

Aldo Rodolfo Ferreres

Cátedra I de Neurofisiología

Tema del teórico 4

Neurodesarrollo

Primer cuatrimestre 2022

Neurodesarrollo

Índice

Preguntas para guiar la lectura.....	página 3
Introducción	página 4
Formación del tubo neural (neurulación) y conformación regional.....	página 5
Proliferación y desarrollo neuronal.....	página 8
Desarrollo sináptico	página 16
Mielinización	página 19
Síntesis del neurodesarrollo.....	página 20
Lista de términos clave.....	página 22

Preguntas para guiar la lectura

Tema del teórico 4: Neurodesarrollo

A continuación, se plantea una serie de preguntas para dirigir la lectura del presente material; léelas atentamente. Es posible que no tengas los conocimientos suficientes para responder algunas (o muchas de ellas). Sin embargo, podés reflexionar sobre qué se está preguntando y anotar las ideas que te surgen, aunque no constituyan una respuesta formal.

Activar los conocimientos previos, aunque sean insuficientes, es una parte muy importante para aprender nuevos conceptos. ¿Por qué? Porque aprender conceptos implica asociar nuevas ideas a las ideas preexistentes, estructurarlas y darles una nueva organización.

1. ¿Qué es el neurodesarrollo?
2. ¿Cuándo empieza y cuando termina el neurodesarrollo?
3. ¿En qué consiste la neurulación?
4. ¿Qué proceso celular subyace a la conformación regional?
5. ¿En qué consiste la migración neuronal?
6. ¿Cómo interviene el ambiente en los procesos de migración y diferenciación neuronal?
7. ¿Qué papel juega el cono de crecimiento en el desarrollo axonal?
8. ¿En qué consiste la muerte celular programada (apoptosis)?
9. ¿Qué mecanismos del neurodesarrollo terminan antes del nacimiento?
10. ¿Qué mecanismos del neurodesarrollo continúan después del nacimiento?

Neurodesarrollo (ontogenia del sistema nervioso)

Introducción

La ontogenia (el desarrollo) del sistema nervioso humano, el del cerebro en particular, es un proceso biológico asombroso. Como todos los órganos del cuerpo humano, el cerebro se desarrolla a partir de una única célula, el huevo o cigota, originada por la fecundación. Si el desarrollo embrionario de cualquier órgano es un proceso maravilloso, el desarrollo del cerebro lo es aún más debido a su extraordinaria complejidad. El cerebro está compuesto por unos 100.000 millones de neuronas (10^{11} neuronas), cada una de las cuales establece en promedio unas mil conexiones sinápticas (10^{13} sinapsis). Con su conjunto de conexiones, cada neurona es en sí misma una unidad compleja de procesamiento que, a su vez, se integra con otras neuronas para formar circuitos y redes locales, redes conectadas a distancia y sistemas. De esta organización, intrincada pero precisa, emergen las poderosas capacidades de procesamiento de información que sustentan las habilidades y funciones cognitivas y la conducta de los humanos. En este capítulo analizaremos algunos de los mecanismos pre y posnatales que intervienen en el desarrollo del cerebro.

¿Cuánto dura el desarrollo del cerebro humano?

El desarrollo del sistema nervioso comienza pocos días después de la concepción y el cerebro, la parte más compleja, alcanza su configuración adulta recién después de la edad adulta temprana, a los 20-25 años. Esto es bastante más de lo que se pensaba hasta hace no mucho tiempo. Las etapas prenatales, embrionaria y fetal, fueron las primeras que llamaron la atención porque están caracterizadas por los grandes cambios que, a partir de un pequeño número de células, dan por resultado el cerebro del recién nacido, un cerebro que ya es fácilmente distinguible del de otras especies cercanas. Pero el desarrollo y la maduración se extienden más allá del nacimiento. Durante la infancia, la adolescencia y la juventud todavía se producen cambios importantes en la conectividad de las neuronas que se traducen en modificaciones observables de la estructura y las funciones de la sustancia gris y blanca de los hemisferios. Comparado con el de otros primates, el desarrollo del cerebro humano se distingue por un período más prolongado de desarrollo posnatal y por el notable tamaño que alcanza su corteza (sobre todo la de las áreas terciarias de asociación). Las capacidades cognitivas específicas del ser humano no son resultado de la existencia de nuevas

zonas o regiones cerebrales, sino que surgen del aumento relativo de ciertas áreas corticales y del desarrollo de sus ricas conexiones que dependen de la prolongación del período de desarrollo cerebral pre y posnatal (Johnson, 1998).

Otro aspecto interesante es que algunos de los mecanismos del neurodesarrollo continúan a lo largo de toda la vida. La formación y eliminación de sinapsis, por ejemplo, se mantiene durante toda la vida. Durante la ontogenia forman parte de los cambios plásticos que contribuyen al trazado de las conexiones y luego, a lo largo de toda la vida, intervienen en la plasticidad dependiente de la experiencia y forman parte de los mecanismos neuronales y sinápticos del aprendizaje y la memoria a largo plazo.

Ordenaremos la exposición de fenómenos del neurodesarrollo en cuatro apartados: 1) neurulación y conformación regional, 2) desarrollo neuronal (proliferación, migración, diferenciación, desarrollo axonal y dendrítico), 3) desarrollo sináptico y 4) mielinización.

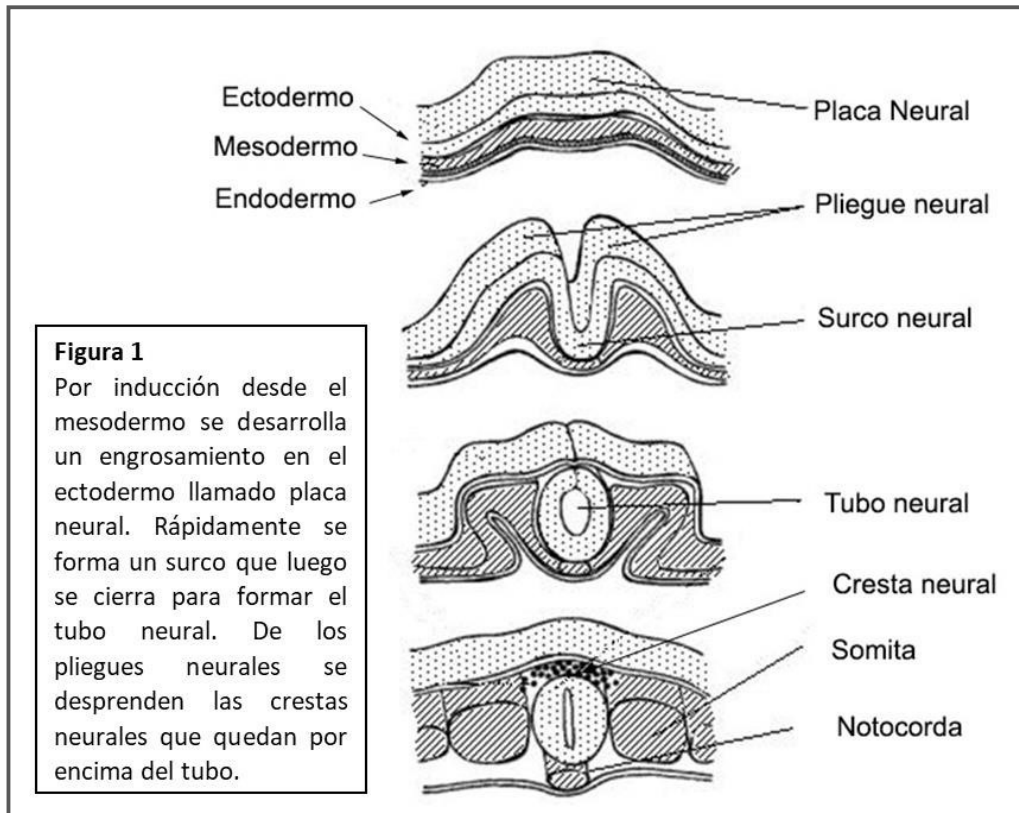
Formación del tubo neural (neurulación) y conformación regional

La primera aproximación al desarrollo ontogénico del cerebro fue la descripción de los cambios anatómicos que ocurren durante el período embrionario, fetal y posnatal. El cerebro humano sigue un patrón general de desarrollo, típico de todos los mamíferos, que comienza con la formación de un tubo neural (neurulación) que gradualmente adquiere las características del cerebro adulto (conformación regional). Desde el punto de vista anatómico estos dos procesos están prácticamente completos al nacimiento aunque, como veremos, el cerebro sigue creciendo aún después del parto.

