



bioscío

TEMA 5: NEUROGÉNESIS

Autora: Laura I. Sarasola

Formación del tubo neural

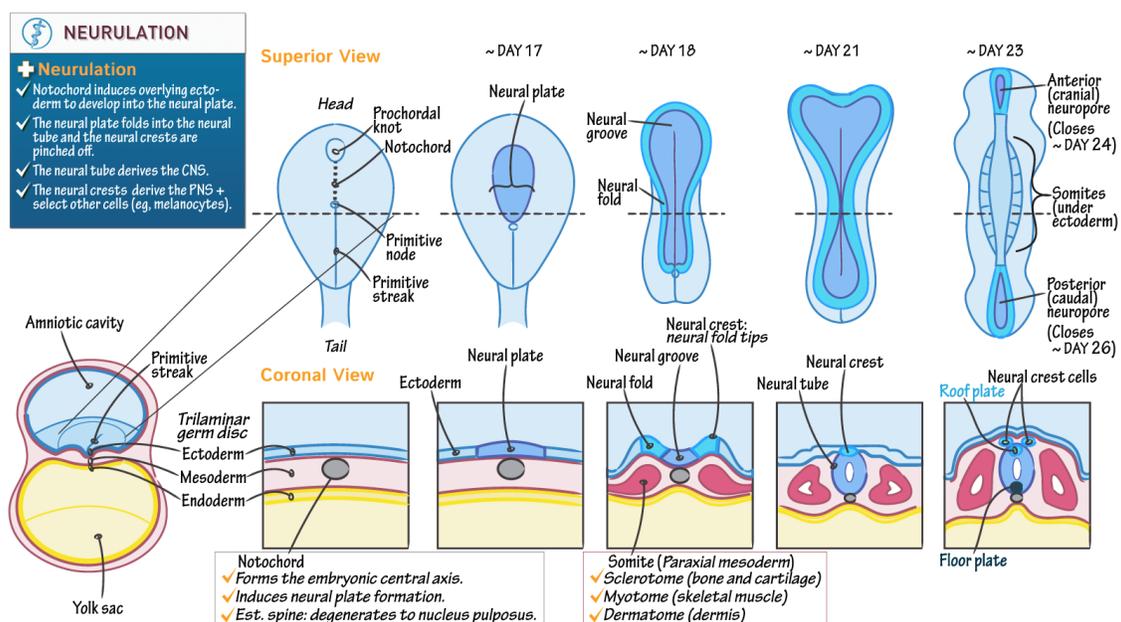
El tubo neural se forma por medio de los eventos de la neurulación primaria o secundaria. Estos dos procesos ocurren en distintos segmentos en el eje antero-posterior, de manera que dan lugar al tubo neural a lo largo de todo el eje. La neurulación primaria produce tres conjuntos de células:

Superficie del tubo neural. Progenitores de la epidermis, pelo, uñas, glándulas sebáceas, epitelio bucal y olfatorio, cristalino y cornea.

Cresta neural. Da lugar al sistema nervioso periférico, médula suprarenal, melanocitos, cartilago facial y dentina del diente.

Tubo neural. Progenitores de la neurohipófisis, médula espinal y neuronas motoras.

