



Check for updates

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Neurogénesis ótica

**Alfredo Nuñez-Castruita y Norberto López-Serna**

Departamento de Embriología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., México

## Resumen

*La neurogénesis ótica se produce a través de una larga serie de procesos de inducción y especificación celular que progresivamente transforman un grupo de células progenitoras indiferenciadas en neuronas vestibulares y auditivas funcionales. Cada etapa del desarrollo neuronal es guiada de manera precisa por un conjunto de genes, factores de crecimiento y vías de señales moleculares, cuya expresión modela progresivamente el fenotipo celular individual, a la vez que construye la vía auditiva. En la presente revisión hemos seleccionado los momentos clave del desarrollo neural del oído interno, desde los eventos que suceden antes de la formación de la placoda ótica hasta el desarrollo de las sinapsis que comunican las neuronas del ganglio cocleovestibular (GCV) con las células ciliadas (CC) del epitelio sensorial. En este viaje se describen los mecanismos moleculares más conocidos hasta ahora. El estudio de la neurogénesis ótica brinda la posibilidad de entender enfermedades congénitas y adquiridas que se traducen en hipoacusia, uno de los déficits neurales más comunes en el ser humano.*

**Palabras clave:** Desarrollo del oído. Neuronas óticas. Ganglio cocleovestibular.

## Otic Neurogenesis

## Abstract

*Otic neurogenesis develops through a long series of cellular induction and specification events that progressively transform a set of undifferentiated progenitor cells into functional vestibular and auditory neurons. Every specific stage of development is precisely guided by the expression of a set of genes, growth factors, and molecular pathways, which shapes the individual cellular phenotype and assemble the entire auditory pathway. In this review, we have selected the key moments of neural development in the inner ear; from the mechanisms underlying the formation of otic placode, to the development of synaptic connections between the cochleovestibular ganglion neurons and the sensory hair cells. On this journey, we focus on describing the best known molecular mechanisms underlying the development of otic neurons. The study of otic neurogenesis offers the possibility of understanding congenital and acquired pathologies that result in hearing loss, one of the most common neural deficits in humans.*

**Key words:** Ear development. Otic neurons. Cochleovestibular ganglion.

## Correspondencia:

Alfredo Núñez-Castruita

Av. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre

Pequeño, s/n

Col. Miras Centro

C.P. 64460. Monterrey, N.L., México

E-mail: alfredo.nunezcs@uanl.edu.m

1665-5044/© 2018. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 27/04/2018

Fecha de aceptación: 29/07/2018

DOI: 10.24875/RMN.M18000008

Disponible en internet: 13-11-2018

Rev Mex Neuroci. 2018;19(5):54-63

[www.revmexneuroci.com](http://www.revmexneuroci.com)

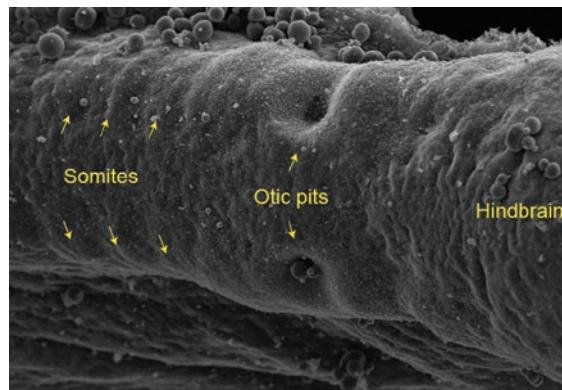
## Introducción

La Organización Mundial de la Salud estima que 466 millones de personas en todo el mundo tienen una pérdida auditiva discapacitante, y 34 millones de ellas son niños<sup>1</sup>. Hay muchas causas diferentes de pérdida de audición; sin embargo, en la mayoría de los casos el sustrato patológico es un daño irreversible al tejido neuromotorial de la cóclea. Aunque la prevalencia y el impacto de la pérdida auditiva son altos, las únicas terapias disponibles actualmente se limitan al uso de aparatos auditivos o a la colocación quirúrgica de un implante coclear. En los últimos años, se ha producido una expansión significativa en el conocimiento de los mecanismos moleculares que gobiernan el desarrollo del oído interno, y actualmente los científicos auditivos coinciden en que las terapias biológicas para el oído interno sí son posibles y pueden estar disponibles en las próximas décadas. Estas terapias potenciales han despertado un interés creciente en los pacientes, científicos, clínicos y la propia industria, y destacan lo importante que resulta que los médicos actualicen sus conocimientos sobre este tema<sup>2</sup>.

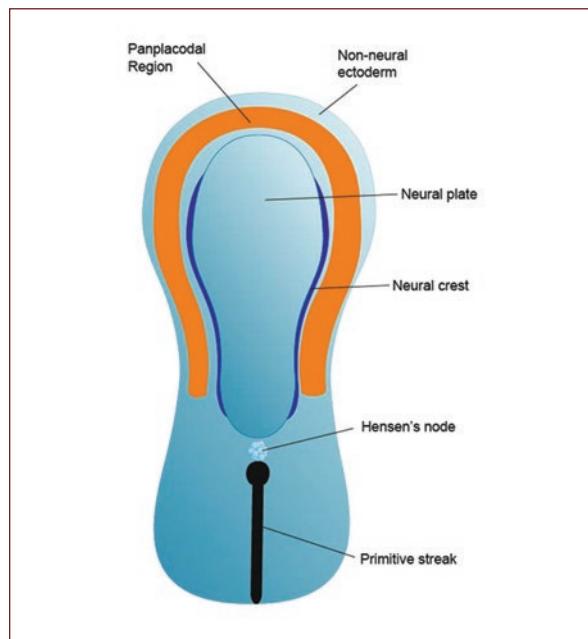
El oído interno maduro contiene seis regiones neuromotoriales: las tres crestas en la base de cada canal semicircular, las máculas del utrículo y el sáculo, y el epitelio auditivo de la cóclea. La unidad funcional en estas regiones consta de tres elementos: CC, células de soporte (CS) y neuronas aferentes primarias que conectan las CC con las neuronas en el tronco cerebral<sup>3</sup>. Aunque presentan una gran complejidad, todas las regiones neuromotoriales surgen de un único tejido: las células multipotentes que forman la placoda ótica. En esta revisión resumimos los elementos clave que conducen a la formación de las neuronas óticas.