Formación del tubo neural (neurulación)

El SN comienza su formación tempranamente, cuando el embrión se encuentra en la etapa de gástrula. La gástrula es una bola en la cual se distingue un disco constituido por tres capas de células: ectodermo, mesodermo y endodermo. En el día 18 a partir de la concepción, aparece un ensanchamiento en el ectodermo denominado placa neural. Luego se produce un hundimiento a lo largo de la placa llamado surco neural. Los bordes del surco comienzan a elevarse formando los pliegues neurales que terminan uniéndose para constituir el tubo neural (figura 1). La parte más saliente del pliegue neural se desprende formando la cresta neural. Las paredes del tubo neural dan origen a las neuronas y las células gliales del sistema nervioso central. La cresta neural da origen a las neuronas de los ganglios sensitivos y simpáticos y a las células gliales del sistema

nervioso periférico. La cavidad del tubo, llamada conducto neural, origina los ventrículos cerebrales, el acueducto de Silvio y el conducto central por donde circula el líquido cefaloraquídeo.



Conformación regional

Tanto la formación del tubo neural como la conformación regional del SNC son producto de la proliferación celular. La multiplicación de las células, con un ritmo diferente para cada región, va modelando las estructuras. Para el día 20 después de la concepción, ya se observan tres vesículas en el tubo neural que rápidamente se transforman en cinco vesículas que darán origen a las siete regiones anatómicas del SNC. La vesícula anterior, el prosencéfalo, es la que experimentará el mayor crecimiento dando origen a los hemisferios cerebrales y el diencéfalo. La vesícula media, el mesencéfalo dará origen a los pedúnculos cerebrales. La vesícula posterior, el rombencéfalo, dará origen a la protuberancia, el bulbo y el cerebelo. Finalmente, la región caudal originará la médula espinal. La figura 2 resume el origen embriológico de las siete regiones principales del SNC y de las cavidades relacionadas. La figura 3 muestra el crecimiento del SNC durante los 9 meses de embarazo.

Estadio de tres vesículas	Estadio de cinco vesículas	Principales estructuras derivadas	Cavidades relacionadas
Prosencéfalo	Telencéfalo	Hemisferios cerebrales: corteza cerebral, ganglios basales, hipocampo y núcleo amigdalino, retina	Ventriculos laterales
	Diencéfalo	Tálamo, hipotálamo	Tercer ventriculo
Mesencéfalo	Mesencéfalo	Pedúnculos cerebrales, colículos superiores e inferiores	Acueducto de Silvio
Rombencéfalo	Metencéfalo	Protuberancia Cerebelo	Cuarto ventriculo
	Mielencéfalo	Bulbo raquídeo	
Región caudal	Región caudal	Médula espinal	Conducto central

Figura 2
Las siete regiones principales del SNC adulto y su origen en las tres vesículas del tubo neural

Crecimiento posnatal del cerebro

La masa cerebral prácticamente se cuadruplica entre el nacimiento y la edad adulta. La expansión posnatal del cerebro no depende del aumento del número de neuronas, como ocurre durante el período embrionario. Luego del nacimiento la masa del cerebro crece debido a los cambios que se producen en las conexiones: aumento del número y arborización de las dendritas, incremento del número de conexiones sinápticas en la corteza y la mielinización de los axones.

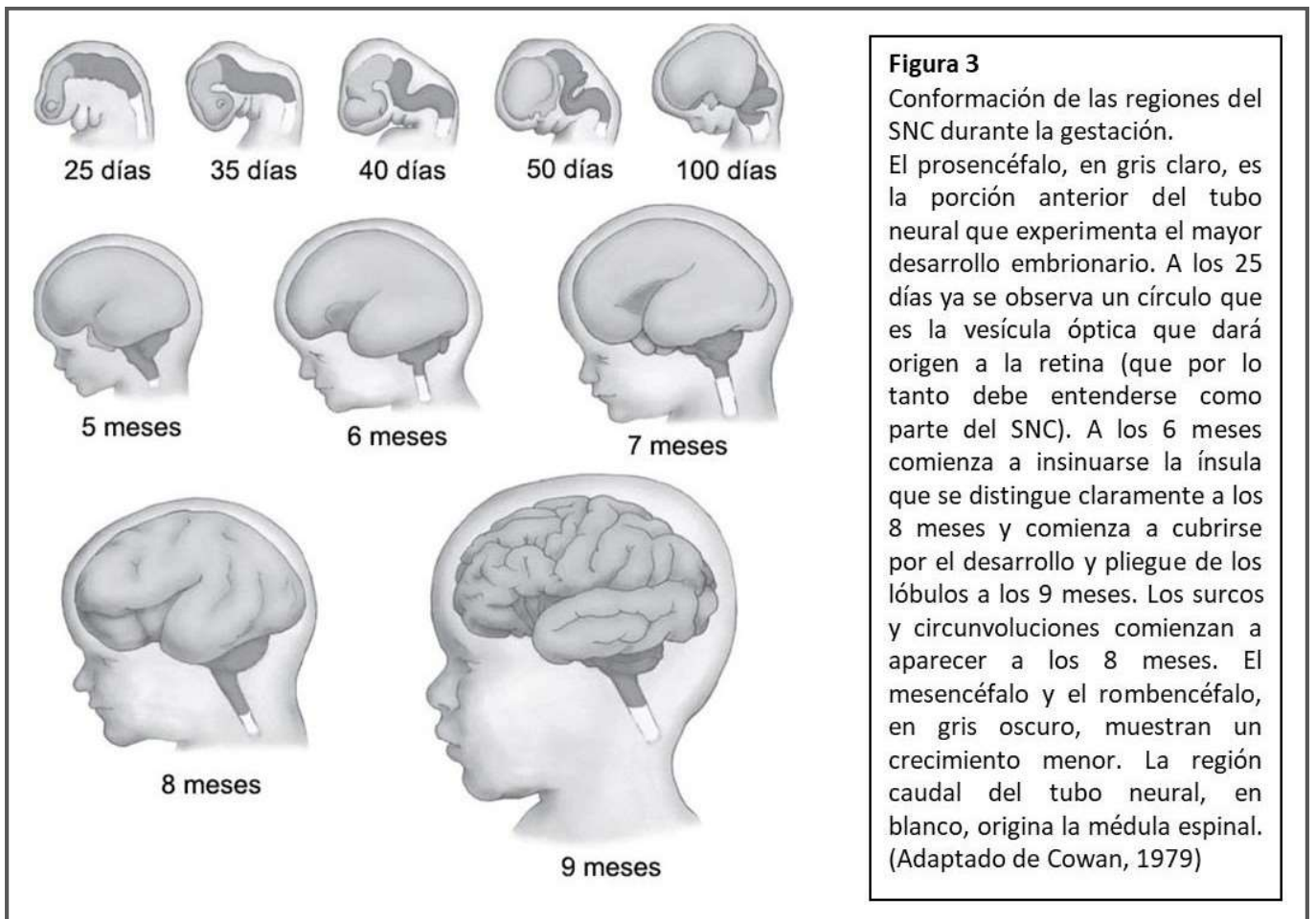


Figura 3

Conformación de las regiones del SNC durante la gestación.

El prosencéfalo, en gris claro, es la porción anterior del tubo neural que experimenta el mayor desarrollo embrionario. A los 25 días ya se observa un círculo que es la vesícula óptica que dará origen a la retina (que por lo tanto debe entenderse como parte del SNC). A los 6 meses comienza a insinuarse la ínsula que se distingue claramente a los 8 meses y comienza a cubrirse por el desarrollo y pliegue de los lóbulos a los 9 meses. Los surcos y circunvoluciones comienzan a aparecer a los 8 meses. El mesencéfalo y el rombencéfalo, en gris oscuro, muestran un crecimiento menor. La región caudal del tubo neural, en blanco, origina la médula espinal. (Adaptado de Cowan, 1979)

Proliferación y desarrollo neuronal

Hay dos aspectos que caracterizan el cerebro adulto de los mamíferos y especialmente del humano:

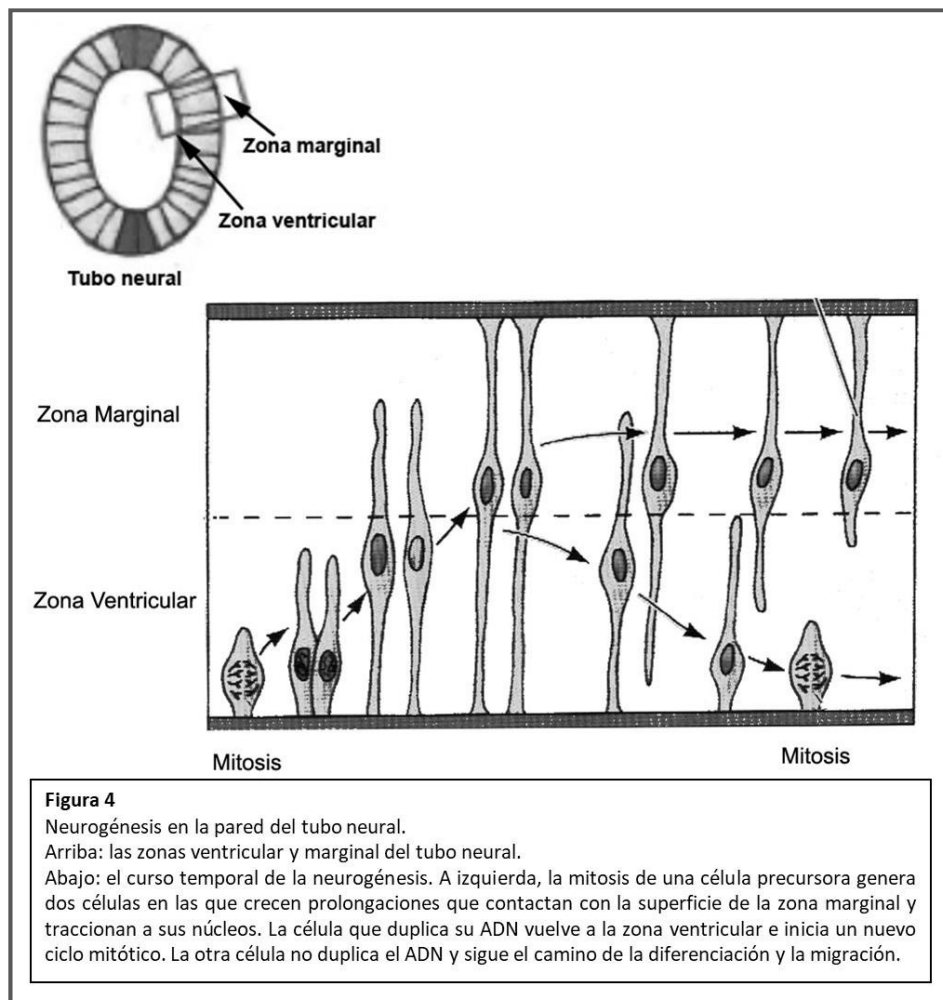
1) el número, ubicación precisa y variedad de neuronas y 2) la cantidad de conexiones que establecen las neuronas entre sí. La primera característica se logra a través de la proliferación, la migración y la diferenciación de las neuronas y la segunda requiere el desarrollo del axón, las dendritas y la formación de las sinapsis.

Proliferación neuronal (neurogénesis)

Como se señaló más arriba, la multiplicación del número de células es el proceso que está en la base del desarrollo del tubo neural y la conformación de las regiones anatómicas del SNC. El tubo neural tiene un ventrículo único en el que inicialmente se distingue una zona ventricular (interna) y otra marginal (externa). La proliferación y la migración muestran patrones relacionados con este eje interno/externo o ventricular/marginal. La zona ventricular tiene una actividad mitótica

extraordinaria, se ha calculado que durante el pico de la proliferación se generan aproximadamente 250.000 neuronas nuevas ¡por minuto! La multiplicación celular adopta un patrón característico de varios pasos (figura 4).

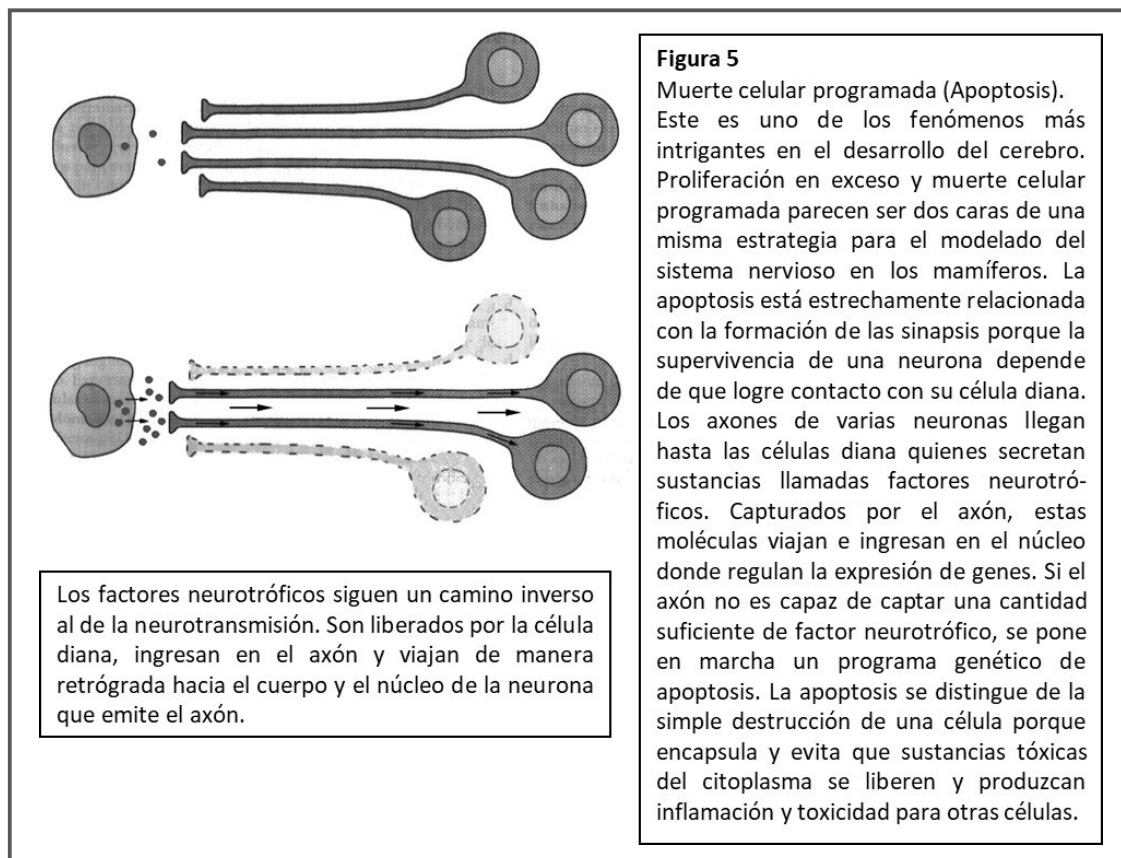
La mitosis de las células precursoras ocurre en la zona ventricular, las dos células resultantes emiten extensiones que se adhieren a la superficie externa de la pared del tubo mientras sus núcleos se desplazan hacia la zona marginal. En una o ambas células se puede producir la replicación (duplicación) del ADN. En las células en las que se replica el ADN se retrae la prolongación que las une con la zona marginal y regresan a la zona ventricular donde nuevamente se dividen por mitosis. Las células que no duplican el ADN siguen un camino diferente: comienzan a diferenciarse en neuronas, pierden la capacidad de reproducirse e inician la migración que las conducirá a su ubicación definitiva.



La neurogénesis es muy intensa hasta la mitad del cuarto mes de gestación (semana 18), luego, el número de células precursoras se reduce y casi no están presentes en el momento del nacimiento. Antes se pensaba que en el cerebro humano adulto ya no había neurogénesis. En la actualidad

hay consenso en que la neurogénesis continúa en el hipocampo y en el bulbo olfativo. Aunque esta neurogénesis residual parece tener algún valor funcional todo indica que la enorme plasticidad post nacimiento que muestra el cerebro adulto humano (y de los mamíferos en general) no depende de la generación de nuevas neuronas sino de cambios plásticos en sus conexiones.