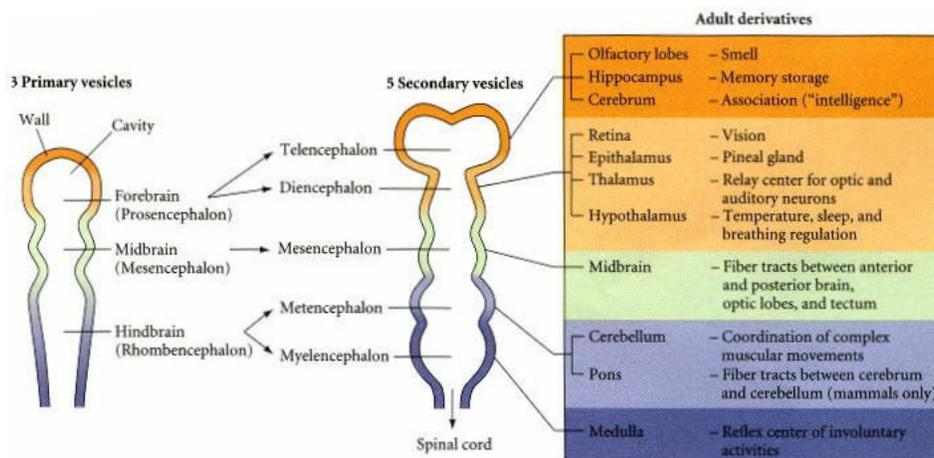
La formación del tubo neural surge de la superficie neural (*neural plate*). Una vez la superficie neural este formada, los extremos aumentan de grosor y se desplazan hacia arriba, de manera que surgen los pliegues neurales. Asimismo, este movimiento da lugar a un surco en el centro de la superficie neural. El surco neural establece la división izquierda-derecha en el embrión. Los pliegues neurales se desplazan al centro hasta que se fusionan los dos pliegues y se forma un tubo neural por debajo del ectodermo. Las células de la zona más dorsal del tubo neural se convierten en células de la cresta neural. La neurulación primaria se puede dividir en distintas fases, las cuales pueden superponerse tanto en el espacio como en el tiempo: la formación y pliegue de la superficie neural, modelación y elevación de los pliegues neurales, convergencia de los pliegues neurales y la formación del surco neural y por último la adhesión de los pliegues y cierre del surco para dar lugar al tubo neural.



Diferenciación del tubo neural

La diferenciación del tubo neural en distintas regiones del sistema central nervioso ocurre mediante tres procesos simultáneos. Por un lado, a nivel anatómico el tubo neural y el contenido líquido (el lumen) limita la formación de cavidades del cerebro y médula espinal. A nivel de tejido, las poblaciones celulares en la pared del tubo neuronal se reorganizan para dar lugar a las distintas áreas funcionales. Finalmente, a nivel celular, las células neuroepiteliales se diferencian en distintos tipos de células neuronales y células de soporte.

El tubo neural temprano en mamíferos es una estructura recta. Incluso antes de que el tubo posterior se haya formado, el tubo anterior sufre cambios drásticos, la formación de los tres principales ventrículos: el prosencéfalo, el mesencéfalo y el rombencéfalo. Una vez se haya formado totalmente el tubo posterior, surgen cavidades secundarias, las cuales darán lugar a las vesículas ópticas. Mientras los pliegues neurales se cierran en el área donde se encuentra el cerebro y la médula, el tejido dorsal ejerce una presión para delimitar el tubo neural en la base del cerebro. De esta manera, se distinguen las regiones cerebrales y medulares. A partir de estas regiones, surgen subcavidades que dan lugar a las distintas estructuras del cerebro y la médula.



Las cavidades del tubo neural son el resultado de un aumento de volumen, no de crecimiento del tejido. En el desarrollo del embrión, el volumen puede llegar a aumentar hasta 30 veces en los primeros 5 días. Esta expansión de las cavidades se debe a la presión positiva hidrostática que ejerce el líquido cerebroespinal contra la pared del tubo.

Organización laminar, migración y diferenciación celular

El cerebro humano consiste en más de 10^{11} de neuronas asociadas con alrededor de 10^{12} células gliales. Del neuroepitelio surgen los tres tipos de células.

Células endodiales. Las células neuroepiteliales se convierten primero en células ventriculares o endodiales, que se mantienen como componentes integrales en el

tubo neural. Secretan el fluido cerebroespinal, el cual transporta e intercambia distintas sustancias (nutrientes, hormonas, neurotransmisores...) tanto en adulto como en el desarrollo.

Precursores de neuronas. Conducen potenciales eléctricos y coordinan las funciones del cuerpo, pensamientos, sensaciones...

Precursores de las células gliales. Ofrecen soporte a las células neuronales.