## Placoda ótica

La evidencia morfológica más temprana del desarrollo del oído interno es la formación de las placodas óticas, un par de engrosamientos del ectodermo ubicados a cada lado de la cabeza del embrión adyacente al rombencéfalo y rostral al primer par de somitas (Fig. 1)<sup>4</sup>. En embriones humanos, los placodios óticos son visibles al comienzo de la cuarta semana de desarrollo; sin embargo, los eventos que llevan a su formación se inician antes. Las células progenitoras que dan lugar a los placodios óticos derivan de una región del ectodermo no neural –denominada región panplacodal (RPP)– que rodea la placa neural anterior y contiene los precursores de todos los placodios craneales (Fig. 2)<sup>5</sup>. Los estudios realizados en peces, anfibios y



**Figura 1.** Micrografía electrónica de barrido que muestra la invaginación de los placodios óticos en un embrión de pollo.



**Figura 2.** Dibujo esquemático de una etapa de la gástrula embrionaria. Antes de la formación de los primeros pares de somitas, la RPP se induce en el borde de la placa neural anterior.

pollos han demostrado que los placodios óticos se definen a partir de la RPP mediante una serie de procesos de inducción en respuesta a las interacciones de los tejidos adyacentes. Estas interacciones se inician por la señalización del factor de crecimiento de fibroblastos (FCF) del mesodermo craneal y del rombencéfalo; posteriormente, tanto la familia Wnt/Wingless como la vía de señalización Notch trabajan sinergicamente para estabilizar la identidad ótica<sup>5</sup>.

Estas señales actúan juntas para activar un conjunto de genes necesarios para especificar el destino ótico, entre los que destacan *Pax2/8*, *Dlx5*, *Gbx2*, *Sox3*, *Gata3*, *Eya1* y *Six1*, que se denominan colectivamente genes óticos<sup>4</sup>. Una vez establecida y morfológicamente distinta, cada placoda ótica comienza a invaginar para formar una fosa ótica. Poco después de su formación, las fosas óticas se profundizan y sus bordes se acercan hasta que finalmente se fusionan para establecer un quiste cerrado rodeado por el mesénquima de la cabeza<sup>6</sup>.

## Especificación del dominio neurosensorial competente

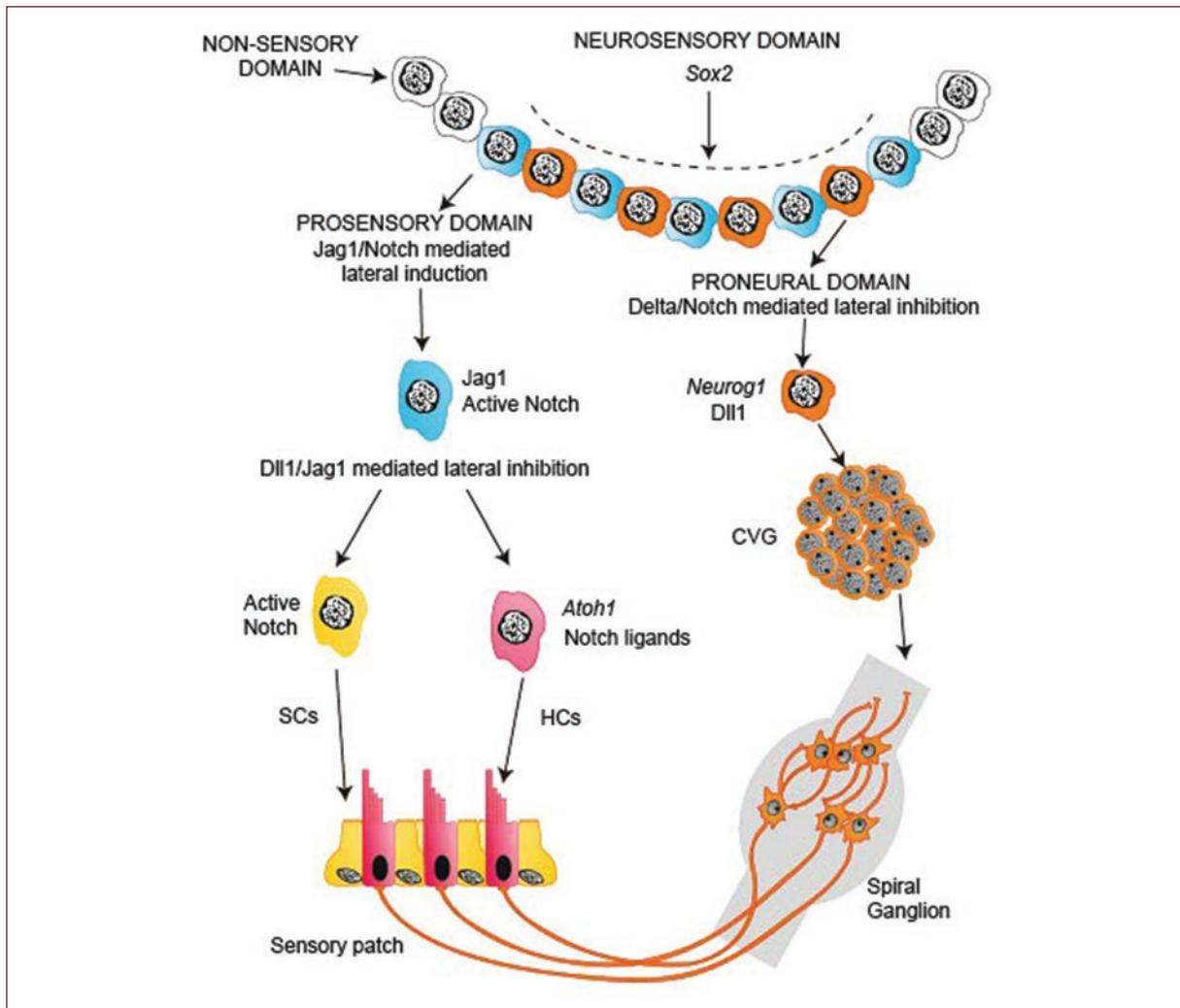
El desarrollo neurosensorial del oído interno comienza cuando la placoda ótica/fosa ótica se modela en dos dominios separados: el dominio neurosensorial (DNS) –formado por un subconjunto de células progenitoras que han adquirido un compromiso para generar neuronas y células sensoriales– y el dominio no sensorial –origen de todos los diferentes epitelios no sensoriales que recubren las paredes del laberinto membranoso–<sup>7</sup>. Inicialmente, el DNS tiene una amplia representación en la fosa ótica naciente; sin embargo, después de su desarrollo posterior este dominio se restringe a la mitad anterior del otocisto. Los estudios del oído interno en pollos y ratones indican que el establecimiento del DNS implica la expresión de *Sox2* y *Sox3*, miembros de la familia de los factores de transcripción de la caja high mobility group (HMG-box)<sup>8</sup>. El proceso parece iniciarse por la señalización del FCF, que promueve la expresión de *Sox3* en el epitelio ótico y, posteriormente, tanto FCF como *Sox3* son responsables de inducir *Sox2*<sup>7,9</sup>. Durante una breve ventana de tiempo, la expresión de ambas proteínas *Sox* se traslapan. Se cree que las proteínas cooperan durante este traslape para iniciar la neurogénesis ótica<sup>8</sup>. Posteriormente *Sox3* se desregula, pero la expresión de *Sox2* se mantiene en los precursores sensoriales durante las siguientes etapas de desarrollo<sup>7,10</sup>. La evidencia disponible sugiere que *Sox2* es crucial para el establecimiento del compromiso neurosensorial porque es necesario y suficiente para el inicio del desarrollo de las neuronas y CC en el oído interno; sin embargo, el mecanismo por el cual *Sox2* ejerce su función es todavía objeto de estudio. En general, *Sox2* participa en el desarrollo del sistema nervioso central y periférico mediante el control de la proliferación y el mantenimiento de un grupo de progenitores multipotentes, garantizando así la disponibilidad de precursores<sup>11</sup>. Además, la expresión de *Sox2* confiere

