

Ontogénia de la Función Cerebral

Francisco Javier Ortiz Nesme

RESUMEN

En tanto el encéfalo no pueda realizar cuando menos una de sus funciones básicas, el sistema sólo tendrá el potencial del funcionamiento encefálico del organismo humano. La definición tentativa del inicio de la vida encefálica humana es idéntica al inicio del aspecto operacional de éste sistema crítico. El uso del término "vida cerebral", es difícil de definir; sin embargo debe considerarse en el contexto de su capacidad estructural y funcional en su totalidad. La neurogénesis recapitula la ontogénia cerebral de la misma manera que la ontogénesis recapitula la filogénesis. En este trabajo se revisan los aspectos neurogenéticos y la ontogénesis del Sistema Nervioso.

Palabras clave: Neurogénesis, ontogénia

SUMMARY

ONTOGENESIS OF CEREBRAL FUNCTION

Until the brain actually begins to realize at least some of its basic functions, the system has only the potential of becoming the functioning brain of the human organism. The tentative definition of the onset of brain life in man the becomes identical to the onset of the operational aspect of the critical aspect. When is the system operational as a brain ? The neurogenesis is a key point to understand the brain function. This paper reviews the ontogenesis and neurogenesis of the central nervous system.

Key words: Ontogenesis, Neurogenesis

Aunque la división básica del cerebro en prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo había sido apreciada desde el Siglo XVII por Malpighi, fue von Baer en 1828 quien reconoció cinco vesículas, subdividiendo el prosencéfalo en telencéfalo y diencéfalo y el rombencéfalo en metencéfalo y mielocéfalo. En 1864 Hensen reconoció que todo el tejido nervioso era de origen ectodérmico. Jacobson en 1970 apuntaba que "el entendimiento de la ontogénia neural cómo un todo integrado es esencial para cultivar un entendimiento de la interdependencia de las partes y el sutil balance de sus relaciones en espacio y tiempo".¹

El ectodermo neural comprende la cresta neural y las placas neurales, los que contribuyen a la formación del sistema nervioso periférico, mientras que el sistema nervioso central es derivado casi totalmente de la placa neural.

Las células nerviosas por si mismas no se dividen, sino que se originan de una población de células germinales indiferenciadas. A la célula común que se cree da origen a todos los tipos de neuronas, así como a las células macrogliales se le ha nombrado de diversas maneras: célula germinal, célula ependimal, célula ependimal primaria, etc., siendo referida más comúnmente como célula germinal neuroepitelial o bien célula ventricular.

En su evolución embrionaria, el sistema nervioso humano ofrece una recapitulación de los periodos iniciales de la historia filogenética del hombre. Las distintas especies de los vertebrados evolucionan en forma tan parecida que resulta difícil distinguir si se trata de los estadios iniciales de un embrión humano o de otro vertebrado.

El esbozo del sistema nervioso central humano, aparece en el embrión durante la tercera semana del desarrollo, debido a que el complejo cordomesodérmico libera evocadores. Estas son sustancias químicas que actúan como hormonas morfogenéticas, responsables de inducir al neuroectodermo, situado en el centro del ectodermo superficial y sobre el complejo cordomesodérmico para diferenciarse en la placa neural, flanqueada por dos bandas de neuroectodermo que darán origen a las crestas neurales.

La placa neural así inducida es un epitelio engrosado, constituido por células alargadas, con núcleos colocados a diferentes niveles y membranas muy delgadas, que hicieron pensar que se trataba de un epitelio multinucleado, sincicial, situación que se descartó con el uso del microscopio electrónico. Cuando la placa neural alcanza su máximo espesor empieza a invaginarse en sentido longitudinal y se desarrolla el primordio del surco neural, el cual se profundiza paulatinamente hasta que al principio de la cuarta semana, cuando el embrión tiene siete pares de somitas, sus bordes se fusionan para formar el tubo neural, a la altura del cuarto al sexto par de somitas. A partir de ese momento el cierre del tubo neural progresará en sentido cefálico y caudal.