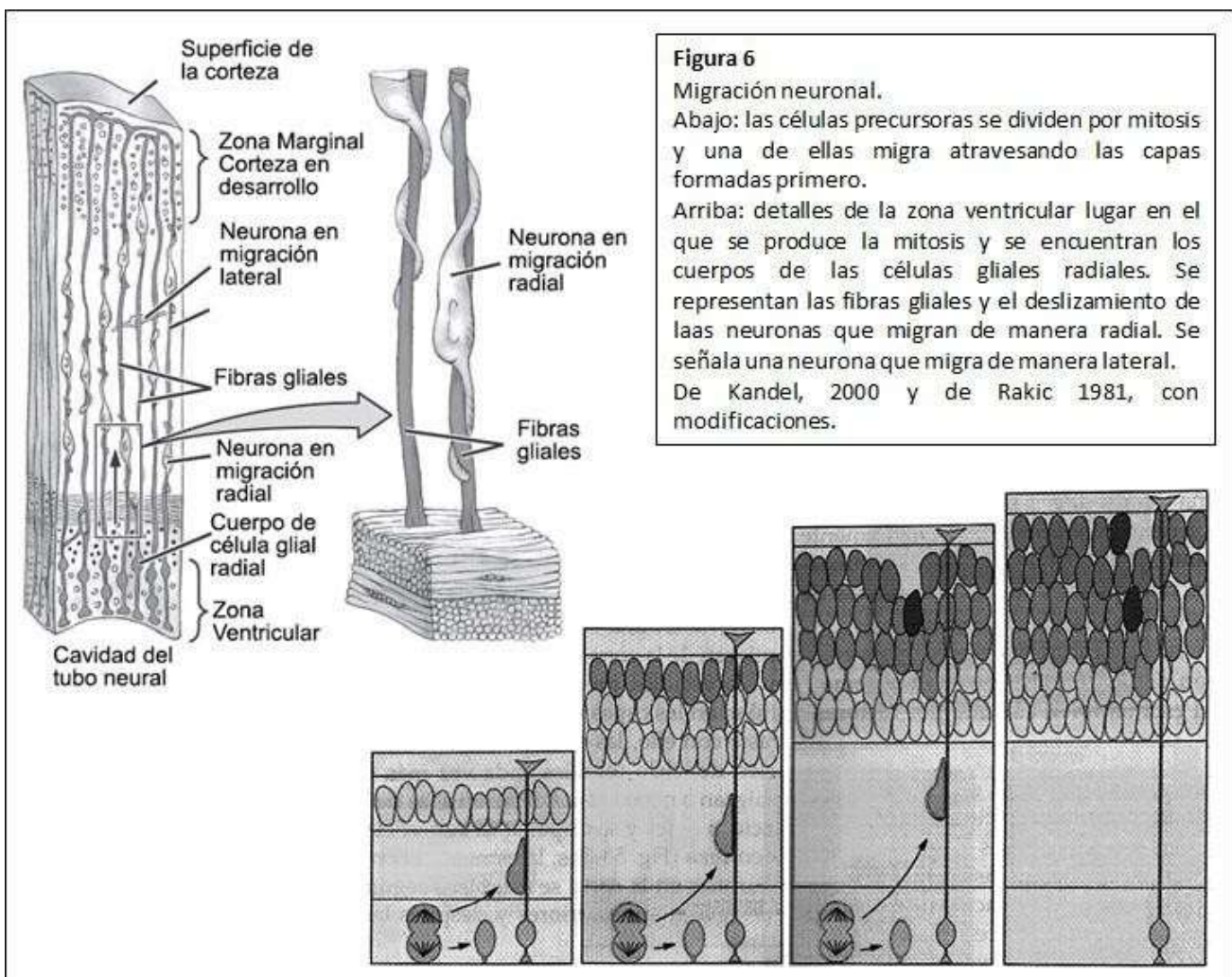
El cerebro del recién nacido tiene prácticamente la misma cantidad de neuronas que el cerebro adulto pero sorprendentemente, esa cantidad representa aproximadamente la mitad de las neuronas que tuvo en el pico más alto de la neurogénesis. ¿Cómo y por qué se pierde semejante cantidad de neuronas? Muchas neuronas son eliminadas a través del proceso de muerte celular programada o apoptosis. La generación de un exceso de neuronas para luego suprimir a muchas de ellas parece ser una estrategia para el modelado de las conexiones en el cerebro de los mamíferos (Figura 5). En los humanos la mayor parte de la apoptosis transcurre en el último trimestre del embarazo.



Migración neuronal

En el desarrollo de la corteza cerebral, las células nacen en la zona ventricular y se desplazan hacia la superficie externa para formar las seis capas de la corteza adulta. Curiosamente, las capas se constituyen "de adentro hacia afuera". Primero se forma la capa más interna, capa VI, de manera

que las células que van a formar la capa V tienen que atravesarla para alcanzar su lugar. Las células que resultan de la proliferación celular en la zona ventricular migran en sucesivas oleadas para formar las distintas capas corticales, siempre atravesando las capas previamente formadas. Para desplazarse, las neuronas se deslizan a lo largo de las fibras de unas células gliales denominadas radiales. El cuerpo de estas células gliales se localiza en la zona ventricular y sus extensiones llegan hasta la superficie marginal (figura 6). Una vez cumplida su función durante la migración, las células gliales radiales desaparecen de la corteza. Un papel clave en la migración lo juegan las moléculas de adhesión celular, sustancias que permiten la interacción de la célula migrante con las fibras radiales. Además de la migración radial (desde la zona ventricular a la marginal), muchas células migran en dirección perpendicular a las fibras radiales y se desplazan saltando de fibra a fibra (como Tarzán con las lianas).



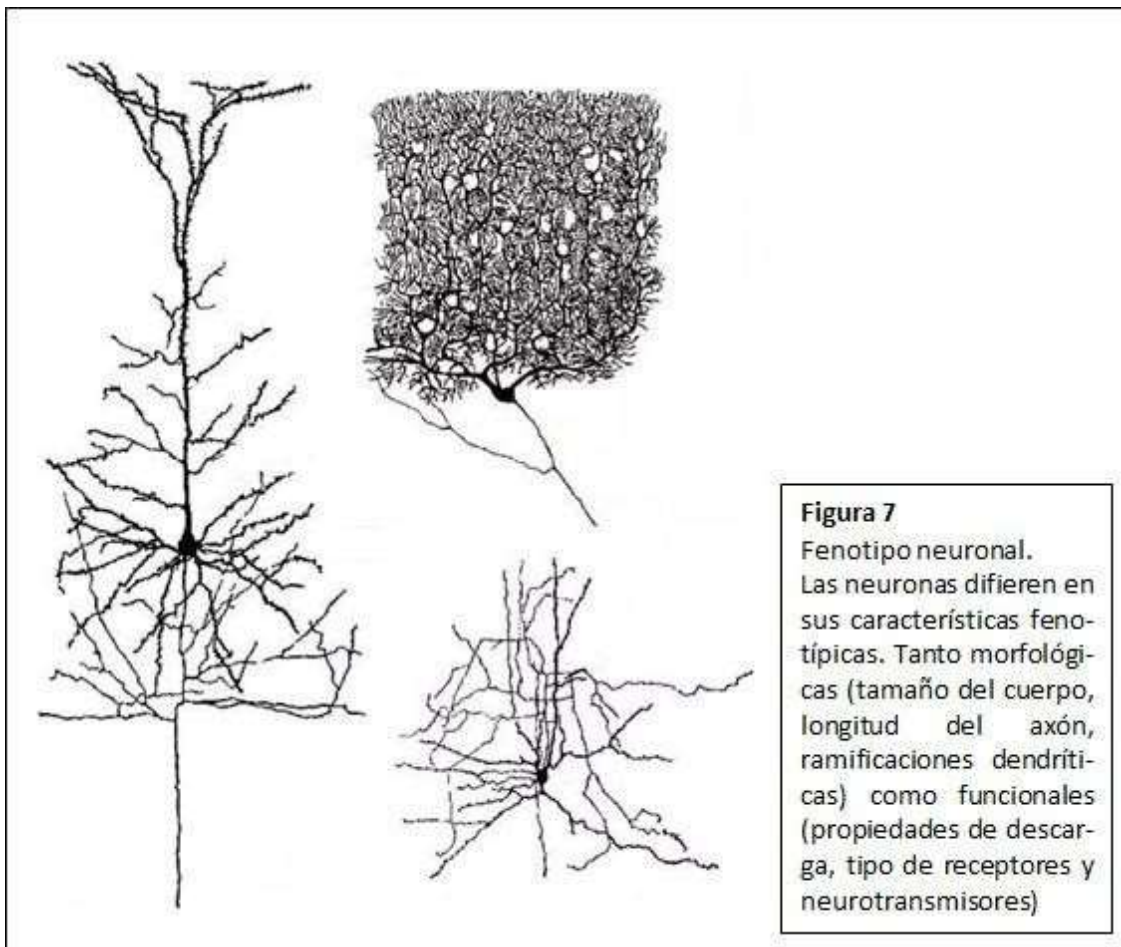
Estos desplazamientos pueden ser laterales o también hacia las regiones anteriores o posteriores. En los humanos y en los otros primates la migración está completa en el momento del nacimiento. En otros mamíferos, como los roedores, la migración continúa durante varias semanas después del nacimiento. Las fallas en el proceso de migración pueden producir una gran reducción en el número de células de la corteza o agrupamientos defectuosos de las mismas. Naturalmente estos defectos del desarrollo pueden conducir, según su severidad, a diferentes problemas en el comportamiento. La exposición prenatal a la radiación gamma puede detener prematuramente la migración y el alcohol puede prolongarla lo que causa, en ambos casos, alteraciones de la configuración normal de la corteza. La migración anómala también puede afectar zonas restringidas de la corteza cerebral. Galaburda et al (1985) han encontrado en la autopsia de sujetos con antecedentes de dislexia defectos corticales atribuibles a fallas en la migración de neuronas, los defectos se concentraban en las regiones corticales del lenguaje y los autores piensan que guarda relación con la dificultad para aprender a leer en esos sujetos.