competencia neuronal y es importante para la diferenciación de subconjuntos de neuronas a través de la activación directa de otros genes<sup>12</sup>. Varios estudios en embriones de pollo y ratón han demostrado que *Sox2* es capaz de inducir la activación de Neurogenina 1 (*Neurog1*) y el homólogo del gen Atonal 1 (*Atoh1*), que están estrechamente relacionados con la especificación de las neuronas de los GCV y las CC, respectivamente<sup>13,14</sup>. Las células en el DNS también expresan otros genes importantes como *Eya1*, *Six1* y *Notch*, que interactúan con *Sox2* durante el desarrollo ótico temprano<sup>13,15</sup>. Y a la inversa, las células en el dominio no sensorial expresan un conjunto diferente de genes, que incluye los factores de transcripción *Tbx1* y *Lmx1*, que desempeñan funciones importantes en la definición y el refinamiento de la extensión del DNS<sup>16</sup>.

## Regulación del destino celular dentro del dominio neurosensorial

A partir del DNS se desarrollarán secuencialmente dos poblaciones de células progenitoras: los neuroblastos que dan origen a las neuronas GCV, seguidas de precursores de las CC y CS (Fig. 3). El primer paso en la regulación del destino celular es la especificación del destino neuronal mediante la expresión de genes proneurales como *Neurog1*, *NeuroD* y *NeuroM*<sup>17</sup>. Aunque el proceso no se comprende aún del todo, la actual evidencia sugiere que la vía de señalización Notch juega un papel clave<sup>18</sup>. La vía Notch es un sistema de señalización fundamental que media la comunicación entre las células contiguas (señalización yuxtacrina) durante el desarrollo de la mayoría de los órganos y tejidos. En el oído interno, Notch se usa de manera iterativa para determinar el destino de los tipos de células clave<sup>18</sup>. Los estudios en ratones y pollos sugieren que la especificación de los precursores proneurales se establece a través de la señalización de Notch mediante un proceso llamado inhibición lateral. A través de la inhibición lateral, una célula que se diferencia a lo largo de un cierto camino puede impedir que sus vecinas adopten el mismo destino celular, creando así un patrón alternativo de destinos celulares<sup>18</sup>.

El modelo general establece que algunas células comienzan a expresar *Neurog1* en la región positiva para el otocisto *Sox2* (es decir, el DNS). Posteriormente, estas células se seleccionan mediante inhibición lateral mediada por Delta/Notch y se inducen para expresar niveles más altos de *Neurog1* y *Dll1*, que son suficientes para iniciar el programa neurogénico (Fig. 3)<sup>19</sup>. Así, la colaboración entre *Sox2* y Notch



**Figura 3.** Regulación del destino celular durante el desarrollo del oído interno.

define la formación de dos linajes separados del DNS: los dominios proneural y prosensorial. En este punto, aunque el dominio proneural no parece fenotípicamente diferente de su estado no comprometido, su destino en el desarrollo se ha restringido. Y a la inversa, las células circundantes mantienen su estado de células progenitoras y forman el dominio prosensorial, que a su vez será el origen tanto de las CC como de las CS (Fig. 3)<sup>19</sup>.

### Dominio proneural: neurogénesis ótica

#### Especificación de los neuroblastos óticos

La producción de las neuronas que forman el GCV es un proceso que comienza dentro del dominio proneural y continúa con la formación del epitelio sensorial. Es un

proceso secuencial que se puede separar en diferentes estados celulares, cada uno de los cuales se caracteriza por la expresión transitoria de diferentes marcadores moleculares (Tabla 1)<sup>20</sup>. Como se mencionó anteriormente, el dominio proneural está formado por células específicas para desarrollarse como neuronas por la expresión de *Neurog1*<sup>21</sup>. En esta etapa, las células permanecen dentro del epitelio del otocisto y son precursores no diferenciados; posteriormente, estos precursores comienzan a expresar un conjunto de genes responsables de la supervivencia y diferenciación de las neuronas (denominados genes proneurales). Así se establece una nueva etapa de desarrollo: el neuroblasto epitelial. Los principales genes proneurales en el oído son *Neurog1*, *NeuroD* y *NeuroM*<sup>17</sup>. Todos estos genes son miembros de la familia básica de factores de transcripción hélice-bucle-hélice (bHLH). *Neurog1* es el