En la etapa de diez pares de somitas, a nivel del cuarto par se localiza la parte cervical de la médula espinal, con lo que las dos terceras partes cefálicas del tubo neural darán origen a las vesículas cerebrales y el tercio caudal a la médula espinal. Las últimas partes del tubo neural que se cierran, neuroporos anterior y posterior, lo hacen en etapa de 20 a 25 somitas respectivamente, es decir que al concluir la cuarta semana termina el cierre del tubo neural.²

DESARROLLO DE LAS CAVIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Cómo ya se mencionó, desde su aparición, la región cefálica de la placa neural es más amplia y antes de que se cierre el tubo neural, por crecimiento diferencial de sus paredes, se forma el esbozo de las futuras vesículas cerebrales primitivas; el prosencéfalo, mesencéfalo y el rombencéfalo. En cambio la región caudal, que formará la médula espinal, es de menor amplitud y mantiene un ritmo de crecimiento similar en toda su longitud.

El ensanchamiento de las cavidades de las vesículas cerebrales primitivas, que aumentan treinta veces en el lapso de dos días, puede deberse principalmente a que en esta etapa

hay un aumento de la presión positiva, provocado por el líquido contenido en ellas. Este no puede circular hacia el tubo neural debido a que cuando se cerró el neuroporo anterior y antes de que se cierre el posterior, se forma una constricción entre el tubo neural y el rombencéfalo, la cual desaparece después de iniciada la ampliación rápida de las cavidades de las vesículas cerebrales.

Las cavidades primitivas del tubo neural así formadas son: una prosencefálica, una mesencefálica, una rombencefálica y una a nivel de la parte medular del tubo neural. La prosencefálica se subdividirá en una telencefálica y una diencefálica, y la del mesencéfalo es única. La del rombencéfalo forma una metencefálica, la mielencefálica y la de la región medular del tubo neural permanece indivisa. Más tarde, la cavidad telencefálica origina los ventrículos laterales y la parte rostral del III ventrículo, con la cual se comunica por medio de los agujeros interventriculares. La diencefálica forma la mayor parte del III ventrículo, la cavidad mesencefálica al reducirse constituye el acueducto cerebral, las del metencéfalo y el mielencéfalo en IV ventrículo y la de la parte medular del tubo neural el epéndimo.

FLEXIONES DEL TUBO NEURAL

Antes del cierre de los neuroporos (tercera semana), los esbozos de las tres vesículas cerebrales siguen un trayecto lineal como el de la médula espinal y pueden identificarse por la presencia de constricciones que las delimitan y por algunas características específicas, como el desarrollo de las vesículas ópticas, que son un par de evaginaciones de las paredes del prosencéfalo. El mesencéfalo es una vesícula dilatada y en el rombencéfalo se observa el adelgazamiento del techo y la presencia de una serie de elevaciones segmentarias, conocidas como neurómeras.²

Los mensajes químicos transmitidos selectiva y regionalmente del complejo cordomesodérmico al neuroectodermo de la placa neural, programan que el ritmo de multiplicación celular sea distinto en cada una, lo que determina que, durante la cuarta semana, se inicie la diferenciación de tres flexiones cerebrales. Las dos primeras, una localizada entre el rombencéfalo y la médula espinal y la otra a nivel del mesencéfalo, aparecen casi simultáneas. La tercera flexión, de concavidad dorsal, inicia su diferenciación en la quinta semana del desarrollo y marca los límites entre el metencéfalo y el mielencéfalo. Al mismo tiempo se acentúa la flexión cefálica, ayudando a reducir la extensión del encéfalo, que paulatinamente se modifica para adquirir una configuración externa similar a la adulta, la cual se alcanzará durante el cuarto mes fetal. La mayoría de los giros y surcos se diferencian durante el último trimestre de la gestación.

TELENCEFALO

El telencéfalo, tempranamente se puede distinguir del diencéfalo por presentar un crecimiento acelerado de sus paredes, excepto en la línea media dorsal que permanece en el fondo de la hoz del cerebro y el frente que constituye la lámina terminal. Las áreas de proliferación rápida forman las vesículas telencefálicas, como dilataciones laterales que dan origen a los hemisferios cerebrales al continuar expandiéndose, esto determina que el diencéfalo, el mesencéfalo y parte del metencéfalo queden cubiertos por los hemisferios cerebrales, que en sus paredes mediales se aplanan y delimitan la hoz cerebral constituida por tejido conectivo.³

Desde el punto de vista funcional el telencéfalo puede subdividirse en tres áreas:

1. Los núcleos del cuerpo estriado, parte importante de los ganglios basales.
2. El rinencéfalo (o parte telencefálica del sistema límbico, originalmente olfatorio), en el hombre es muy importante en las respuestas emocionales, los instintos y la regulación de funciones neuroendócrinas complejas.
3. El neopallio, la neocorteza o corteza no olfatoria que en la especie humana ha alcanzado su máximo desarrollo, sobre todo en los lóbulos frontales relacionados con la memoria y la interacción con todas las áreas corticales.