El cerebro consiste en una gran variedad de células neuronales y gliales. Las neuronas se caracterizan normalmente por las dendritas que permiten reconocer impulsos eléctricos y transmitirlos. Al nacer, el número de dendritas es muy reducido y durante el primer año en el humano los procesos receptivos permiten desarrollar dendritas y conexiones sinápticas de manera exacerbada. El patrón de sinapsis en la corteza cerebral es fundamental para el procesamiento de funciones como el aprendizaje, la memoria o el razonamiento.

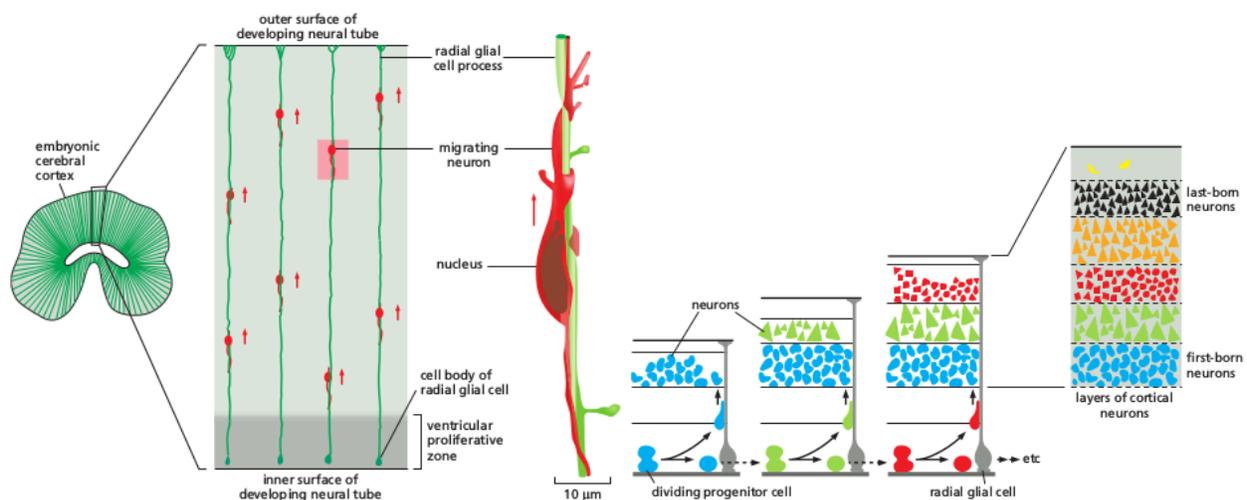
El axón neuronal también es una estructura característica de las neuronas. A diferencia de las dendritas, el axón suele ser bastante largo, y no tan abundante (1-2 por neurona). El axón se define como una extensión del soma nervioso, y en el desarrollo el extremo del axón (cono de crecimiento) es el responsable del crecimiento de la neurona. El cono de crecimiento es capaz de sentir en sustrato y dirigirse en función de los estímulos del entorno. El desplazamiento del cono de crecimiento ocurre gracias a la elongación y contracción de filopodias llamadas microespículas, las cuales están formadas por microfilamentos orientados en paralelo al axón. Dentro del axón, los microtúbulos proporcionan soporte estructural; no obstante, los microtúbulos son capaces de retráctarse para redireccionar el crecimiento axonal. En neuronas adultas, los axones están especializados en la secreción de neurotransmisores específicos en el surco sináptico. Las neuronas desarrollan la capacidad de sintetizar uno o unos pocos neurotransmisores. Por lo tanto en el desarrollo neuronal tienen lugar la diferenciación tanto estructural como molecular. El desarrollo de las neuronas y las sinapsis requieren gran precisión, ya que el sistema nervioso es extremadamente complejo. En las primeras fases del desarrollo, las diferentes partes del sistema nervioso se desarrollan de acuerdo a sus entornos locales (factores de transcripción, señales inductivas, etc.). En una segunda fase, las neuronas extienden sus axones y establecen sinapsis, mediante señales atrayentes o repelentes en medio. En una tercera fase, ya en adultos, las conexiones se refinan y se ajustan en función de las señales producidas por las células involucradas.