**Tabla 1.** Moléculas expresadas durante la neurogénesis ótica

Estado celular	Moléculas	Función
Progenitoras multipotentes	<i>Sox2</i>	Competencia neural
Neuroblastos epiteliales	<i>Neurog1</i>	Especificación del destino neural
	<i>NeuroD, NeuroM, Nhlh1/2</i> IGF-I, ISL1 Gata3	Diferenciación y supervivencia Supervivencia Especificación de las neuronas auditivas
	<i>NeuroD, IGF-I, ISL1, POU4F1/2, Gata3</i>	Diferenciación y supervivencia
Neuronas inmaduras	MCP-1, Netrin1, Eph/Ephrin, Slits/Robos, Semaforinas/Nrps/Plexinas, FNDC/Ntrk2, NT-3/ Ntrk3, Gata3	Excrecencia de neuritas y búsqueda de ruta
Neuronas bipolares	FNDC/Ntrk2, NT-3/Ntrk3, hormona tiroidea, Mafb, Gata3	Sinaptogénesis y refinamiento

primer gen bHLH regulado al alza; se considera el gen maestro para la especificación neuronal porque su expresión es necesaria y suficiente para especificar el destino neuronal, e inicia la producción de neuronas tanto auditivas como vestibulares<sup>17,21</sup>. Los estudios en el desarrollo del oído interno en pollos y ratones han proporcionado evidencia de que *Sox2* puede activar su transcripción, posiblemente al unirse a un elemento regulador dentro de *Neurog1*<sup>21,22</sup>. A su vez, *Neurog1* activa los genes *NeuroD* y *Nhlh1/2*, que interactúan entre sí dentro de las células precursoras para regular la diferenciación neuronal<sup>17</sup>. Además de los genes bHLH, los neuroblastos epiteliales comienzan a expresar el factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) y los factores de transcripción proteína 3 de unión a dominios con nucleótidos GATA (GATA3) y proteína potenciadora del gen de la insulina (ISL1) (Tabla 1)<sup>23-25</sup>.

### Diferenciación de los neuroblastos óticos

Una vez especificados, los neuroblastos epiteliales se someten a una transición epitelial-a-mesenquimal, se deslaminan del epitelio ótico y migran a una corta distancia del otocisto antes de agregarse para formar el GCV naciente<sup>11,20,26</sup>. En esta etapa, las células se consideran neuroblastos ganglionares y se caracterizan por una serie de divisiones celulares al tiempo que mantienen su estado indiferenciado, lo que da como resultado una población celular amplificada. Los neuroblastos ganglionares mantienen la expresión de *NeuroD*, IGF-I e ISL1, seguido de la expresión de factor de transcripción 1 y 2, clase 4, con dominio POU (POU4F1/2); se ha demostrado que todos estos factores están involucrados en la supervivencia de los

neuroblastos al protegerlos de sufrir apoptosis<sup>23,24</sup>. Los neuroblastos ganglionares alcanzan el estado posmitótico al final del último ciclo de división celular; posteriormente, disminuyen la expresión de la mayoría de los genes mencionados y comienzan a expresar los genes que codifican los receptores de neurotrofinas, y por lo tanto se vuelven dependientes de las neurotrofinas para la supervivencia<sup>24</sup>. Esta serie de eventos define un nuevo estado celular: las neuronas inmaduras (Tabla 1)<sup>20</sup>.

A medida que el desarrollo avanza, las neuronas GCV se segregan para crear el ganglio vestibular dorsal y el ganglio espiral ventral<sup>11</sup>. Ambas clases de neuronas son anatómica y fisiológicamente distintas, y la evidencia actual sugiere que sus precursores se originan en distintas regiones del DNS siguiendo una secuencia temporal y espacial<sup>11,27</sup>. Las neuronas vestibulares que se dirigen a las crestas se especifican primero en la región más anterior y lateral de la placoda ótica, seguidas de las neuronas maculares, que se especifican más medialmente, y las neuronas cocleares de la región más posterior y medial de la placoda ótica<sup>27</sup>. Aunque se han identificado algunas diferencias en la expresión génica (p. ej., GATA3 se expresa en neuronas ganglionares auditivas pero no vestibulares), los mecanismos de señalización que gobiernan la especificación de neuronas de audición versus neuronas vestibulares aún no se conocen muy bien<sup>11,25</sup>.

### Inervación periférica de epitelios sensoriales

El siguiente paso en la neurogénesis ótica es la maduración morfológica de las neuronas. Este paso implica

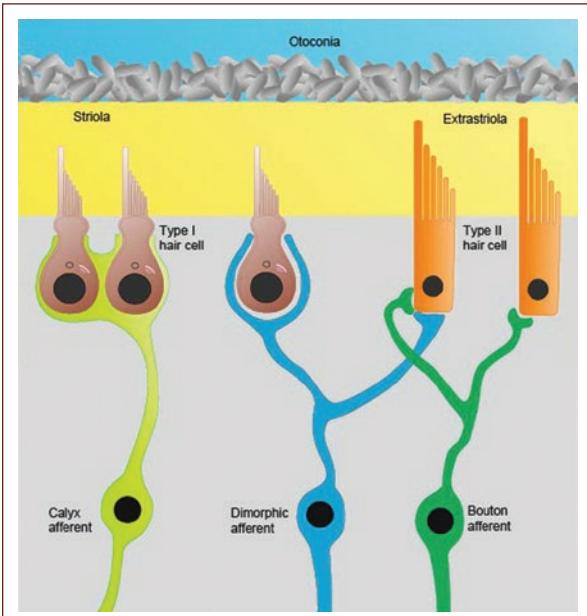
la adquisición del fenotipo bipolar, con un proceso central que se extiende hacia el nervio vestibulococlear y una neurita periférica que se expande hacia los epitelios cocleares y vestibulares en desarrollo<sup>11</sup>. Este proceso es muy diferente entre las neuronas auditivas y vestibulares.

### NEURONAS VESTIBULARES

El epitelio sensorial de las crestas y las máculas contiene tres tipos morfológicamente distintos de aferentes: aferentes del cáliz que inervan las CC de tipo I, *boutons* aferentes que inervan las CC de tipo II y aferentes dimórficos que inervan ambos tipos de CC (Fig. 4)<sup>28</sup>. Cada clase de neurona tiene una distribución específica: las fibras dimórficas se encuentran a lo largo de las máculas, los aferentes del cáliz están confinados a la estriola y las fibras de *bouton* están confinadas a la región extraestriolar<sup>29</sup>. Además, las neuronas aferentes en las máculas muestran otro nivel de distribución determinado por la orientación polarizada de sus CC<sup>30</sup>. Las máculas se dividen por la línea de inversión de polaridad (LIP), que separa las CC en dos grupos, cada uno con orientaciones de haz esteociliar opuestas. Las neuronas aferentes vestibulares sólo se ponen en contacto con las CC ubicadas a un lado del LIP<sup>30</sup>. De manera similar, las crestas tienen zonas centrales y periféricas separadas por un área de transición llamada zona intermedia. Cada zona da lugar a diferentes corrientes de fibras nerviosas aferentes<sup>29</sup>. No se ha determinado aún cómo se establece esta organización altamente estructurada ni cuáles son los mecanismos genéticos que conducen a la diferenciación de cada clase de neuronas vestibulares.

