo “sabe” una neurona particular en qué capa debe colocarse? Las neuronas migratorias se establecen en las capas siguiendo un patrón de dentro hacia fuera en relación con su fecha de nacimiento exceptuando únicamente la capa I, en la cual a pesar de ser la más superficial, se sitúan las primeras neuronas que nacen en el neuroepitelio telencefálico. En la figura 8.19 aparecen muy claramente desarrollados los pasos de este proceso, especificar únicamente que primeramente se establecen las neuronas de la capa I, y debajo de esta se sitúa una placa que establece una barrera o tope. Las siguientes neuronas migratorias ascienden hasta la capa I y seguidamente descienden para colocarse en sus respectivas capas, de la VI a la II, en orden de nacimiento.

En la **corteza del cerebelo** hay dos patrones de migración que coinciden con las dos zonas proliferativas:

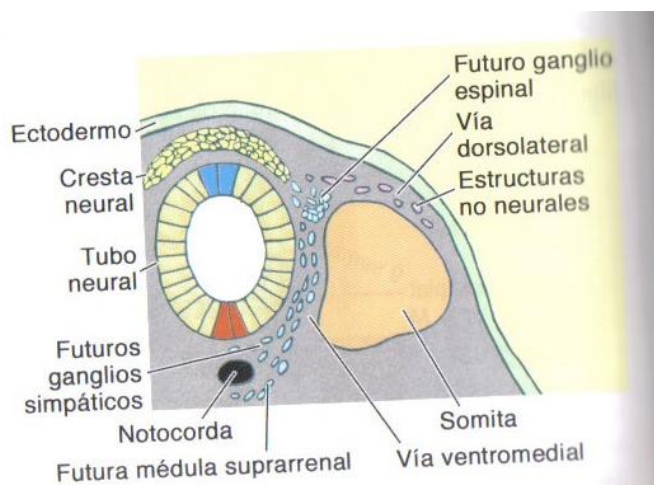
1-Zona ventricular: las células que proliferan en esta zona (de Purkinje, de Golgi y de los núcleos profundos) siguen la ruta habitual a través de la zona intermedia para situarse en su capa

2.-Capa granular externa: las células granulares migran guiadas por la glía radial siguiendo la ruta inversa a la especificada arriba, hasta situarse en su capa (parece ser que no es necesario el soporte de la glía radial en etapas tempranas del desarrollo cuando el neuroepitelio es todavía muy delgado)

En **la cresta neural** el mecanismo de migración es algo diferente, ya que llegan a su destino a través de las vías que establecen las moléculas de la matriz extracelular. Las rutas que establece esta matriz son dos:

1.-Vía dorsolateral: bajo la superficie del ectodermo a través de la cual migrarán las células de la región craneal del embrión, las cuales, determinadas por la matriz extracelular se diferenciarán como células no neurales

2.-Vía ventromedial: que discurre entre el tubo neural y los somitas y que se diferenciarán como células del S.N.P. y células de la médula suprarrenal determinadas por la matriz extracelular



Los receptores que se activan en las células son fundamentales para dirigir el proceso. Si se activan receptores “adhesivos” a las moléculas de la matriz extracelular, las células migrantes se ponen “en ruta”. Si se activan receptores “adhesivos” para moléculas de adhesión celular, las células se adhieren entre sí formando ganglios finalizando la migración. Las diferentes moléculas adhesivas estarán activas o inactivas en función de la etapa del proceso migratorio

Por otro lado existe controversia sobre qué determina que las neuronas lleguen a su destino

- **Teoría preformacionista** considera que el destino de las células está ya preestablecido antes de iniciar su migración

- **Teoría epigenética** el destino de la neurona al terminar su migración puede estar determinado por la interacción que establece con el entorno al que llega, con las células previamente establecidas.

3.3.-DIFERENCIACIÓN NEURONAL Y ESTABLECIMIENTO DE LAS VÍAS DE CONEXIÓN

Una vez que las neuronas inmaduras han alcanzado su destino comienza un complejo proceso de desarrollo y crecimiento que conlleva la elaboración del axón y del árbol dendrítico. Si bien las neuronas se pueden cultivar en un medio artificial, lo que indica que su diferenciación morfológica está programada, el pleno desarrollo de su arborización depende del entorno y de las interacciones con otras neuronas.