El carácter de las neuronas depende del momento y el lugar de su desarrollo: la corteza cerebral

La médula espinal, el cerebro y la retina del ojo son los principales constituyentes del sistema nervioso central. La formación de este sistema es originario del tubo neural; el cerebro y la retina se desarrollan a partir de la parte anterior del tubo, mientras que la médula se desarrolla de la parte posterior.

Al inicio de desarrollo de la corteza cerebral, las células de la pared del tubo neural anterior proliferan, de manera que el neuroepitelio aumenta de grosor y se expande. La división de células da lugar a la diferenciación de neuronas, orientadas hacia el lumen del tubo. A partir de esta proliferación, las células progenitoras pierden la adhesión sobre el neuroepitelio y migran hacia el exterior. El neuroepitelio mantiene la proliferación de progenitores de neurona y glia y proporciona soporte como estructura epitelial. Concretamente, se diferencian en células gliales radiales, las cuales continúan dividiéndose tanto en progenitoras, como en glia y neuronas.

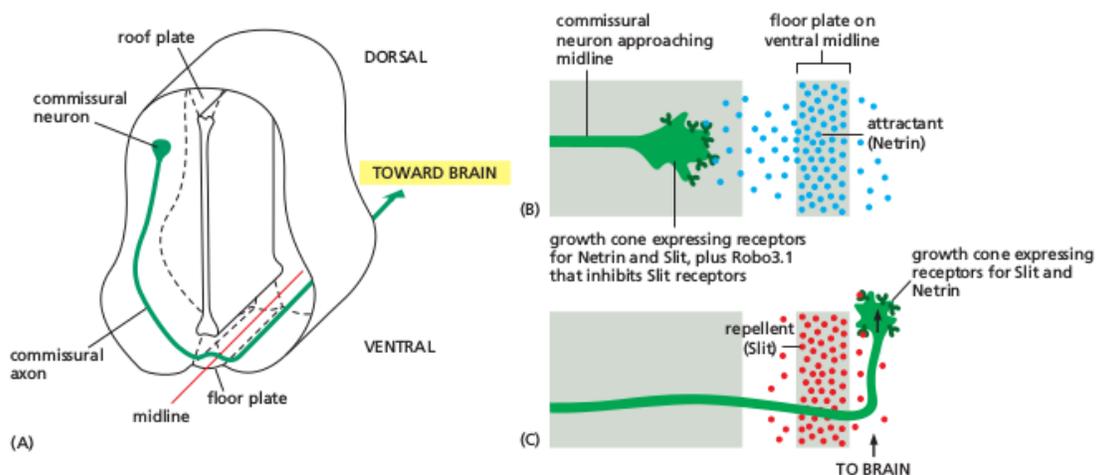
Los neuroblastos establecen una estrecha conexión con las células gliales radiales de manera que son capaces de migrar a su correspondiente destino en la corteza cerebral. Una vez establecidos en la corteza, los neuroblastos maduran y extienden sus axones y dendritas. Las sucesivas generaciones de neuronas se organizan en una serie de capas corticales, ordenadas de acuerdo al nacimiento de la neurona y su carácter: en las capas más cercanas al lumen se establecen las primeras neuronas en diferenciarse y en la capa más exterior las últimas.



De acuerdo al carácter asignado en el desarrollo temprano, cada neurona establece conexiones específicas. El mecanismo de desarrollo en este caso es característico del sistema nervioso, en el cual los axones y dendritas se extienden hacia sus dianas. El crecimiento de axones y dendritas está dirigido por su extremo, el cono de crecimiento, un agrandamiento irregular y filamentosos. El cono de crecimiento produce los movimientos orientativos que dirigen el extremo en la dirección correcta. Mediante el citoesqueleto se forman protusiones activas como filopodios y lamelipodios; estas protusiones son dirigidas por un entorno favorable o desfavorable, los cuales mantienen la dirección o desvían la protusión, respectivamente.