### NEURONAS AUDITIVAS

Se ha prestado mucha más atención a diferentes aspectos del desarrollo neuronal y a la inervación del órgano de Corti. La cóclea de los mamíferos desarrolla una inervación aferente dual. Las CC internas están inervadas exclusivamente por neuronas de tipo I, que constituyen aproximadamente el 90-95% del total de las neuronas del ganglio espiral (NGE), y las CC internas individuales están conectadas por múltiples neuronas de tipo I. Las CC internas constituyen los principales codificadores de la señal auditiva<sup>31</sup>. Y a la inversa, las CC externas comparten una inervación en *passant* (a lo largo del axón) con neuronas de tipo II, que constituyen aproximadamente el 5-10% de las NGE (Fig. 5)<sup>31,32</sup>. Las sinapsis que conectan las CC



**Figura 4.** Representación esquemática de diferentes tipos de fibras aferentes que inervan las máculas.

internas y las NGE pertenecen a las sinapsis en cinta especializadas en la transmisión de señales de manera rápida y con alta precisión temporal<sup>33</sup>. Las sinapsis en cinta tienen una morfología particular caracterizada por la presencia de una prominente estructura de cinta presináptica en las CC internas, y se complementa con una densidad postsináptica inusualmente grande y cóncava en las terminales aferentes de las NGE<sup>34</sup>.

La inervación de CC cocleares comienza cuando las NGE extienden una única neurita periférica que navega a través de una variedad de tipos de células, incluyendo el mesenquima, células de Schwann y células del órgano de Kolliker (una población transitoria de células epiteliales multipotentes)<sup>11,26</sup>. A medida que las NGE atraviesan la lámina espiral naciente, los procesos de múltiples neuronas se agrupan para formar haces radiales que se distribuyen ortogonalmente al eje longitudinal de la cóclea (Fig. 6). A medida que cada grupo se acerca al epitelio sensorial, se dispersa en fascículos más pequeños que se proyectan hacia las CC individuales<sup>26</sup>. Dentro del epitelio sensorial, las neuronas de tipo I dejan de crecer y entran en contacto con una sola CC interna, mientras que las neuronas de tipo II continúan creciendo y en contacto con múltiples CC externas. Durante este proceso, las NGE adquieren diferentes posiciones longitudinales, desde la base hasta el ápice, que corresponden a la organización tonotópica de la cóclea<sup>11</sup>.

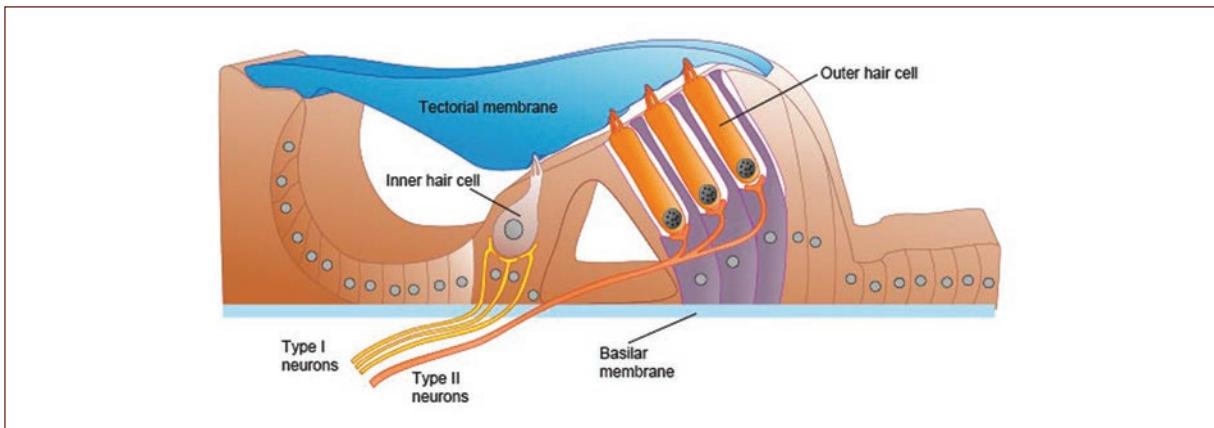


Figura 5. Dibujo esquemático de la inervación aferente del órgano de Corti.