El neopallio se desarrolla a partir de la región supraestriada de las vesículas telencefálicas que, como ya se mencionó, crecen en todos sentidos, hasta situarse por arriba y a los lados del diencéfalo, del mesencéfalo y relacionarse con el metencéfalo.

El proceso de expansión de las vesículas telencefálicas se inicia en la quinta semana y prácticamente, éstas alcanzan su posición definitiva en el cuarto mes fetal. Sin embargo, desde el tercero en cada vesícula se forma una depresión lateral que marca el inicio del desarrollo de los lóbulos de la ínsula, los cuales al empezar a diferenciarse disminuyen su ritmo de crecimiento en relación con las áreas circundantes, que continúan proliferando con rapidez, se pliegan ocultándolos y sus bordes delimitan a los surcos laterales o cisura de Silvio. Las áreas corticales superpuestas a los lóbulos de la ínsula constituyen los opérculos frontales, parietales y temporales. Los frontales terminan su desarrollo hasta el noveno mes fetal, razón por la cual la articulación del lenguaje es tardía en comparación con la comprensión acústica del mismo.

En las paredes internas de los opérculos temporales se desarrollan las áreas de proyección auditiva, en las externas y posteriores de los primeros giros temporales. Cercanas a las auditivas, la corteza se diferencia en las áreas de Wernicke, responsables de la comprensión del lenguaje hablado. En los opérculos fronto-parietales se encuentran las áreas somatosensoriales del giro postcentral y las motoras de los giros precentrales en las cuales están representadas las

zonas de la vocalización. La corteza de los lóbulos de la ínsula, recibe proyecciones gustativas provenientes de los fascículos solitarios que hacen relevo en los núcleos ventrales del tálamo antes de llegar a las ínsulas y las zonas adyacentes.

En el quinto mes fetal hacen su aparición los surcos centrales o de Rolando que tienen significado tanto morfológico como funcional. En la corteza de los giros precentrales se localizan áreas para la regulación del control voluntario de las respuestas motoras de la cabeza, cuello, tronco y los miembros. En los giros postcentrales residen las sensoriales propioceptivas, del tacto, dolor y temperatura, es decir, la sensibilidad somatoestésica.

Los giros son las áreas corticales que continúan creciendo a un ritmo mayor que las que se sitúan en el fondo de los surcos, y por este medio aumentan considerablemente la superficie de la corteza cerebral sin incrementar su volumen. El proceso continúa y entre el quinto y sexto mes fetal se inicia la formación de los surcos parieto-occipitales, los calcarinos, en cuyos bordes se localizan las áreas de proyección visual. Del séptimo al noveno mes aparecen las temporales, frontales, parietales y occipitales, de tal manera que al nacimiento está integrado el patrón normal de surcos y giros.

Al mismo tiempo que estos se desarrollan, los estímulos morfogenéticos coordinan la diferenciación de las áreas de proyección y las de asociación. En el hombre el grado de desarrollo de las áreas de asociación es muy superior al de otros mamíferos muy inteligentes, como sería el delfín, el caballo o los grandes monos.

En el neopallio se diferencian las zonas ventriculares, subventriculares, intermedia y la placa cortical, esta última formada por los neuroblastos que son guiados por la glía radiada hasta que alcanzan su posición definitiva.

Cada una de las células neuroepiteliales al llegar a la parte externa de la placa cortical, que está en contacto con la zona subpial o futura capa molecular, pierden sus prolongaciones citoplasmáticas y se transforman en neuroblastos apolares. Algunos de ellos al empezar a desarrollar su dendrita apical orientada hacia la capa molecular, desplazan sus somas en el interior de la placa cortical, y a la vez que se reubican forman las dendritas basales y los axones. Estos últimos crecen hasta alcanzar la zona subventricular o se conectan a neuroblastos intracorticales, y otros penetran en la capa molecular y sus prolongaciones son paralelas a la superficie externa.

A medida que el número de axones aumenta, la zona situada entre la cortical y la subventricular se hace más amplia y se transforma en la capa intermedia o sustancia blanca, la cual adquiere su aspecto definitivo cuando las fibras se mielinizan a partir del sexto mes fetal. Entre las

fibras quedan algunos cordones celulares que pueden observarse al nacimiento.