El cono de crecimiento está dirigido por señales del medio extracelular. Los distintos mecanismos pueden actuar en distintas fases del proceso. Muchos de estos mecanismos involucran moléculas de señalización, tanto de membrana (N-CAM, N-cadherinas) como solubles. Las moléculas de membrana requieren contacto entre las células y dependiendo el carácter de estas señales la adhesión favorece el crecimiento o redirige el axón. Los conos de crecimiento también migran en función de los componentes de la

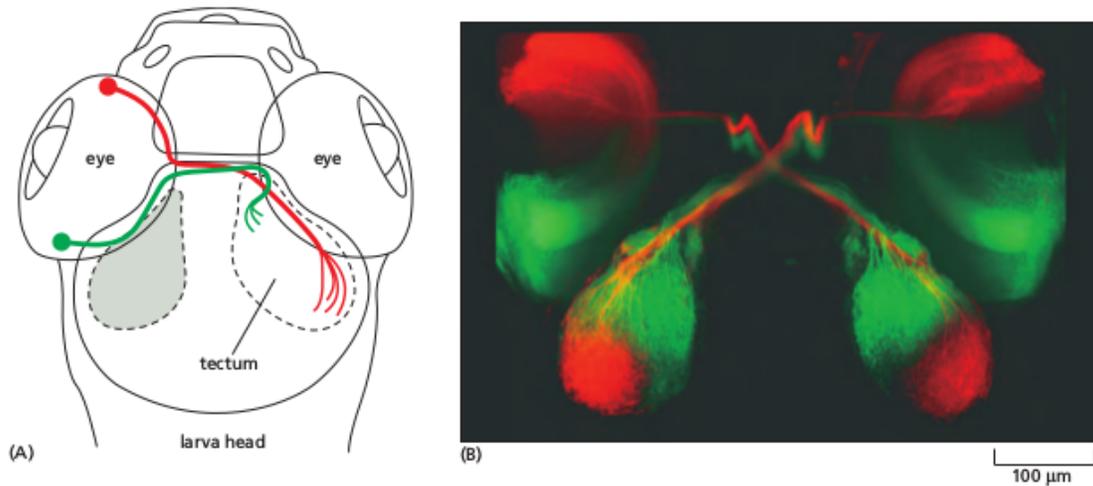
matriz; algunas moléculas matriciales como la laminina favorecen el crecimiento, mientras que otros como el proteoglicano condroitin sulfato desfavorecen el crecimiento. Estas moléculas guían los axones mediante señales de textura. Las moléculas de señalización tienen una función importante en este proceso. Factores quimiotácticos, secretados por células estratégicas, pueden actuar como atrayentes o repelentes del crecimiento axonal. La trayectoria de axones comisurales se dirige en gran parte mediante este mecanismo. Los axones comisurales se desarrollan en la médula espinal de organismos bilaterales; durante el desarrollo, un gran número de neuronas extiende su axón hacia la zona ventral y al encontrarse con la placa ventral redirigen el crecimiento en ángulo recto. A partir de esta desviación, el axón crece longitudinalmente hacia el cerebro, siempre en paralelo a la placa ventral. Al inicio del crecimiento axonal, un gradiente de la proteína señal **Netrina** dirige el axón hacia su fuente, las células de la placa ventral. Al encontrarse con la placa ventral, pierden la sensibilidad por las Netrinas y se convierten sensibles a **Slit**. Esta molécula quimiotáctica tiene el efecto opuesto a la Netrina, pues repele el crecimiento. Las neuronas emplean dianas intermedias, distintos referentes en vez de dirigirse inmediatamente a su destino; de esta manera, son capaces de guiarse hasta destinos lejanos en el organismo.