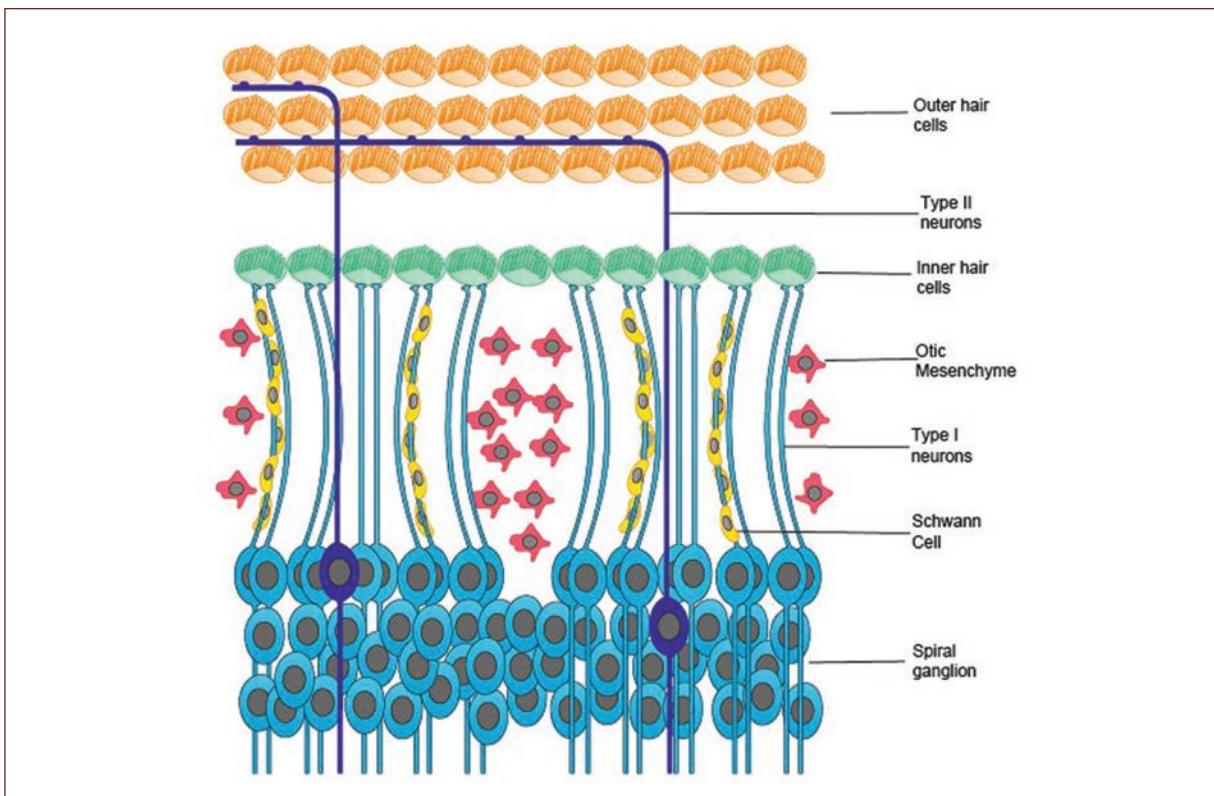


Figura 6. Representación esquemática de la inervación coclear y sinapsis en las CC internas y externas.

### Regulación del crecimiento de las neuritas y de su búsqueda de ruta (pathfinding)

Los procesos de crecimiento y búsqueda de ruta de las NGE requieren señales clave que actúen como información para orientarse. Se cree que estas señales provienen de los tejidos circundantes, discutidos anteriormente, durante las etapas más tempranas del

crecimiento de las neuritas<sup>11</sup>. Entre los factores de guía de axones identificados se encuentran aquéllos que actúan como atrayentes (factores trópicos), como la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y la proteína secretada Netrin1<sup>35</sup>. Además, otros factores establecen un mecanismo de repulsión al interactuar con un receptor específico. Uno de los más estudiados es el sistema de señalización Eph/Ephrin. Los receptores Eph son proteínas ubicadas en la superficie celular que

inician señales bidireccionales que afectan tanto al receptor como a las células que expresan efrina en respuesta a una interacción extracelular con un ligando específico de efrina<sup>36</sup>. Las interacciones Eph/Ephrin están involucradas en la guía de los axones al regular el movimiento celular y la adhesión. Las últimas evidencias indican que la formación de haces de fibras radiales y la orientación de las fibras aferentes a las CC están controladas por la interacción entre los miembros de la familia Eph/Ephrin<sup>37</sup>. Otras familias de moléculas repulsivas incluyen las semaforinas y Slit/Robo. Las semaforinas interactúan con el receptor de neuropilina (Nrps) y el coreceptor de Plexin para proporcionar una señal de parada para el crecimiento de las neuritas GCV y evitar que continúen más allá de los objetivos sensoriales<sup>38</sup>. Se ha observado que una interacción similar entre Slit2 y sus receptores Robo1/2 es responsable de controlar la posición espacial del soma de las NGE y establecer una fuerza para mantenerlos como un grupo compacto (*Tabla 1*)<sup>39</sup>. Además, se ha mencionado que algunos miembros de familias de genes morfógenos actúan como posibles señales de guía durante la inervación de los sistemas auditivo y vestibular; entre ellos: la proteína morfogénica ósea (BMP), sonic hedgehog (Shh) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)<sup>40</sup>. Cuando los axones se acercan al epitelio sensorial, parecen requerir factores difusibles liberados del órgano de Corti<sup>41</sup>. Las moléculas más estudiadas son las neurotropinas y sus receptores. Las neurotropinas constituyen una familia de proteínas que desempeñan funciones esenciales en el desarrollo de las neuronas. El oído interno de los mamíferos expresa dos neurotropinas: el factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC) y la neurotropina-3 (NT-3)<sup>42</sup>. Durante el desarrollo coclear, la NT-3 se expresa principalmente por CS, mientras que la expresión del FNDC está restringida a las CC. Ambas neurotropinas exhiben patrones de expresión dinámicos<sup>32,42</sup>. Las neurotropinas actúan a través de su unión con receptores específicos (Ntrk2 para FNDC y Ntrk3 para NT-3). Se piensa que esta activación específica es responsable de atraer fibras en crecimiento a las CC cocleares<sup>32</sup>. Otros efectos biológicos de las neurotropinas son la promoción de la supervivencia neuronal y la sinaptogénesis, la estimulación del crecimiento de las neuritas y la potenciación de la fuerza sináptica<sup>42</sup>. Además de su papel en el desarrollo normal, FNDC y NT-3 promueven la supervivencia de las NGE y el recrecimiento de axones cuando se administran a animales sordos a través de un vector adenoviral. Estas capacidades han atraído cierto interés por

su posible papel en la terapia génica para aumentar los resultados de la implantación coclear<sup>43,44</sup>.

Debido a que la neurogénesis ótica es un proceso largo y complejo, los investigadores han especulado sobre la existencia de genes que actúan como reguladores maestros durante un periodo prolongado de diferenciación<sup>45</sup>. La evidencia reciente ha demostrado que el factor de transcripción de dedo de zinc Gata3 presenta este tipo de atributo<sup>45</sup>. Gata3 es el indicador más antiguo conocido del destino de las NGE, y su transcripción continúa al menos hasta el nacimiento<sup>25</sup>. Durante este periodo, Gata3 organiza múltiples aspectos del desarrollo de las NGE, como su producción y supervivencia, el tiempo de crecimiento de las neuritas y sus trayectorias dentro de la cóclea<sup>45</sup>. Se cree que Gata3 actúa mediante el control espacial y temporal de distintos conjuntos de genes blanco<sup>45,46</sup>. Los investigadores han sugerido que los efectos pleiotrópicos de Gata3 podrían tener implicaciones importantes para el uso de un enfoque regenerativo basado en células madre para revertir la sordera<sup>45</sup>.