Por ejemplo en la corteza cerebral entre las semanas 8 y 15F las neuronas de la placa cortical adquieren una morfología común característica de esta fase, que es mediada por las células del entorno extracelular de la capa I. A partir de la semana 15 y hasta después del nacimiento se produce una segunda fase de diferenciación en que se especifican los diferentes tipos de neuronas corticales, se realizan las conexiones y se establece el árbol dendrítico en interacción profunda con otras neuronas (por ejemplo las aferencias talámicas son fundamentales para la diferenciación completa de las neuronas corticales)

La maduración de la neurona, no solo implica un desarrollo morfológico concreto sino también el establecimiento de determinadas propiedades fisiológicas . Por ejemplo las células de los ganglios simpáticos del S.N.A. pueden desarrollar diversas funciones dependiendo del entorno en que maduren

Urbanismo neural: el cono de crecimiento y los factores que guían los axones

Santiago Ramón y Cajal, descubrió en los terminales de los axones en crecimiento una estructura, a la que llamó **cono de crecimiento**. El complejo proceso de crecimiento de la neurona inmadura depende de estas estructuras.

Estos conos de crecimiento existen en todos los extremos de las prolongaciones neuríticas (axones y dendritas) que están desarrollándose. La forma más sencilla que adopta el cono de crecimiento es el **Filopodio** una simple extensión del Terminal en forma de dedo

Los conos de crecimiento se extienden por medio de movimientos contráctiles controlados por el citoesqueleto, promoviendo a su vez el estiramiento de las neuritas (axones y dendritas).

Otro de los objetivos del cono es captar nutrientes que favorezcan el crecimiento nervioso. Se les llama **sustancias neurotróficas** y la primera en descubrirse fue el factor de crecimiento nervioso

Pero, ¿Cómo saben las neuronas hacia donde extender sus axones?, las posibilidades son muchas....

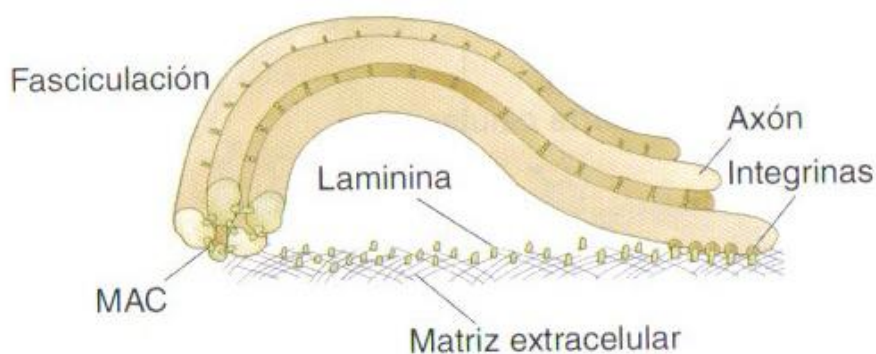
Los factores que contribuyen a guiar los axones hacia sus destinos implican tanto procesos de reconocimiento molecular o de afinidad química, como soportes de tipo mecánico

Fue de nuevo Cajal quién sugirió que desde las zonas de destino de los axones emanaban sustancias que los dirijan hacia ellas, son las **sustancias neurotrópicas**, que no hay que confundir con las neurotróficas aunque a veces coincidan ambos efectos en una sola sustancia (por ejemplo en la placa del suelo de la médula espinal, existen unas moléculas, las *netrinas*, con este efecto neurotrópico)

Sperry propuso otra versión del proceso de afinidad química que se ha denominado **hipótesis de la quimioafinidad** en la cual 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, si bien en la actualidad se duda de un grado de especificidad tan individualizado y se considera más probable que existan moléculas de reconocimiento entre grupos de neuronas

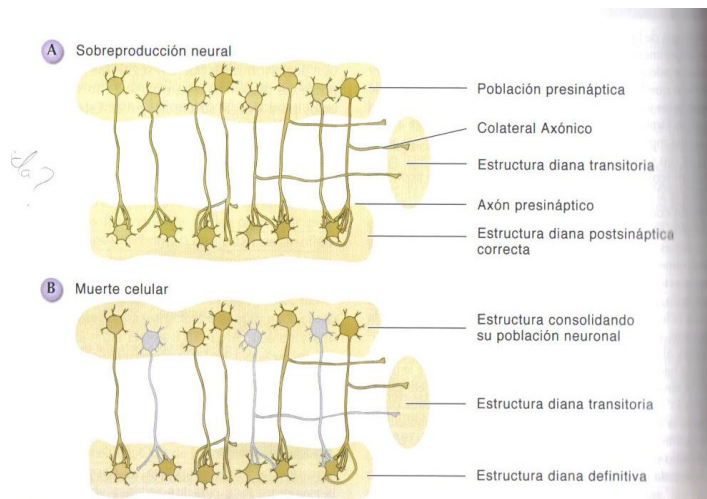
En cuanto a los **soportes mecánicos** ya conocemos las guías que proporcionan las moléculas de la **matriz extracelular**. Parece ser que estas moléculas no solo “guían” a un axón concreto sino que también repelen e impiden la extensión de otros axones próximos

Una vez se establecen los primeros axones 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, que se denomina **fasciculación**, se apoya de nuevo en las propiedades de la adhesión de las MAC.