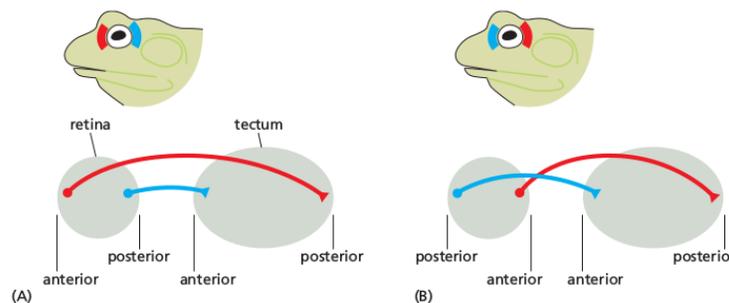
La formación de mapas neurales organizados depende de la especificidad neuronal

En muchos casos, neuronas similares tienen destinos muy distintos, pero la trayectoria de sus axones es común. Se organizan en haces que se dispersan al final de sus extensiones para contactar distintas regiones. Este patrón ocurre con gran precisión y de manera organizada, de manera que el patrón que se construye es el correcto - el mapa neural-. Las proyecciones del ojo al cerebro establecen este mismo patrón. Las células ganglionares de la retina son las responsables de transmitir la información de la retina al cerebro. En el ojo humano hay más de un millón de células ganglionares, de manera que cada una transmite la información de un área visual de la retina. Sus axones convergen en un solo haz, el nervio óptico. En la mayoría de los vertebrados el territorio terminal del

nervio óptico es el techo óptico o colículo superior, una extensión de células en el mesencéfalo. La posición de los somas en la retina determina las conexiones establecidas con las neuronas del techo óptico: células adyacentes en la retina conectan con células del techo óptico adyacentes. Este patrón tan organizado de proyecciones produce un mapa retinotópico del espacio visual en el techo óptico.



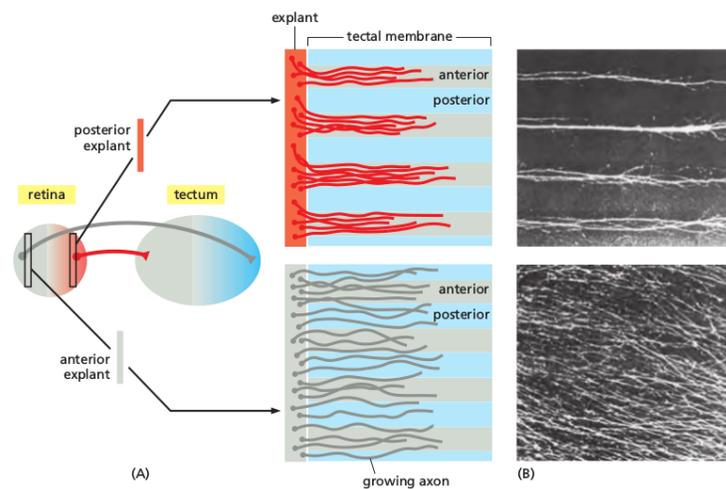
El mapa retinotópico está especialmente bien caracterizado. Un experimento famoso que reveló información relevante sobre este mapa. En ranas, si el nervio óptico es cortado es capaz de regenerarse; el axón retinal crece de nuevo hacia el techo óptico, restableciendo la visión. Sin embargo, si el ojo es invertido en el momento del corte del nervio, la visión se vuelve a establecer, pero de manera defectuosa: concretamente, el animal se comporta como si el mundo estuviera del revés. Esto ocurre porque las células retinales establecen conexiones en la región original del techo óptico, no la región verdadera. Aparentemente, las células retinales ganglionares tienen valor posicional; es decir, las CRG tienen propiedades bioquímicas que determinan su posición en la retina, seguramente establecido por los gradientes de morfógenos anteriormente. Se denomina especificidad neuronal a esta característica intrínseca que dirige los axones retinales a su destino en el techo óptico.



El destino de los axones retinales es determinado en gran parte por los marcadores posicionales de las células del techo óptico. Por lo tanto, el mapa neural depende de la correspondencia entre los dos sistemas de marcadores posicionales, uno en la retina y

otro en el techo óptico.