### **Desarrollando y refinando conexiones sinápticas**

Después de que las proyecciones periféricas penetran en el epitelio coclear, terminan la sinapsis con las CC siguiendo un patrón de base a vértice<sup>26</sup>. Inicialmente, la inervación aferente es inmadura porque las neuronas de tipo I y II entran en contacto con las CC internas y externas, y muchas neuronas presentan procesos periféricos ramificados<sup>31</sup>. De manera similar, las sinapsis de cinta inicialmente son abundantes, con múltiples cintas agrupadas en grandes zonas activas<sup>33,47</sup>. Posteriormente, tanto las fibras nerviosas como las sinapsis de la cinta experimentan una fase de refinamiento en la que todas las conexiones inapropiadas se eliminan mediante un proceso de retracción axonal y poda sináptica<sup>47,48</sup>. El proceso de refinamiento se acompaña de la pérdida del 25% de las NGE iniciales. La mayor parte de esta pérdida se debe a la pérdida de las neuronas de tipo II, sin un cambio significativo en la densidad de las neuronas de tipo I<sup>48</sup>. A medida que avanza el desarrollo, las sinapsis de cinta también muestran cambios en su estructura y organización. Por ejemplo, el número de cintas disminuye progresivamente y cada aferente individual se yuxtapone a una sola cinta<sup>34</sup>. La formación inicial de sinapsis auditivas ocurre durante la etapa prenatal y parece ser independiente de la actividad; sin embargo, su refinamiento depende en gran medida de la actividad fisiológica, que ocurre

hasta que comienza la audición<sup>11,49</sup>. Los mecanismos moleculares que regulan la formación sináptica de las NGE y el refinamiento son en gran parte desconocidos; sin embargo, la evidencia reciente indica que el factor de transcripción Mafb, cuya expresión depende de la actividad de Gata3, actúa como un regulador maestro que dirige la diferenciación de densidad postsináptica en terminales aferentes<sup>33,34</sup>. Además, la maduración morfológica y funcional de las sinapsis de la cinta parece estar bajo el control de las hormonas tiroideas<sup>50</sup>.

## Conclusión

El tejido neurosensorial del oído interno se desarrolla a partir de la placoda ótica a través de una larga serie de eventos de inducción y especificación que dan como resultado la diferenciación de tres linajes celulares: las CC, las CS y las neuronas aferentes GCV. Este proceso está guiado por un conjunto de señales altamente coordinadas en el espacio y el tiempo. En la actualidad, varios grupos de investigación de todo el mundo están realizando importantes esfuerzos para encontrar la forma de utilizar este nuevo conocimiento con la finalidad de reparar el oído interno dañado, y varias líneas de investigación están resultando realmente prometedoras. El desarrollo de estas terapias pertenece a un grupo selecto de investigadores enfocados en este campo; sin embargo, nuestra opinión es que tanto los clínicos como los estudiantes deberían comenzar un acercamiento a este nuevo mundo. El propósito de esta revisión es proporcionar una actualización sobre el tema, pero también estimular el interés y fomentar la exploración en el fascinante mundo de la biología molecular, la nueva embriología.

## Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a Emma Bertha García Quintanilla, por su colaboración en la revisión del idioma inglés.

## Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Fuente de financiamiento

No se ha recibido ningún financiamiento para la rea- lización de este trabajo.

## Bibliografía

1. Deafness and hearing loss. World Health Organization. 2018. [Acceso el 20 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/>
2. Ahmed H, Shubina-oleinik O, Holt JR. Emerging gene therapies for genetic hearing loss. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2017;18(5):649-70.
3. Schwander M, Kachar B, Muller U. Review series: the cell biology of hearing. *J Cell Biol*. 2010;190(1):9-20.
4. Chen J, Streit A. Induction of the inner ear: Stepwise specification of otic fate from multipotent progenitors. *Hear Res*. 2013;297:3-12.
5. Schlosser G. Making sense development of vertebrate cranial placodes. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2010;283:129-234.
6. Ladher RK. Seminars in cell & developmental biology changing shape and shaping change: inducing the inner ear. *Semin Cell Dev Biol*. 2017; 65:39-46.
7. Abelló G, Khatri S, Radosevic M, Scotting PJ, Giráldez F, Alsina B. Independent regulation of Sox3 and Lmx1b by FGF and BMP signaling influences the neurogenic and non-neurogenic domains in the chick otic placode. *Dev Biol*. 2010;339(1):166-78.
8. Neves J, Vachkov I, Giráldez F. Sox2 regulation of hair cell development: incoherence makes sense. *Hear Res*. 2013;297:20-9.
9. Neves J, Parada C, Charmizo M, Giráldez F. Jagged 1 regulates the restriction of Sox2 expression in the developing chicken inner ear: a mechanism for sensory organ specification. *Development*. 2011; 138(4):735-44.
10. Dabdoub A, Puligilla C, Jones JM, Fritzsch B, Cheah KS, Pevny LH, et al. Sox2 signaling in prosensory domain specification and subsequent hair cell differentiation in the developing cochlea. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(47):18396-401.
11. Appley JM, Goodrich LV. Connecting the ear to the brain: molecular mechanisms of auditory circuit assembly. *Prog Neurobiol*. 2011;93(4):488-508.
12. Sarkar A, Hochedlinger K. The Sox family of transcription factors: versatile regulators of stem and progenitor cell fate. *Cell Stem Cell*. 2013;12(1):15-30.
13. Ahmed M, Wong EYM, Sun J, Xu J, Wang F, Xu PX. Eya1-Six1 interaction is sufficient to induce hair cell fate in the cochlea by activating Atoh1 expression in cooperation with Sox2. *Dev Cell*. 2012;22(2):377-90.
14. Neves J, Uchikawa M, Bigas A, Giráldez F. The prosensory function of Sox2 in the chicken inner ear relies on the direct regulation of Atoh1. *PLoS One*. 2012;7(1):e30871.
15. Pan W, Jin Y, Stanger B, Kiernan AE. Notch signaling is required for the generation of hair cells and supporting cells in the mammalian inner ear. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107(36):15798-803.
16. Raft S. Suppression of neural fate and control of inner ear morphogenesis by Tbx1. *Development*. 2004;131(8):1801-12.
17. Fritzsch B, Eberl DF, Beisel KW. The role of bHLH genes in ear development and evolution: revisiting a 10-year-old hypothesis. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67(18):3089-99.
18. Kiernan AE. Notch signaling during cell fate determination in the inner ear. *Semin Cell Dev Biol*. 2013;24(5):470-9.
19. Neves J, Abelló G, Petrovic J, Giráldez F. Patterning and cell fate in the inner ear: a case for Notch in the chicken embryo. *Dev Growth Differ*. 2013;55(1):96-112.
20. Sánchez-Calderón H, Milo M, León Y, Varela-Nieto I. A network of growth and transcription factors controls neuronal differentiation and survival in the developing ear. *Int J Dev Biol*. 2007;51(6-7):557-70.
21. Puligilla C, Dabdoub A, Brenowitz SD, Kelley MW. Sox2 induces neuronal formation in the developing mammalian cochlea. *J Neurosci*. 2010; 30(2):714-22.
22. Evens L, Sugahara S, Uchikawa M, Kondoh H, Wu DK. Progression of neurogenesis in the inner ear requires inhibition of Sox2 transcription by Neurogenin1 and Neurod1. *J Neurosci*. 2013;33(9):3879-90.
23. Deng M, Yang H, Xie X, Liang G, Gan L. Comparative expression analysis of POU4F1, POU4F2 and ISL1 in developing mouse cochleovestibular ganglion neurons. *Gene Expr Patterns*. 2014;15(1):31-7.
24. Aburto MR, Magariños M, León Y, Varela-Nieto I, Sánchez-Calderón H. AKT signaling mediates IGF-I survival actions on otic neural progenitors. *PLoS One*. 2012;7(1):e30790.
25. Lawoko-Kerali G, Rivolta MN, Lawlor P, Cacciabue-Rivolta DI, Langton-Hewer C, van Doornick JH, et al. GATA3 and NeuroD distinguish auditory and vestibular neurons during development of the mammalian inner ear. *Mech Dev*. 2004;121(3):287-99.
26. Coate TM, Kelley MW. Making connections in the inner ear: Recent insights into the development of spiral ganglion neurons and their connectivity with sensory hair cells. *Semin Cell Dev Biol*. 2013;24(5):460-9.
27. Bell D, Streit A, Gorospe I, Varela-Nieto I, Alsina B, Giráldez F. Spatial and temporal segregation of auditory and vestibular neurons in the otic placode. *Dev Biol*. 2008;322(1):109-20.
28. Desai SS. Comparative morphology of rodent vestibular periphery. I. Saccular and utricular maculae. *J Neurophysiol*. 2004;93(1):251-66.
29. Eatock RA, Songer JE. Vestibular hair cells and afferents: two channels for head motion signals. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:501-34.