Diferenciación neuronal

Los dos grandes grupos de células del sistema nervioso son las células gliales y las neuronas. Las gliales cumplen funciones de sostén (por ejemplo proporcionar fibras para guiar la migración), funciones nutritivas y de defensa. Las neuronas son los elementos señalizadores y su función principal es el procesamiento de la información. En ambos grupos hay una gran variedad de subtipos.

El proceso por el cual las células precursoras adquieren las características de los distintos tipos y subtipos de células adultas, sus fenotipos definitivos, se denomina diferenciación. En el caso de las neuronas, los fenotipos se caracterizan por rasgos como la morfología (tamaño del cuerpo celular, arborización de las dendritas, longitud del axón), los receptores específicos y el neurotransmisor que produce. Estos rasgos son relevantes para las funciones que cumplen. El gran cuerpo y largo axón de las neuronas piramidales se debe a que posee un desarrollado aparato metabólico que provee energía y otros insumos para enviar moléculas a gran distancia. El enorme árbol dendrítico de una célula de Purkinje permite recibir hasta 10.000 conexiones y es crucial para sus funciones de integrar información (figura 7).

La determinación del fenotipo depende de dos factores de naturaleza molecular. En primer lugar, de programas genéticos internos de diferenciación heredados de la célula precursora. En segundo lugar, de las sustancias extracelulares presentes a lo largo del trayecto que recorre la célula durante la migración y en su lugar de llegada. Las sustancias del microambiente celular influyen sobre la expresión de los programas genéticos internos.



Un ejemplo de esta interacción de factores genéticos y del ambiente local es el de la especificación de los neurotransmisores y receptores correspondientes al fenotipo de cada neurona. En algunas, la síntesis del neurotransmisor está fuertemente determinado por los programas internos pero en otras, en cambio, son las sustancias secretadas por la célula con las que hace contacto las que desencadenan la síntesis de uno u otro neurotransmisor. En estos casos y de una manera aparentemente paradójica, el neurotransmisor que va a ser liberado por la membrana presináptica está en buena medida determinado por la neurona postsináptica, que es la que va a recibir el neurotransmisor. Algo similar sucede con los receptores de la neurona postsináptica, la formación de receptores específicos para cada neurotransmisor está influida por señales moleculares provenientes de la neurona presináptica. Este es un ejemplo de la interacción de factores genéticos (el ADN celular) y ambientales (el microambiente que rodea a la neurona) en el desarrollo del fenotipo celular. La misma interacción interviene en el desarrollo de los otros rasgos del fenotipo, por ejemplo, las características morfológicas de las neuronas de cada capa de la corteza cerebral dependen críticamente de haber logrado ubicarse en su capa correspondiente. Si no lo logra, aspectos esenciales de su morfología y conectividad se desarrollan de manera anómala produciendo malfuncionamiento de esa región.

Desarrollo axonal

Los axones comienzan a desarrollarse durante la migración y su crecimiento es muy rápido, alrededor de 1 mm por día (figura 8). Los axones avanzan rápidamente hacia las regiones subcorticales, a otras áreas de la corteza o al hemisferio contralateral. La corteza también recibe axones que crecen desde el tálamo y conectan con las células corticales cuando éstas ya han alcanzado su posición en la capa cortical correspondiente. ¿Cómo alcanza el axón a su célula diana? El axón avanza gracias a una estructura ubicada en su extremo llamada cono de crecimiento. Consiste en un conjunto de extensiones móviles llamadas filopodios que se aproximan a las células, reconociendo y respondiendo a señales químicas. Estas sustancias pueden ser de atracción, repulsión o adhesión y están presentes en el medio extracelular, en la superficie de otras células, en la superficie de axones ya desarrollados (axones pioneros a los que seguirá el nuevo axón para formar un haz de fibras) y finalmente en la superficie de la célula diana. En conjunto, estas señales guían el axón hasta su objetivo y una vez que lo alcanza (otra neurona, una célula muscular o glandular) comienza el proceso de formación de sinapsis.

