

# **Neurofisiología – cátedra 1**

Prof. Reg. Adj. a cargo: Nancy China

## **Neurodesarrollo**

Primer cuatrimestre de 2024

# 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 7
Desarrollo sináptico.....	página 15
Mielinización.....	página 17
Síntesis del neurodesarrollo.....	página 18
Bibliografía consultada.....	página 19

## Preguntas para guiar la lectura

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 van surgiendo, 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

### Introducción

La ontogenia (el desarrollo en un individuo) 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 ( $10^{14}$  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 redes o circuitos locales, redes conectadas a distancia y sistemas. De esta organización, intrincada pero precisa, emergen las poderosas capacidades de procesamiento de la 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. El interés científico estuvo primero dirigido a las etapas prenatales, embrionaria y fetal, porque están caracterizadas por los grandes cambios que, a partir de un pequeño número de células, dan por resultado el cerebro de un ser humano 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 la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales. 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 las áreas terciarias o de asociación multimodal). Las capacidades cognitivas específicas del ser humano no son el resultado de la aparición 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 actuando a lo largo de toda la vida. La formación y eliminación de sinapsis, por ejemplo, se mantiene durante toda la vida. Durante las primeras etapas de 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.

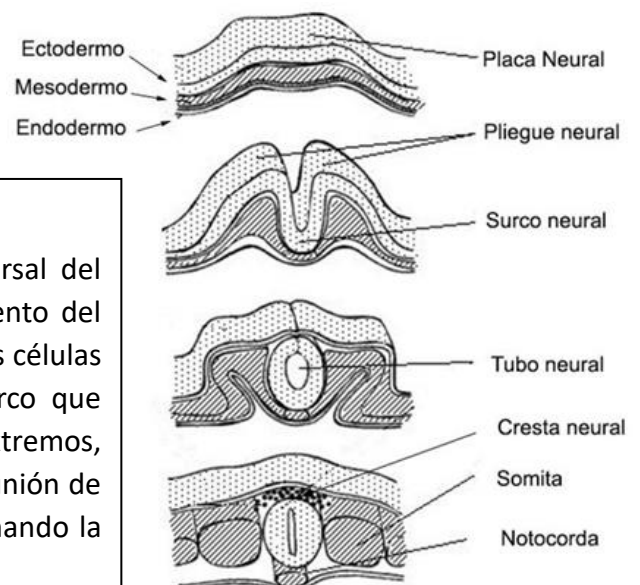
Ordenaremos la descripción de los fenómenos del neurodesarrollo en cuatro apartados: 1) formación del tubo neural (neurulación) y conformación regional, 2) proliferación y desarrollo neuronal (proliferación, migración, y diferenciación de las neuronas, desarrollo axonal y dendrítico), 3) desarrollo sináptico y 4) mielinización.

### Formación del tubo neural (neurulación) y conformación regional

La primera aproximación al desarrollo ontogenético del cerebro fue la descripción de los cambios anatómicos que ocurren durante los períodos 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 para el momento del nacimiento, aunque, como veremos, el cerebro sigue creciendo y desarrollándose.

#### 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 ahuecada en la cual se distinguen tres capas de células germinales: el ectodermo, el mesodermo y el endodermo. En el día 18 a partir de la concepción, aparece un engrosamiento en el ectodermo a lo largo de la línea media denominado *placa neural*. Luego se produce un hundimiento a lo largo de la placa llamado *surco neural*. Los bordes del surco comienzan



#### Figura 1. Neurulación

Se muestra una representación de un corte transversal del embrión. La placa neural surge como un engrosamiento del ectodermo en respuesta a la inducción ejercida por las células del mesodermo. A continuación, se produce un surco que comienza a cerrarse desde la región central hacia los extremos, hasta formar el tubo neural. A lo largo de la línea de unión de los pliegues neurales, las células se desprenden, formando la cresta neural.

a elevarse formando los pliegues neurales que terminan uniéndose para constituir el *tubo neural* (figura 1). Las células de la parte más dorsal del tubo neural, a lo largo de la línea de unión de los pliegues neurales, se desprenden formando la *cresta neural*. Las células del tubo neural dan origen a las neuronas y las células gliales del sistema nervioso central. Las células de la cresta neural dan 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 y el acueducto de Silvio (cavidades ubicadas en el encéfalo) y el conducto central (en la médula espinal) por donde circula el líquido cefalorraquídeo.