Estudios con timidina tritiada muestran que la placa cortical o corteza primitiva, se integra por la migración de tres "oleadas" de células neuroepiteliales. Durante el cuarto mes fetal, la primera formará la capa neuroblástica interna, muy poblada, la segunda una de menor densidad, superficial a la anterior y la tercera origina la capa neuroblástica externa que se pone en contacto con la capa subpial y es tan poblada como la interna. Al sexto mes, la neuroblástica interna se subdivide en las capas V y VI, la menos densa origina la IV mientras que la externa se conserva como tal y la capa I o marginal se enriquece con las dendritas de las células piramidales. Finalmente en el séptimo mes fetal la externa se separa en las capas II y III quedando integradas las seis capas de la corteza.⁴

En el desarrollo de la corteza cerebral del hombre se han propuesto cinco etapas:

I. En ella se forma la placa cortical entre las siete y diez semanas de edad, con células postmitóticas ventriculares que migran para formar una nueva acumulación de células en la unión de las zonas marginal e intermedia.

II. La placa neocortical aumenta su grosor y se hace más compacta, enmarcándose con las fibras de la zona intermedia. En la semana 11 las células han migrado y la zona intermedia adquiere más axones provenientes en su mayoría del tálamo.

III. La placa se divide en láminas entre las semanas 11 a la 13, las células se distribuyen de manera heterogénea mostrando distintos grados de madurez.

IV. Desde las semanas 13 a la 15 la zona ventricular se adelgaza, ampliándose y haciéndose homogénea la zona intermedia. Durante esta etapa muchas células llegan a la capa superficial.

V. De maduración cortical, se ubica en la semana 16, período en el que ocurren numerosos eventos en el desarrollo. La descripción de esta etapa es un poco arbitraria, ya que mientras que algunas neuronas continúan migrando hasta el quinto mes de la gestación, otras proliferan todavía en la zona ventricular (cada vez más reducida), produciendo neuronas medianas y pequeñas así como un gran número de elementos gliales. Muchas neuronas jóvenes aun persisten durante el último trimestre de la gestación hasta después del primer año de vida, otras penetran a la capa IV y se diferencian en neuronas estrelladas.

El mecanismo por el cual las neuronas de diversas capas corticales tienen diferentes propiedades aun no se ha esclarecido. La identidad y función de una neurona podría estar definida por el día de su "nacimiento" (definido como

el día gestacional en que se diferenció la neurona de sus precursores). Alternativamente los factores ambientales también tienen un papel que podría ser incluso más importante. Estudios experimentales han demostrado que en el ratón el día de nacimiento neuronal es importante para definir las propiedades y proyecciones eventuales de dicha neurona en la corteza cerebral.⁵

MIGRACION NEURONAL

El crecimiento de los axones hacia sus blancos depende de las guías proporcionadas por las células y la matriz extracelular con la cual los conos en crecimiento toman contacto. La demostración de que los conos de crecimiento neuronal reconocen guías específicas han refutado las propuestas iniciales de que el crecimiento axonal era al azar y han apoyado la teoría propuesta por Sperry en 1963 de la quimioafinidad. A través de estudios *in vitro* se han aislado diversas moléculas que median la adhesión y reconocimiento neuronal, caracterizándose como glicoproteínas llamadas caderinas, integrinas y algunas inmunoglobulinas. La más importante de las proteínas de este grupo es la denominada Molécula de adhesión de células neuronales (MACN), que se expresa en casi todas las neuronas durante la inducción neuronal. Esta molécula se ha postulado que ejerce su acción de adhesión a través de un mecanismo homofílico, es decir que la molécula de MACN se une a su contraparte en otra célula nerviosa.

La acción de unión de las caderinas es dependiente de la presencia de Ca^{++} extracelular. Se piensa que los iones de Ca^{++} estabilizan las caderinas. Estas moléculas al parecer tienen un papel importante en la adhesión neuronal. La mayoría de las neuronas expresan ambas glicoproteínas: MACN la cual es mediadora de adhesión celular independiente de Ca^{++} y N-caderina que es la molécula de adhesión celular predominante dependiente de Ca^{++} .⁶

El tercer grupo de moléculas relacionadas con la adhesión y migración celular son las integrinas, las que intervienen en la adhesión neuronal a la matriz extracelular. Estas proteínas tienen dos subunidades llamadas α y β . La combinación particular de subunidades define que tipo de proteínas extracelulares y de la matriz serán reconocidas por cada integrina. Además de lo mencionado se ha establecido que el quimiotropismo y la inhibición por contacto son otros mecanismos de guía neuronal.