3.4.-CONTROL DE POBLACIONES :SUPERVIVENCIA Y MUERTE NEURONAL

La superproducción es una estrategia durante el desarrollo y posteriormente lo será la eliminación de lo superfluo. Del 25% al 75% de las poblaciones mueren por apoptosis o muerte celular programada durante el último periodo prenatal y el periodo postnatal temprano ¿por qué nacen tantas neuronas si luego han de morir?



La muerte neuronal programada ocurre en el periodo prenatal tardío y postnatal temprano y es una fase del desarrollo tan importante como la neurogénesis. La muerte celular es el mecanismo que permite controlar y establecer las poblaciones neuronales realizando un ajuste adecuado entre las poblaciones que emiten axones (presinápticas) y las poblaciones diana (blanco) que los reciben (postsinápticas)

- Factores implicados en la supervivencia neuronal

Diversos experimentos (ver figura 8.29) demostraron que las dianas de los axones son uno de los factores implicados en la determinación de las poblaciones neuronales. La explicación de que podían proporcionar estas dianas para potenciar la supervivencia de las neuronas llegó a través de la **Teoría neurotrófica**, según esta teoría las neuronas nacen en cantidades muy superiores a las necesarias y deben competir entre ellas para obtener el factor trófico (el FCN) que es producido en cantidades limitadas por las células diana con las que establecen contactos. Este factor trófico de las dianas actúa retróactivamente en las neuronas promoviendo su mantenimiento y supervivencia de modo que sobreviven las que tienen más acceso de modo que vemos también aquí la supervivencia del más apto!

Los factores neurotróficos o **neurotrofinas** constituyen una familia y tienen capital importancia porque las neuronas que no obtienen una cantidad suficiente de estas proteínas se ven abocadas a la muerte.

Otros factores implicados en la supervivencia de las neuronas del S.N.C. son **los axones aferentes y las sinapsis** que establecen con sus neuronas diana. Cuando llega a una diana el axón detiene su crecimiento y se diferencia en el botón terminal estableciéndose la sinapsis. La sinaptogénesis se establece muy tempranamente: mientras unas neuronas proliferan otras ya están sinaptando y lo seguirán haciendo hasta después del nacimiento, primero sobre las dendritas y después sobre los somas. Muchas de estas sinapsis son provisionales. Parece ser que las conexiones sinápticas que se establezcan con una diana regulan la producción de neurotrofinas y por tanto la cantidad de estas disponible para ser captada de modo que

cuantas más sinapsis se establezcan más posibilidad de que sobrevivan las neuronas que las han realizado, esta relación de dependencia es reciproca ya que si se eliminan los terminales presinápticos se produce una muerte masiva de las dianas (fig. 8.32)

Otros factores que participan en la supervivencia neuronal **son las hormonas gonadales**. Estas hormonas, andrógenos y estrógenos fundamentalmente determinan en la pubertad la diferenciación sexual y durante el desarrollo perinatal establecen diferencias morfológicas y fisiológicas del S.N. que subyacen a diferencias conductuales características de cada género. Actuando como factores epigenéticos los andrógenos diferencian de modo irreversible los tejidos neurales responsables de la conducta reproductora (hipótesis de organización)

Que el tamaño y la población neuronal, así como el número de conexiones etc...de una estructura del S.N. guarda relación con la importancia funcional que tiene para un determinado organismo es un hecho innegable en el desarrollo filogenético de las especies y aplicando este parámetro a la ontogénesis vemos múltiples diferencias morfológicas, fisiológicas y estructurales en las poblaciones celulares del S.N de los machos y las hembras de diferentes especies que dependen de los efectos organizadores que ejercen las hormonas sexuales en periodos perinatales ya que están mediadas por la presencia o ausencia de las hormonas sexuales. Vamos a poner algunos ejemplos, sin pretender ser exhaustivos

-La rata hembra apenas tiene motoneuronas en el núcleo espinal que controla la musculatura del pene. Cuando se le administra testosterona perinatalmente conserva un número de neuronas similar al del macho (ver figuras 8.33, 8.34 y 8.35)

-En la especie humana en el hipotálamo se han encontrado varios núcleos (análogos al área preoptica medial de las ratas) y también en el núcleo de la estría terminal (a semejanza una vez más de los roedores) en que los machos tienen mayor volumen y densidad neuronal que las hembras. Este dimorfismo morfológico se ha relacionado con la orientación (homosexualidad/heterosexualidad) y la identidad sexual (transexualidad) ya que en los casos por ejemplo de transexualidad de varón a hembra los núcleos se asemejan a los de las hembras biológicas y viceversa en el caso de transexualidad de hembra a varón

Las hormonas podrían activar su efecto organizativo regulando la expresión génica, además modificaciones estructurales inducidas por ellas como la menor o mayor ramificación dendrítica podrían influir sobre la configuración neuronal, si bien los mecanismos de actuación de las hormonas gonadales aún no se conocen bien.