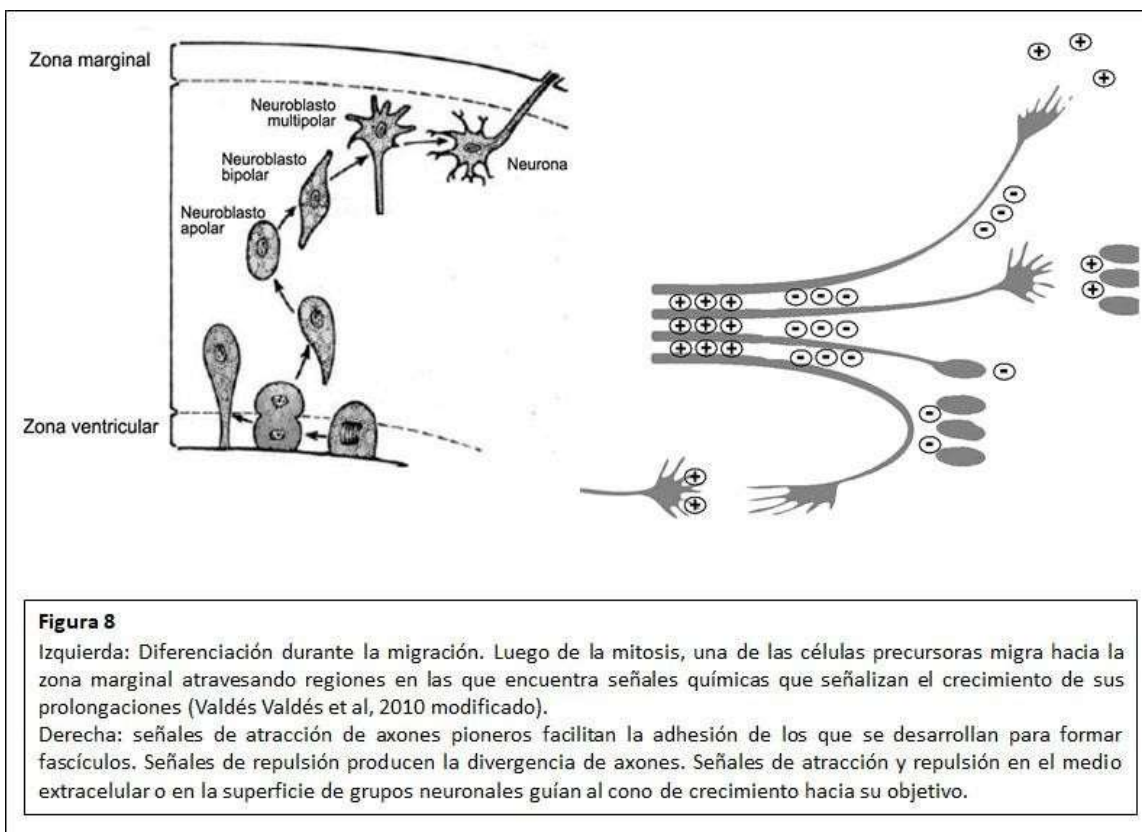


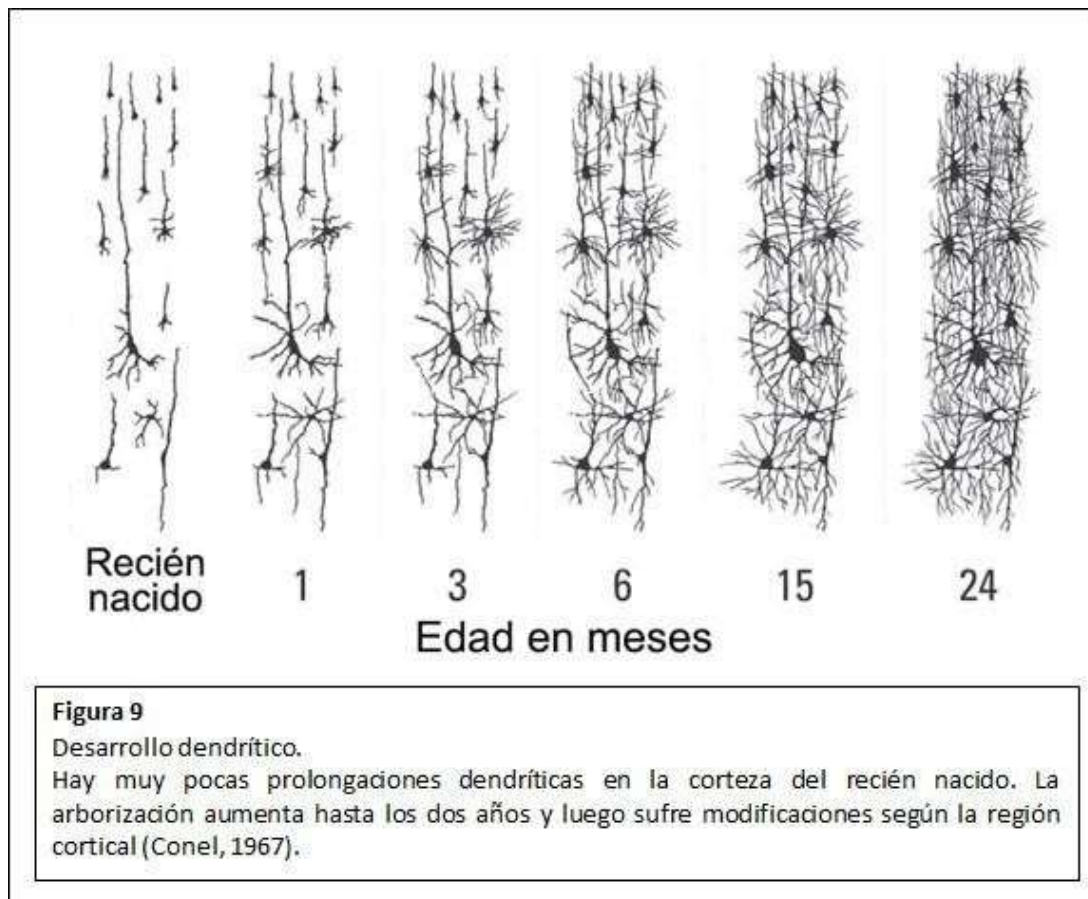
Figura 8

Izquierda: Diferenciación durante la migración. Luego de la mitosis, una de las células precursoras migra hacia la zona marginal atravesando regiones en las que encuentra señales químicas que señalizan el crecimiento de sus prolongaciones (Valdés Valdés et al, 2010 modificado).

Derecha: señales de atracción de axones pioneros facilitan la adhesión de los que se desarrollan para formar fascículos. Señales de repulsión producen la divergencia de axones. Señales de atracción y repulsión en el medio extracelular o en la superficie de grupos neuronales guían al cono de crecimiento hacia su objetivo.

Desarrollo dendrítico

Las dendritas comienzan a crecer cuando la neurona alcanza su posición definitiva luego de la migración y su crecimiento no es tan veloz como el del axón. Hay dos procesos en del desarrollo dendrítico: arborización y formación de espinas. Al principio, las prolongaciones dendríticas son simples pero más tarde alcanzan ramificaciones profusas que se parecen a las ramas de un árbol sin hojas (figura 9).



Las espinas son pequeñas protuberancias que parecen emerger para salir al encuentro de las terminales axónicas. Como el axón alcanza su célula diana antes de que ésta elabore sus procesos dendríticos, se piensa que los axones emiten señales químicas que son necesarias para la diferenciación dendrítica, incluyendo la determinación de qué receptores se sintetizarán en las espinas dendríticas con las que hace contacto. El desarrollo dendrítico comienza en la etapa prenatal pero continúa durante varios meses después del nacimiento cuando el desarrollo ya se encuentra bajo fuerte influencia de los estímulos ambientales. La arborización cursa junto con el desarrollo de las espinas dendríticas, que son regiones especializadas de la membrana sobre la que hacen sinapsis los axones (figura10).

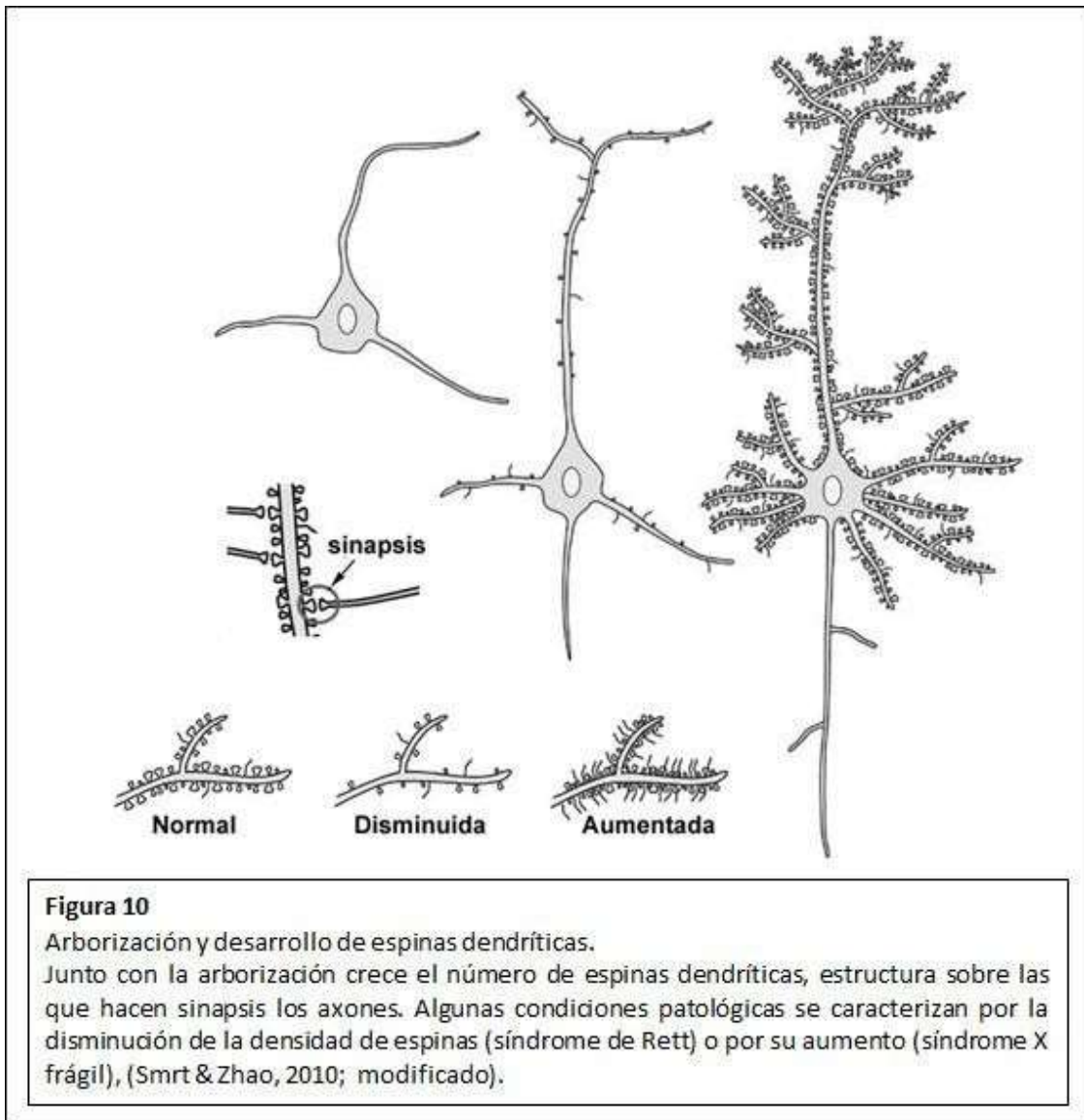


Figura 10

Arborización y desarrollo de espinas dendríticas.

Junto con la arborización crece el número de espinas dendríticas, estructura sobre las que hacen sinapsis los axones. Algunas condiciones patológicas se caracterizan por la disminución de la densidad de espinas (síndrome de Rett) o por su aumento (síndrome X frágil), (Smrt & Zhao, 2010; modificado).