A pesar de estos avances, aún hay fallas en el entendimiento de los mecanismos por los cuales los conos de crecimiento interactúan con su ambiente. La existencia de una variedad de mecanismos de guía neuronal de cualquier forma no previene de errores de navegación neuronal y adicionalmente a esto existen mecanismos para eliminar axones que se proyectan a blancos inapropiados.⁷

FORMACION DE LA SINAPSIS

No importa que tan eficiente sea el proceso de control de la diferenciación neuronal y la guía axonal, el sistema nervioso no puede funcionar efectivamente a menos que la unión sináptica se forme adecuadamente. Para que esta formación se realice adecuadamente deben llevarse a cabo varios eventos clave. En primer lugar el axón de la neurona en desarrollo debe hacer contacto con una célula blanco, ya sea otra neurona, una célula muscular o una célula glandular; posteriormente el contacto inicial debe estabilizarse. Esta estabilización involucra la formación de estructuras especializadas que permitan la liberación del neurotransmisor y su recepción adecuada en la célula blanco.⁸ En la actualidad existe evidencia de que las células blanco producen factores neurotróficos que mantienen a la neurona presináptica hasta que se forman estructuras sinápticas funcionales. Se han identificado varios de estos factores entre los que se encuentran el Factor de Crecimiento Neural, el Factor

Neurotrópico derivado del Cerebro, la neurotropina 3 y el Factor Neurotrópico Ciliar, cada uno de los cuales determina la supervivencia de cierto tipo neuronal.⁹

La formación del contacto sináptico involucra una compleja serie de interacciones entre la terminal nerviosa y su célula blanco. En muchos casos la terminal presináptica tiene un palpe crítico en la organización de la membrana postsináptica para asegurar que la transmisión sináptica funcione eficientemente. Por ejemplo, la terminal presináptica regula el número y distribución de los receptores y a su vez la terminal postsináptica regula la diferenciación de la terminal presináptica.

En resumen, la formación del Sistema Nervioso Central involucra una gran cantidad de eventos, los cuales se interrelacionan entre si de tal forma que la conjunción de todos ellos es tal que lleva a la formación de un organismo con capacidad funcional desde etapas muy tempranas del desarrollo.

REFERENCIAS

- 1.-O'Rahilly R, Gardner E. The developmental anatomy and histology of the human central nervous system. In: **Vinken PJ, Bruyn GW.** (eds) Handbook of Clinical Neurology, Vol 30. Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam. 1977 pp 15-40
- 2.-Blaw ME, Woody RC. Teratology of the Central Nervous System. In: **Rosenberg W (ed)** The Clinical Neurosciences. Vol. 1 (Neurology). Churchill Livingstone. New York. 1983, I:1-32.
- 3.-Van der Vlugt H. Aspects of Normal and Abnormal Neuropsychological Development. In: **Gazzaniga MS (ed)** Handbook of Behavioral Neurobiology. Vol 2 (Neuropsychology). Plenum Press, New York, 1981. pp 99-117.
- 4.-Marín-Padilla M. Three-dimensional structural organization of layer I of the human cerebral cortex: A golgi study. *J Comp Neurol* 1990; 299:89-105.
- 5.-Jessell TM, Schacher S. Control of Cell Identity. In: **Kandel E, Schwartz J, Jessell TM** (eds) Principles of Neural Science. 3rd. ed. Cap. 57, Elsevier. New York. 1991, pp 887-907.
- 6.-Jessell TM. Cell Migration and Axon Guidance. In: **Kandel E, Schwartz J, Jessell TM.** (eds) Principles of Neural Science. 3rd. ed. Cap 58, Elsevier. New York. 1991, pp 908-928.
- 7.-Austin CP, Cepko CL. Cellular migration patterns in the developing mouse cerebral cortex. *Development* 1990; 110:713-732.
- 8.-Jessell TM. Neuronal Survival and Synaps Formation. In: **Kandel E, Schwartz J, Jessell TM.** (eds) Principles of Neural Science. 3rd. ed. Cap. 59, Elsevier. New York. 1991, pp 929-944.
- 9.-Eccles JC. Developing concepts of the synapses. *J Neurosci* 1990; 10:3769-3781.