Para estudiar la especificidad neuronal, se emplean membranas de distintas regiones del techo óptico (anterior o posterior) y se cultivan en bandas alternas. Los axones retinales se regeneran dependiendo de su posición y en medio de cultivo (membrana anterior o posterior). Concretamente, axones de la retina posterior crecen en membranas del techo anterior pero se repelen en el techo posterior; axones de la retina anterior en cambio, no tienen preferencia por una de las membranas, por lo que su selectividad es menor. La diferencia entre las membranas anterior y posterior del techo no se trata de un factor atractor, sino de un factor repelente en el techo posterior: las células retinales posteriores son sensibles, mientras que las anteriores no.



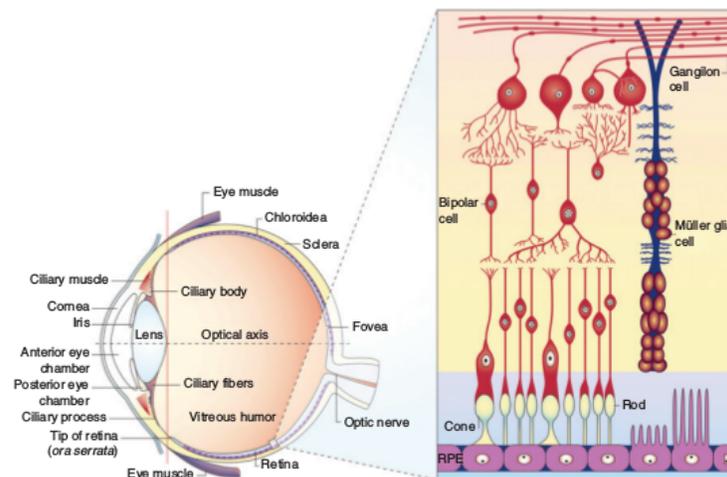
Formación del ojo

Durante la gastrulación, en la parte anterior de la placa neural se forma una región central que corresponde a un único ojo. Esta región está caracterizada por la presencia de factores de transcripción del ojo. En la formación del ojo, la región central se divide en dos, formando las vesículas ópticas. La división de la región del ojo ocurre junto con la formación de la línea media, mediada por la ruta de señalización de *Shhg*. Concretamente, *Shhg* inhibe *Pax6*, un factor de transcripción marcador del desarrollo óptico. Por lo tanto, la presencia de *Shhg* e inhibición de *Pax6* da lugar a la división de las dos regiones de los ojos. En caso de no inhibirse *Pax6* la formación del ojo ocurre en una única región, lo cual da lugar a un cílope.

Un acontecimiento importante en la formación del ojo es la formación de las placodas de lentes en la superficie del ectodermo. Las lentes se forman a partir de la región pre-pacodal en el ectodermo, una estructura bilateral determinada a la región placodal. La placoda de lentes es inducida por el contacto con la vesícula óptica subyacente. Morfológicamente, la placoda es un engrosamiento de la superficie del ectodermo y una

invaginación que da lugar a la vesícula óptica. En este proceso, *Pax6* es el gene regulación por excelencia. Para entender los distintos pasos en la formación de la placoda se debe considerar la regulación de *Pax6*. La expresión de *Pax6* inicialmente ocurre en toda la región prepacodal, y se inactiva más tarde en la mayoría de las regiones que no darán lugar a las lentes.

Aproximadamente en el día 47/48 días de gestación el tallo óptico establece conexión con el diencéfalo. Los axones de las células ganglionares de la capa interna de la retina se juntan en base del ojo y se elongan a lo largo del nervio óptico. Una vez, los axones se unen en el tallo óptico, crecen y forman el nervio que conectan con los centros visuales del cerebro. Durante el desarrollo embrionario, el número de axones en el nervio óptico es exacerbado, de manera que se asegura la conexión entre el ojo y el cerebro. Después del nacimiento, la redundancia de neuronas disminuye mediante la muerte celular o apoptosis. La selección de neuronas y sinapsis ocurre gracias a la actividad neuronal, de manera que aquellas sinapsis que se estimulan sobreviven.