Desarrollo sináptico

Las sinapsis comienzan a formarse al final del embarazo, cuando aún no se han completado los procesos de neurogénesis y migración (figuras 11 y 12). En estas primeras etapas se generan pocas sinapsis en un proceso que parece ser regulado por factores internos, genéticos y del microambiente celular con escasa o nula influencia de la experiencia. Poco antes del nacimiento pero sobre todo después, el número de sinapsis crece muy rápidamente, en oleadas, que producen picos de alta densidad sináptica seguidos por mesetas y luego procesos de eliminación denominados “poda” sináptica. Las podas pueden alcanzar gran masividad y velocidad. La poda que comienza a los dos años por ejemplo, elimina aproximadamente la mitad de las sinapsis

formadas hasta ese momento. Los picos de sinaptogénesis y poda no ocurren al mismo tiempo en toda la corteza sino que siguen un patrón para cada región. La corteza motora primaria y las cortezas sensoriales primarias muestran un pico perinatal (poco antes y poco después del nacimiento) y una poda progresiva hasta los dos años, momento en que alcanzan la densidad sináptica típica del cerebro adulto. Las cortezas de asociación, las áreas del lenguaje por ejemplo, tienen un pico alrededor de los nueve meses de vida posnatal y un proceso de poda que llega hasta los 10 años. Más tardía aún, la corteza prefrontal recién alcanza las características sinápticas adultas durante la adolescencia (figuras 11 y 12). Algunos trabajos focalizan el estudio de los cambios en la densidad sináptica en regiones asociadas a ciertas funciones y capacidades psicológicas. Por ejemplo la maduración sináptica de las cortezas asociadas a las habilidades de cognición social maduran aún más tarde, entre los 20 y los 24 años.

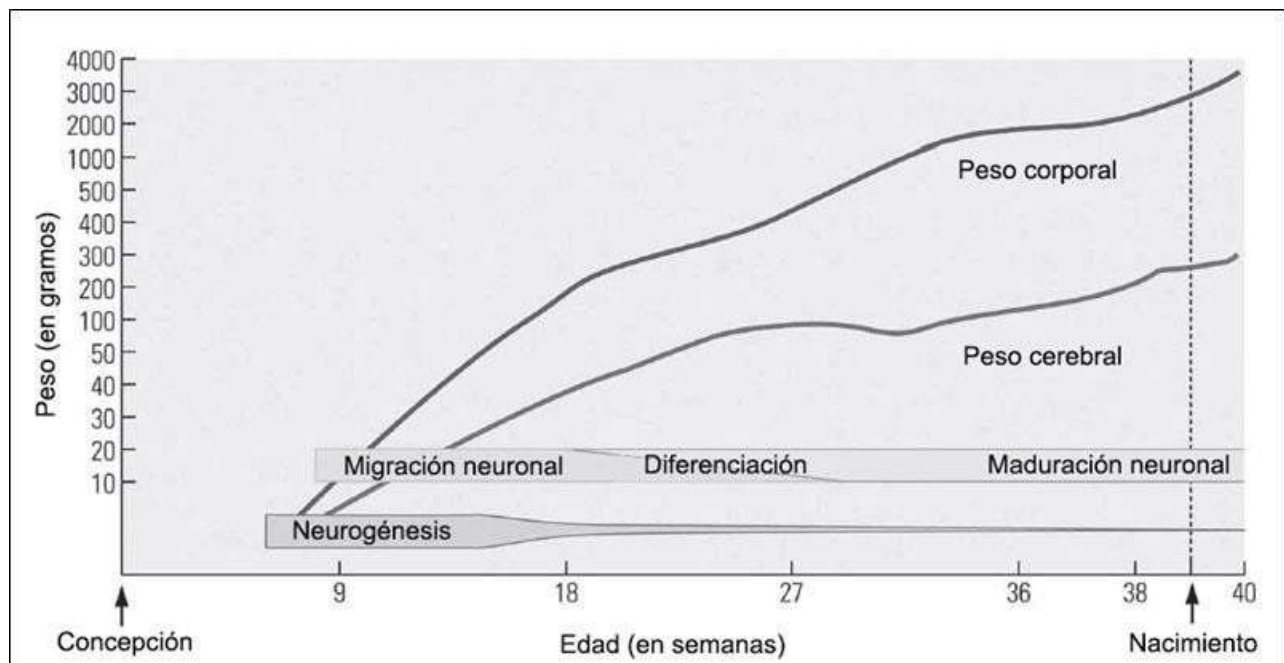


Figura 11

Procesos prenatales del desarrollo ontogénico.

La neurogénesis se superpone con la migración y ésta con la diferenciación. La maduración neuronal (el desarrollo de las prolongaciones, las sinapsis y la mielinización) continúa luego del nacimiento. En humanos, a diferencia de otros mamíferos como la rata, la migración está completa antes del nacimiento. La neurogénesis sólo continúa en regiones muy restringidas del cerebro adulto.

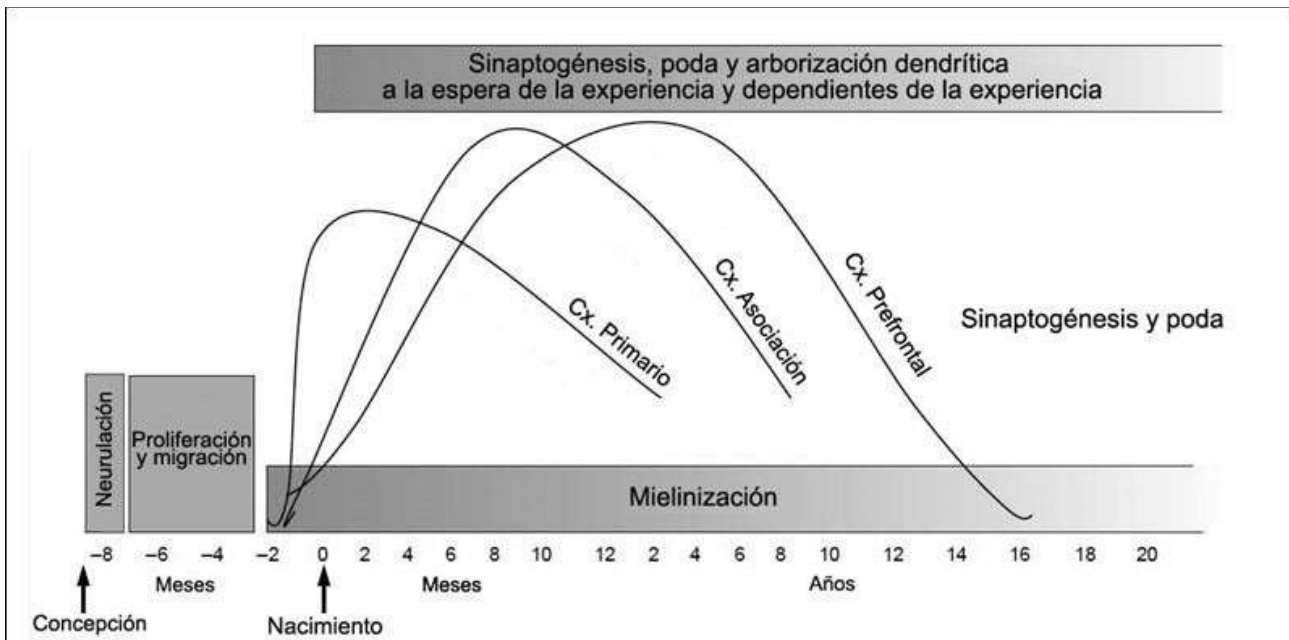


Figura 12

Procesos pre y posnatales de desarrollo ontogénico.

Poco antes y sobre todo luego del nacimiento se producen cambios masivos en la formación y poda de sinapsis. Los períodos de formación (picos de sinaptogénesis), mesetas y eliminación (podas) siguen patrones de tiempo relacionados con el tipo de corteza (primaria, secundaria o de asociación). La regularidad de estos patrones en distintos individuos indica la influencia de programas internos, y el prolongado período posnatal durante el que se producen sugiere que la influencia del ambiente y la experiencia es esencial para el "ajuste fino" de las conexiones. La mielinización, al aumentar la eficiencia de los axones en la conducción de señales, permite el trabajo de los sistemas de escala mayor (constituidos por redes conectadas a distancia).

Los cambios en la densidad sináptica se producen por sinaptogénesis o poda. Durante la ontogenia, estos procesos contribuyen a trazar la conectividad característica del cerebro adulto. Estos mecanismos no desaparecen sino que siguen disponibles durante toda la vida. Hay formación y poda de sinapsis que forman parte de los cambios plásticos de los procesos de aprendizaje y memoria. La experiencia induce cambios en el cerebro que se almacenan a largo plazo como cambios en las conexiones dentro de las redes neurales (recuadro1).

Recuadro 1

Generación y poda sinápticas: independiente, expectante y dependiente de la experiencia.

Independiente: las primeras fases del desarrollo sináptico parece independiente de la experiencia y está bajo el dominio de programas internos e influencia del microambiente celular.

Expectante de experiencia: "a la espera de experiencia" significa que el desarrollo sináptico depende de la presencia de ciertas experiencias sensoriales que son comunes a todos los miembros de una especie. Por ejemplo las sinapsis de las cortezas sensoriales dependen de la exposición a los estímulos sensoriales específicos visuales, sonoros, táctiles, etc. Estas sinapsis se desarrollan de manera similar en todos los individuos salvo circunstancias excepcionales como la privación sensorial.