30. Deans MR. A balance of form and function: planar polarity and development of the vestibular maculae. *Semin Cell Dev Biol.* 2013;24(5):490-8.
31. Huang LC, Thorne PR, Housley GD, Montgomery JM. Spatiotemporal definition of neurite outgrowth, refinement and retraction in the developing mouse cochlea. *Development.* 2007;134(16):2925-33.
32. Defourny J, Lallemand F, Malgrange B. Structure and development of cochlear afferent innervation in mammals. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011;301(4):C750-61.
33. Yu WM, Appler JM, Kim YH, Nishitani AM, Holt JR, Goodrich LV. A Gata3-Mafb transcriptional network directs post-synaptic differentiation in synapses specialized for hearing. *Elife.* 2013;2:1-25.
34. Yu WM, Goodrich LV. Morphological and physiological development of auditory synapses. *Hear Res.* 2014;311:3-16.
35. Matilainen T, Haugas M, Kreidberg JA, Salminen M. Analysis of Netrin 1 receptors during inner ear development. *Int J Dev Biol.* 2007;51(5):409-14.
36. Lisabeth EM, Falivelli G, Pasquale EB. Eph receptor signaling and ephrins. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(9).
37. Coate TM, Raft S, Zhao X, Ryan AK, Crenshaw EB, Kelley MW. Otic mesenchyme cells regulate spiral ganglion axon fasciculation through a Pou3f4/EphA4 signaling pathway. *Neuron.* 2012;73(1):49-63.
38. Coate TM, Spita NA, Zhang KD, Isgrig KT, Kelley MW. Neuropilin-2/Semaphorin-3F-mediated repulsion promotes inner hair cell innervation by spiral ganglion neurons. *Elife.* 2015;4:1-24.
39. Wang SZ, Ibrahim LA, Kim YJ, Gibson DA, Leung HC, Yuan W, et al. Slit/Robo signaling mediates spatial positioning of spiral ganglion neurons during development of cochlear innervation. *J Neurosci.* 2013;33(30):12242-54.
40. Fantetti KN, Fekete DM. Members of the BMP, Shh, and FGF morphogen families promote chicken statoacoustic ganglion neurite outgrowth and neuron survival in vitro. *Dev Neurobiol.* 2012;72(9):1213-28.
41. Yang T, Kersigo J, Jahan I, Pan N, Fritzsch B. The molecular basis of making spiral ganglion neurons and connecting them to hair cells of the organ of Corti. *Hear Res.* 2011;278(1-2):21-33.
42. Green SH, Bailey E, Wang Q, Davis RL. The Trk A, B, C's of neurotrophins in the cochlea. *Anat Rec Adv Integr Anat Evol Biol.* 2012;295(11):1877-95.
43. Fukui H, Wong HT, Beyer LA, Case BG, Swiderski DL, Di Polo A, et al. BDNF gene therapy induces auditory nerve survival and fiber sprouting in deaf Pou4f3 mutant mice. *Sci Rep.* 2012;2:838.
44. Budenz CL, Pfenning BE, Raphael Y. The use of neurotrophin therapy in the inner ear to augment cochlear implantation outcomes. *Anat Rec Adv Integr Anat Evol Biol.* 2012;295(11):1896-908.
45. Appler JM, Lu CC, Druckenbrod NR, Yu WM, Koundakjian EJ, Goodrich LV. Gata3 is a critical regulator of cochlear wiring. *J Neurosci.* 2013;33(8):3679-91.
46. Duncan JS, Fritzsch B. Continued expression of GATA3 is necessary for cochlear neurosensory development. *PLoS One.* 2013;8(4):e62046.
47. Huang LC, Barclay M, Lee K, Peter S, Housley GD, Thorne PR, et al. Synaptic profiles during neurite extension, refinement and retraction in the developing cochlea. *Neural Dev.* 2012;7:38.
48. Barclay M, Ryan AF, Housley GD. Type I vs type II spiral ganglion neurons exhibit differential survival and neuritogenesis during cochlear development. *Neural Dev.* 2011;6(1):33.
49. Bulankina V, Moser T. Neural circuit development in the mammalian cochlea. *Physiology.* 2012;27(2):100-12.
50. Sundaresan S, Kong JH, Fang Q, Salles FT, Wangsawihardja F, Ricci AJ, et al. Thyroid hormone is required for pruning, functioning and long-term maintenance of afferent inner hair cell synapses. *Eur J Neurosci.* 2016; 43(2):148-61.