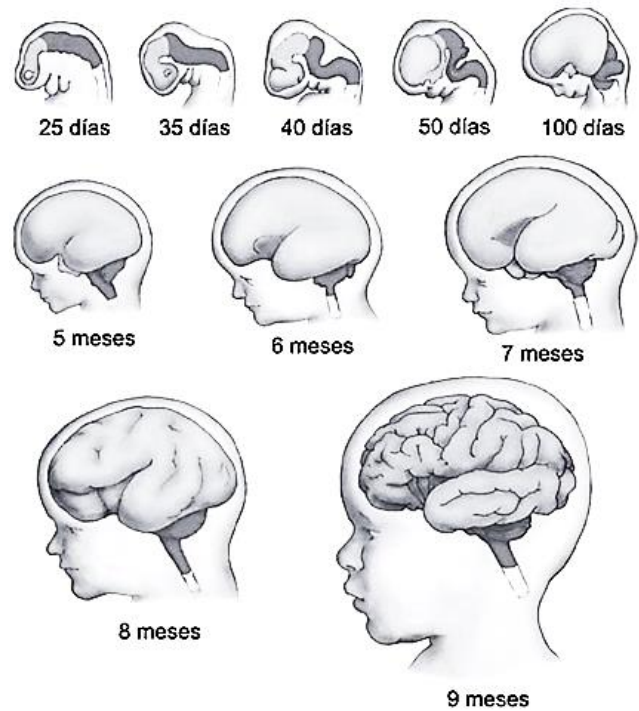
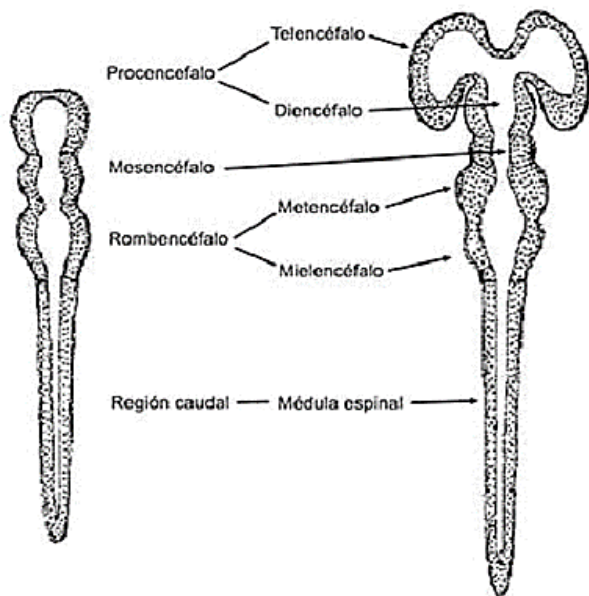
### **Conformación regional**

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 a lo largo del tubo neural que rápidamente se transforman en cinco vesículas. Estas vesículas darán origen a las siete regiones anatómicas del SNC. La vesícula anterior, el **prosencefalo**, es la que experimentará el mayor crecimiento dando origen a *los hemisferios cerebrales y el diencefalo*. La vesícula media, el **mesencefalo**, dará origen a los *pedúnculos cerebrales*. La vesícula posterior, el **rombencefalo**, dará origen a *la protuberancia, el bulbo y el cerebelo*. Finalmente, la **región caudal** originará la *médula espinal*. La tabla 1 y la figura 2 resumen 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.