3.5.-PERIODO POSTNATAL. SE REMODELAN LAS VÍAS DE CONEXIÓN

Una vez ajustadas las poblaciones se produce un remodelado de las vías de conexión en el cual se eliminan gran cantidad de sinapsis. Por ejemplo en la rata muchos colaterales axónicos enviados desde el cuerpo caloso al lado contralateral de la corteza así como proyecciones de la corteza hacia núcleos subcorticales son “podados” con el fin de lograr mayor especificidad en los circuitos neuronales (ya sea eliminando sinapsis redundantes o que se dirigen a una diana inapropiada etc...)

La remodelación incluye también la reorganización de los contactos que permanecen (ver fig. 8.37 del manual)

El proceso de remodelación coincide con el inicio de la actividad neural. Según **hipótesis de la competencia** solo los aferentes que establecen contactos fuertes con una misma neurona postsináptica permanecen, es decir que la supervivencia está en función del grado de "actividad" que se desarrolle. Estas ideas avaladas por una serie de experimentos realizados por Hubel y Wiesel en la década de 1960, potencian el concepto de plasticidad neuronal

H y W. demostraron no solo que el S.N. desarrolla una actividad espontánea que interviene en la remodelación sináptica, sino que la estimulación sensorial en períodos críticos del desarrollo es fundamental para la configuración de contactos sinápticos

En algunas estructuras como las motoneuronas de la médula o la corteza cerebral humana se eliminarán cerca del 50% de sinapsis. En general durante los primeros cuatro años aumentan enormemente los contactos en respuesta a la actividad neuronal y a partir de ese momento y hasta la pubertad se produce una gran reorganización pero los períodos concretos de la misma son propios de cada región.

En definitiva la primera infancia es un período en que las experiencias que viva cada individuo y la mayor o menor actividad neuronal que provocan estas experiencias marcarán el destino de sus contactos sinápticos posteriores (lo que no se usa se "desecha"). Esta especificación es fundamental para un mejor funcionamiento y un ahorro energético crucial en un órgano, el encéfalo, que consume una enorme cantidad de energía

Estos períodos en que el sistema se "afina" siendo vulnerable a influencias que están más allá de la programación genética se denominan **períodos críticos, de máxima vulnerabilidad o ventanas de desarrollo**

Además de la experiencia sensorial otros factores epigenéticos como las hormonas gonadales, el estrés materno, la dieta, la exposición a sustancias adictivas etc... son fundamentales en la delicada configuración del S.N. del niño.

3.6. ¿HASTA CUANDO ?

Cuando los axones han terminado su período de crecimiento, han emitido sus colaterales y han consolidado sus conexiones comienza la **mielinización**, que se extiende desde el período prenatal hasta bien entrada la edad adulta, los 30 ó 50 años. La mielinización ocurre en ciclos, en dirección caudo-rostral, de modo que primero se mielinizan las raíces espinales, en torno al segundo mes de gestación, mientras que en la corteza la mielinización avanza desde el lóbulo occipital al frontal y por último a las fibras de asociación y prosigue hasta la edad adulta.

Diversas investigaciones apuntan a que la mielinización se desencadena con el comienzo de la actividad neural, el disparo y conducción de impulsos nerviosos desencadena la activación de un gen que sintetiza la molécula de adhesión necesaria para que se adhiera la primera capa de mielina al axón. La experiencia influye en la mielinización (la extensión de la sustancia blanca cambia con las destrezas adquiridas como demuestra el hecho de que por ejemplo los pianistas posean más conexiones entre el área motora y auditiva que los no pianistas) y la mielinización influye en la capacidad funcional del SN, en el aprendizaje y en la adquisición de destreza. Favorece la comunicación neural, ya que mejora la capacidad de conducción del impulso nervioso, aporta especificidad a los circuitos neurales, pero también cierta rigidez

limitando la formación masiva de sinapsis (la mielina contiene una proteína que impide que los axones se ramifiquen y formen nuevas conexiones y en algunas estructuras del S.N. se ha comprobado que las prolongaciones gliales que envuelven parte de las células diana impiden la formación de sinapsis)

El SN adulto sigue manteniendo capacidad de cambio, produciendo sinaptogénesis en la edad adulta, aunque a niveles más bajos que en la primera infancia, se da reorganización sináptica e incluso nacen neuronas a partir de madres (en el giro dentado del hipocampo por ejemplo). La fuerza de las sinapsis cambia con el uso, reflejan las experiencias vividas y permiten la adaptación a un entorno cambiante, un aval más de la maravillosa **plasticidad neural**. En nuestra mano esta ayudar a este proceso de desarrollo y construcción de nuestro órgano más privilegiado: el encéfalo.