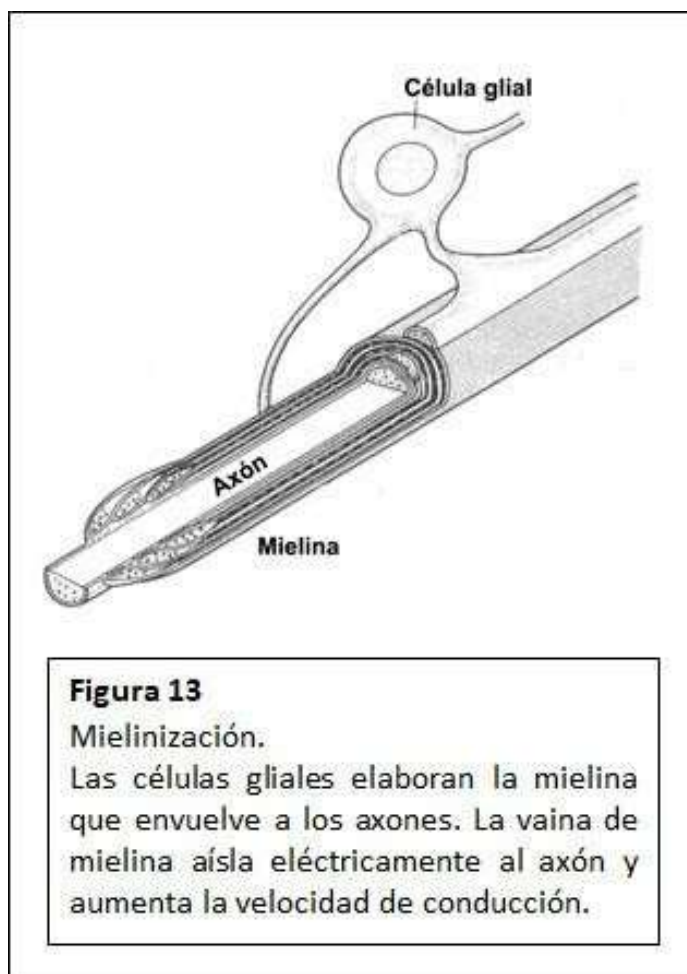
Dependiente de la experiencia: refiere a sinapsis que son únicas para cada individuo. Son las sinapsis que se pueden formar a partir de una experiencia individual, por ejemplo las que sustentan el recuerdo de una melodía o de un rostro particular.

Crecimiento posnatal del cerebro

La masa cerebral se cuadruplica entre el nacimiento y la edad adulta. Este crecimiento no se debe al aumento del número de neuronas ya que la proliferación está prácticamente finalizada en el momento del nacimiento. El crecimiento posnatal se debe al aumento notable del número y complejidad de las dendritas, al incremento de la densidad de las conexiones sinápticas en diversas regiones de la corteza y al proceso de mielinización.

Mielinización

La mielinización es el proceso por el cual los axones de las neuronas son recubiertos por una capa grasa, la vaina de mielina, que les proporciona aislamiento eléctrico y permite un aumento de la velocidad de conducción del impulso nervioso. La vaina es fabricada por un tipo particular de células gliales (figura 13). Aunque las neuronas pueden funcionar sin la capa de mielina se considera que sólo alcanzan su capacidad funcional madura cuando se ha completado su mielinización.



La mielinización no se produce al mismo tiempo en todas las neuronas del sistema nervioso. Las distintas regiones maduran siguiendo un orden jerárquico que comienza en la médula (alrededor de los 4 meses de gestación) y progresa hacia el tronco encefálico, el diencefalo y el telencefalo. En el cerebro el proceso comienza relativamente tarde y la mielinización de la sustancia blanca que subyace a la corteza también muestra una sucesión jerárquica. Las áreas sensoriales y motoras primarias comienzan a mielinizarse justo antes del nacimiento y son las primeras en completar su maduración. Luego siguen las áreas secundarias de asociación sensorial unimodal y premotora y, finalmente, las áreas terciarias de asociación frontal y parietal. La mielinización de la región

prefrontal recién se inicia después del nacimiento y continúa hasta aproximadamente los 15 años o incluso más tarde.

Síntesis del neurodesarrollo

En síntesis, hemos visto un conjunto de mecanismos que intervienen en el desarrollo ontogénico del sistema nervioso humano. Podemos ahora agrupar estos mecanismos según los niveles de organización del sistema nervioso que hemos utilizado para describirlos.

1) En el nivel anatómico macroscópico vemos los procesos de formación del tubo neural (neurulación) y de conformación regional. 2) En el nivel neuronal vimos los procesos de proliferación, migración de las neuronas a su lugar definitivo, diferenciación del fenotipo neuronal lo que incluye el desarrollo axonal y dendrítico característico de cada tipo de neurona. 3) El nivel sináptico con sus ciclos de sinaptogénesis y poda sináptica, parte de los cuales continúan durante la vida postnatal. 4) Los aspectos moleculares están presentes en varios de los procesos previamente descritos. Los procesos de proliferación neuronal como los de migración están regulados tanto por la información genética contenida en el ADN del núcleo de las neuronas como por señales químicas provenientes del medio ambiente celular. El desarrollo de los axones y dendritas también está regulado por señales químicas del microambiente que rodea a la célula, lo mismo que la apoptosis (la muerte celular programada) que está regulada por la liberación de moléculas (factores neurotróficos) por parte de la célula diana. La mielinización es también un cambio basado en la acumulación de moléculas de lípidos en forma de vaina alrededor de los axones.

Finalmente, se deben destacar cuatro aspectos del neurodesarrollo:

1) La duración del neurodesarrollo abarca muchos más años que lo que se creía anteriormente. Algunos autores consideran que el desarrollo comienza con el huevo o cigota y recién termina con la muerte. De esta manera, incluyen dentro de la ontogenia no sólo el desarrollo embrionario y fetal prenatal, sino también el desarrollo posnatal infantil, adolescente, juvenil e incluso la declinación de la senescencia.

2) Hay muchas continuidades entre el desarrollo pre y posnatal. Algunos de los procesos del neurodesarrollo, como la proliferación y la migración, finalizan antes del nacimiento, mientras que otros se inician en las últimas etapas de la vida fetal y se completan muchos años después del

nacimiento. Incluso algunos, como la formación y poda de sinapsis, se prolongan durante toda la vida.

3) La ontogenia es el fenómeno de plasticidad más masivo. Si se entiende por plasticidad la capacidad del sistema nervioso de modificarse según influencias fisiológicas y ambientales, la ontogenia es el fenómeno plástico más extraordinario porque permite pasar de una sola célula a un órgano tan complejo como el cerebro y el sistema nervioso en general.

4) La ontogenia representa también un ejemplo extraordinario de interacción entre genes y ambiente. Todos los procesos descritos pueden realizarse porque las células que intervienen contienen en sus núcleos la información genética necesaria, pero sería imposible que se llevaran a cabo adecuadamente sin las señales reguladoras provistas por el micro ambiente extracelular. La ontogenia es así un ejemplo claro de lo que señalamos en las primeras clases: los circuitos que subyacen a la conducta son formados, sostenidos y modificados por la acción conjunta de los genes y el ambiente.

5) Cualquiera de los procesos mencionados, desde la proliferación celular hasta la apoptosis y la poda de sinapsis, implican grandes cambios en la síntesis de proteínas, es decir, cambios en la expresión de genes. Constituyen ejemplos cabales de la importancia de los mecanismos epigenéticos para lograr las características fenotípicas de células, estructuras, circuitos y del conjunto del sistema nervioso.

Bibliografía consultada

- Kandel, E. R., Schwartz & Jessel T. M. (2001). Principios de neurociencia. McGraw-Hill/ Interamericana. Madrid.
- Kolb, B., & Fantie, B. D. (2009). Development of the child's brain and behavior. In Cecil R Reynolds & Elaine Fletcher-Janzen. Handbook of clinical child neuropsychology (pp. 19-46). Springer, Boston, MA.

Lista de términos clave

Los términos ayudan a diferenciar conceptos. En una nueva materia lo más probable es que te encuentres con muchos términos nuevos que refieren a conceptos también nuevos. Tratar de recordar con precisión esos términos y tener claridad sobre los conceptos que denotan te ayudará a asimilar la materia (y a comprender textos en general).

Ontogenia

Neurulación

Tubo neural

Cresta neural

Prosencéfalo

Mesencéfalo

Rombencéfalo

Neurogénesis

Migración neuronal

Diferenciación neuronal

Desarrollo axonal

Desarrollo dendrítico

Sinaptogénesis

Poda sináptica

Mielinización

Plasticidad