**Tabla 1. Estadio de 3 y de 5 vesículas del embrión**

<b>Estadio de 3 vesículas</b>	<b>Estadio de 5 vesículas</b>	<b>Principales estructuras derivadas</b>	<b>Cavidades relacionadas</b>
Prosencefalo	Telencefalo	Hemisferios cerebrales: corteza cerebral, ganglios basales, hipocampo y núcleo amigdalino	Ventrículos laterales
	Diencefalo	Tálamo, hipotálamo y retina	Tercer ventrículo
Mesencefalo	Mesencefalo	Pedúnculos cerebrales, colículos superiores e inferiores	Acueducto de Silvio
Rombencefalo	Metencefalo	Protuberancia	Cuarto ventrículo
		Cerebelo	
	Mielencefalo	Bulbo raquídeo	
Región caudal	Región caudal	Médula espinal	Conducto central

**Figura 2 (abajo). Estadios de 3 y de 5 vesículas de la conformación regional**



**Figura 3 (arriba a la derecha). Conformación de las regiones del SN a lo largo de la gestación**

El prosencéfalo, en gris claro, es la porción más anterior del tubo neural que experimenta el mayor desarrollo embrionario. A los 25 días ya se observa un círculo, la vesícula óptica, que dará origen a la retina (forma 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 el plegamiento 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).

### ***Crecimiento posnatal del cerebro***

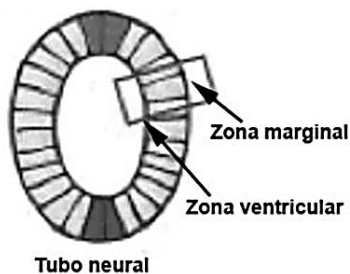
La masa cerebral prácticamente se cuadruplica entre el nacimiento y la edad adulta. La expansión posnatal del cerebro no depende del aumento del número de neuronas, como ocurre durante el período embrionario. Luego del nacimiento, la masa del cerebro crece debido a los cambios que se producen en las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

### **Proliferación y desarrollo neuronal**

Hay dos aspectos que caracterizan al cerebro adulto de los mamíferos y especialmente del humano: 1) la cantidad, la ubicación precisa y la 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, de las dendritas y la formación de las sinapsis.

## **Proliferación neuronal (neurogénesis)**

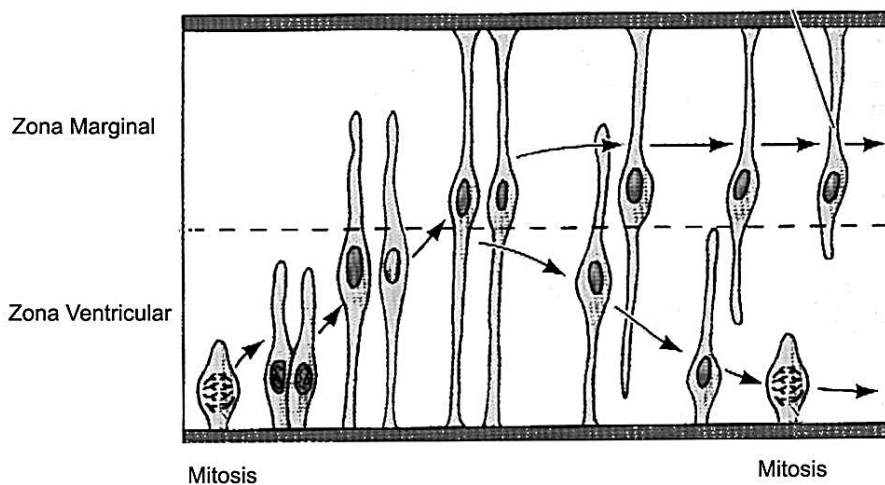
Como se señaló más arriba, la multiplicación del número de células es el proceso que está en la base del desarrollo del tubo neural y la conformación de las regiones anatómicas del SNC. En la pared del tubo neural se distingue inicialmente una zona ventricular (más interna) y otra marginal (más externa). La proliferación y la migración neuronal 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 máximo de proliferación se generan aproximadamente 250.000 neuronas nuevas ¡por minuto! La multiplicación celular adopta un patrón característico de varios pasos (figura 4).