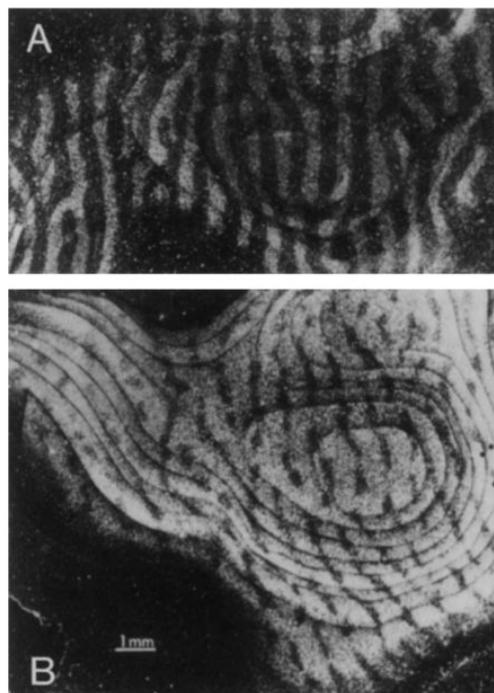
Plasticidad neuronal

En el sistema nervioso y a lo largo de la vida, las redes neuronales se ajustan dependiendo de las necesidades funcionales. Mediante la actividad neuronal, se eliminan o se refuerzan las sinapsis que determinan la anatomía de la red neural. Se denomina plasticidad neuronal a la capacidad de restablecer la estructura, función y comunicación en el cerebro. Los mecanismos subyacentes de la plasticidad neuronal se descubrieron por una serie de experimentos en el siglo XX, los cuales estudiaban el sistema visual en desarrollo de mamíferos jóvenes.

En los estadios finales de las proyecciones retinales al cerebro, la actividad neuronal y las sinapsis dependientes de la actividad son imprescindibles. En el sistema visual, las rutas eléctricas viajan desde la retina al cerebro; dos nervios ópticos se forman a partir

de los tallos de axones ganglionares, los cuales se entrecruzan en el quiasma óptico. Las proyecciones en mamíferos se pueden establecer en el lado opuesto del cerebro (contralaterales) o en el mismo lado (ipsilaterales). Una vez conectado con los dos núcleos laterales geniculados, la información recibida por cada ojo se mantiene diferenciada: las capas más posterior y anteriores reciben axones del ojo contralateral, mientras que capas intermedias reciben axones del ojo ipsilateral. El colículo superior conecta con neuronas del cortex visual, de manera que recibe información de ambos ojos; el resultado de esta compleja red de neuronas es la profundidad en la percepción visual.

Hubel y Wiesel demostraron que el desarrollo del sistema nervioso depende del grado de experiencia del individuo durante el periodo crítico. Es decir, que el desarrollo de las neuronas no está determinado totalmente genéticamente. La experiencia visual aparentemente refuerza o estabiliza las conexiones neuronales presentes en el nacimiento. Estas conclusiones se obtuvieron a partir de las experiencias de privación sensorial parcial, en el cual se cerraban los ojos de gatos recién nacidos por un largo periodo. Como consecuencia, las conexiones entre el colículo superior y el cortex visual se veía afectado, de manera que las conexiones del ojo estimulado estaban reforzadas. Cuando un ojo está cubierto y no recibe estimulación, las conexiones de este ojo son reemplazadas por el otro ojo; en cambio, cuando ambos ojos son estimulados, las conexiones se solapan de manera equivalente. En la segunda imagen se observan las regiones conectadas con el ojo privado (columnas oscuras) y el estimulado (columnas claras); cabe destacar que las bandas del ojo privado son más estrechas. La primera imagen muestra el patrón de conexiones de ambos ojos en condiciones normales.



En resumen, se obtuvieron dos conclusiones principales sobre la formación del patrón visual. Por un lado, las conexiones neurales involucradas en la visión del individuo están

presentes incluso antes de ver. Por otro lado, la experiencia juega un papel muy importante en la selección y modulación de las conexiones.