**Figura 4. Neurogénesis en la pared del tubo neural**

A la izquierda: las zonas ventricular y marginal del tubo neural.

Abajo: el curso temporal de la neurogénesis. A la izquierda, la mitosis de una célula precursora genera dos células en cada una de las cuales crece una prolongación que contacta con la superficie de la zona marginal y tracciona su núcleo. La célula que duplica su ADN vuelve a la zona ventricular e inicia un nuevo ciclo mitótico. La otra célula no duplica su ADN y sigue el proceso de diferenciación y migración.

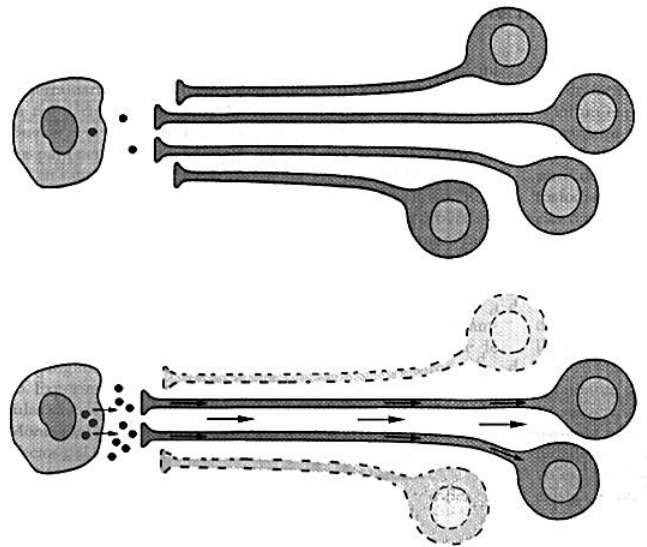


La mitosis de las células precursoras ocurre en la zona ventricular, las dos células resultantes emiten prolongaciones que se adhieren a la superficie de la zona marginal de la pared del tubo, mientras sus núcleos se desplazan hacia dicha zona. En una o ambas células se puede producir la duplicación del ADN. En las células en las que se duplica el ADN, la prolongación que las une con la zona marginal se retrae y las células regresan a la zona ventricular; allí vuelven a dividirse por mitosis. Las células que no duplican su 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 acerca de que la neurogénesis continúa en el hipocampo y en el bulbo olfatorio. 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 existentes en el pico más alto de la neurogénesis. ¿Cómo y por qué se pierde semejante cantidad de neuronas? Muchas neuronas son eliminadas en uno de los fenómenos más intrigantes del desarrollo del cerebro, el proceso de **muerte celular programada o apoptosis**. La proliferación en exceso de neuronas y la muerte celular programada de muchas de ellas parecen ser dos caras de una misma estrategia para el modelado del sistema nervioso en los mamíferos (figura 5). En los humanos, la mayor parte de la apoptosis transcurre en el último trimestre del embarazo.

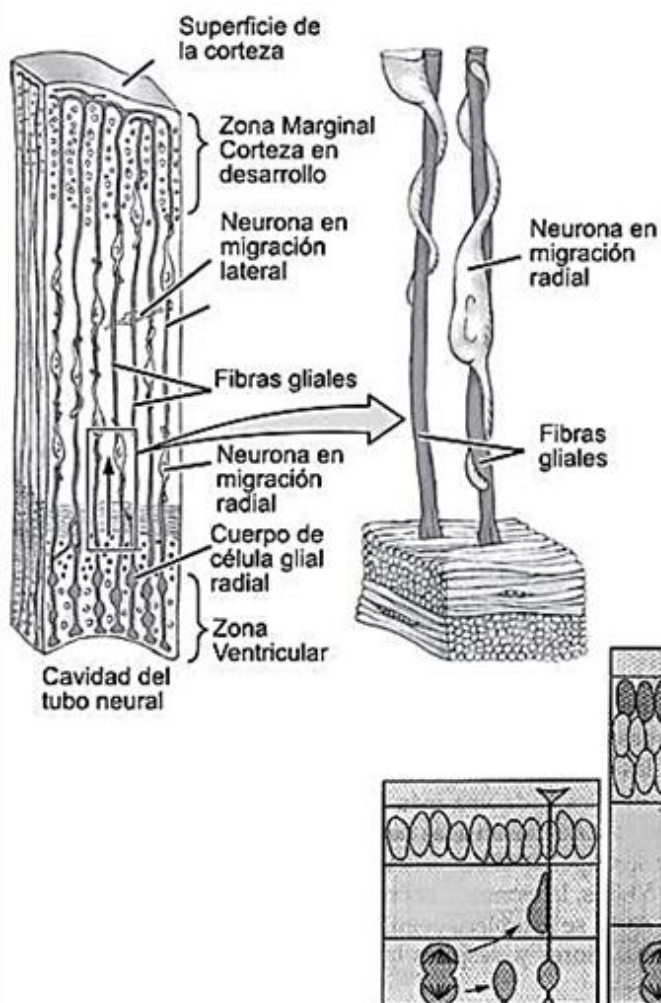


**Figura 5. Muerte celular programada (apoptosis).**

La apoptosis está estrechamente relacionada con la formación de las sinapsis porque la supervivencia de una neurona depende de que logre contactar con su célula diana. Los axones de varias neuronas llegan hasta las células diana que secretan sustancias llamadas factores neurotróficos. Estas moléculas son captadas por algunos axones y son transportadas hasta el núcleo en donde regulan la expresión de genes. Es decir que la acción de los factores neurotróficos sigue un camino inverso a la acción de los neurotransmisores: son liberados por la célula diana, ingresan al axón a lo largo del cual son transportados de manera retrógrada y provocan un efecto en la neurona que emitió dicho axón. En las neuronas cuyos axones no logran captar la cantidad suficiente de factor neurotrófico, se pone en marcha un programa genético de muerte celular. La apoptosis se distingue de la necrosis (muerte celular por lesión) en que en la primera no ocurre la liberación de sustancias tóxicas del citoplasma al espacio extracelular, que producen inflamación y toxicidad en otras células.

## Migración neuronal

En el desarrollo de la corteza cerebral, las células nacen en la zona ventricular y se desplazan hacia la superficie marginal 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, la 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 que forman la **glía radial**. 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 de la glía radial desaparecen de la corteza. Un papel clave en la migración lo juegan las moléculas de adhesión celular, proteínas que permiten la interacción de la célula migrante con las fibras de la glía radial. 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).



**Figura 6. Migración neuronal**

Abajo: las células precursoras se dividen por mitosis y una de ellas migra atravesando las capas formadas previamente.

A la izquierda: detalles de la zona ventricular en donde se produce la mitosis y se encuentran los cuerpos de las células de la glía radial. Se representan las fibras de la glía radial y el deslizamiento de las neuronas que migran en sentido radial. También se señala una neurona que migra en sentido lateral. Modificado de Kandel (2000) y Rakic (1981).

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 personas 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 guardan relación con la dificultad de esas personas para aprender a leer.

### ***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), nutritivas, de defensa y proveen la mielina que recubre a los axones de las neuronas. 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, es decir, de sus fenotipos definitivos, se denomina diferenciación celular. 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 para los neurotransmisores y el neurotransmisor que producen. Estos rasgos son relevantes para las funciones que cumplen. El gran cuerpo y largo axón de las neuronas piramidales se debe a que poseen 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, y 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.

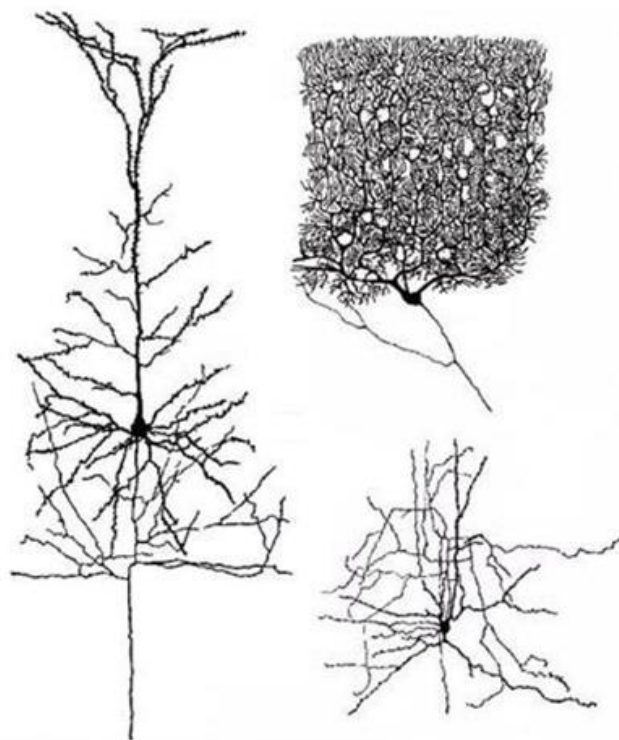
Un ejemplo de esta interacción de factores genéticos y del ambiente local es la especificación de los neurotransmisores y receptores en el fenotipo de cada neurona. En algunas, la síntesis del neurotransmisor está fuertemente determinado por los programas internos, pero en otras, en cambio, son las sustancias 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 interactuar con 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 alcanzado la ubicación en su correspondiente capa. Si no la alcanza, aspectos esenciales de su morfología y conectividad se desarrollan de manera anómala produciendo malfuncionamiento de esa región.

### ***Desarrollo axonal***

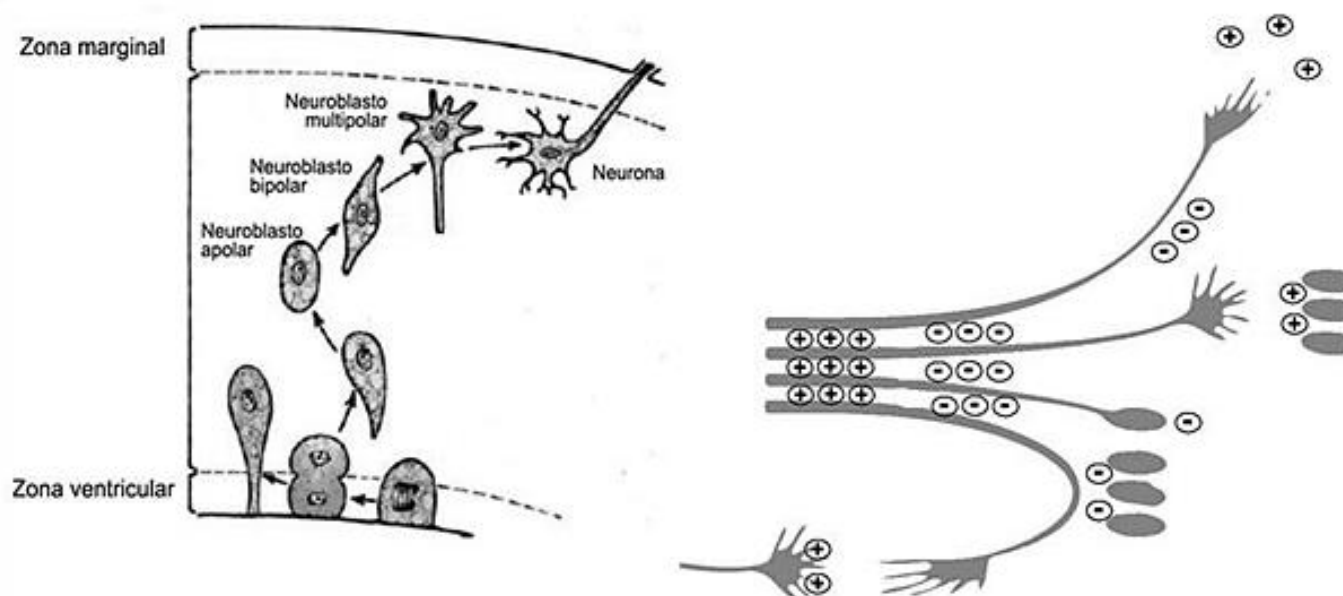
Los axones comienzan a desarrollarse durante la migración y su crecimiento es muy rápido, de alrededor de 1 mm por día (figura 8). Los axones avanzan rápidamente hacia regiones subcorticales, otras áreas de la corteza o el hemisferio contralateral. La corteza también recibe axones que crecen desde el tálamo y conectan con las células corticales cuando éstas ya han alcanzado su ubicación 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**. El cono de crecimiento consiste en un conjunto de extensiones

### **Figura 7. Fenotipo neuronal**

Las neuronas difieren en sus características fenotípicas, tanto morfológicas (tamaño del soma, longitud del axón, ramificaciones dendríticas) como funcionales (propiedades de descarga, tipo de receptores, neurotransmisores).



móviles llamadas filopodios que se aproximan a las células, reconociendo y respondiendo a señales químicas. Estas señales consisten en moléculas que pueden provocar 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 al axón hasta su objetivo (otra neurona, una célula muscular o glandular) y una vez que lo alcanza, comienza el proceso de formación de sinapsis.



### Figura 8. Desarrollo axonal

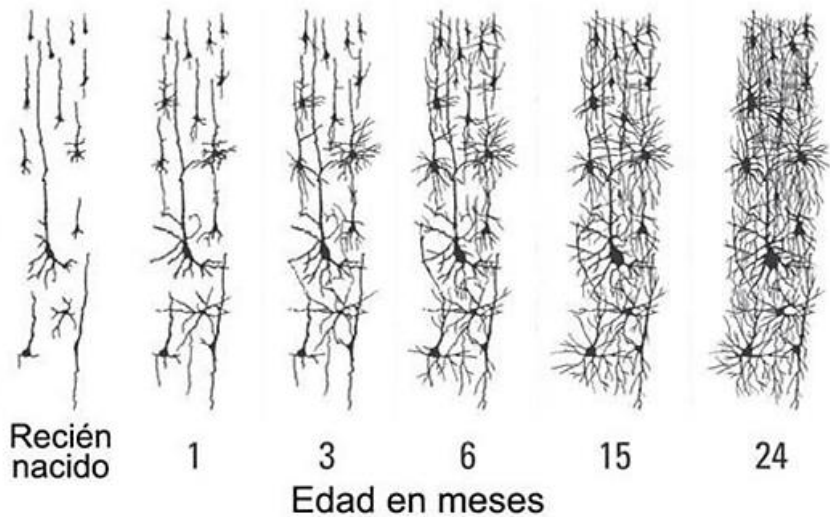
Izquierda: diferenciación durante la migración. Luego de la mitosis, una de las células precursoras migra hacia la zona marginal atravesando regiones en las que encuentra moléculas que señalizan el crecimiento de sus prolongaciones. Modificado de Valdés Valdés et al. (2010).

Derecha: las señales de atracción de axones pioneros facilitan la adhesión de los axones en desarrollo para la formación de haces o fascículos; las señales de repulsión producen el desvío de los axones. Las 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 ubicación definitiva, luego de la migración, y su crecimiento no es tan veloz como el del axón. Hay dos procesos en el desarrollo dendrítico: la arborización y la formación de espinas dendríticas. Al principio, las prolongaciones dendríticas son simples, pero luego alcanzan ramificaciones profusas que se parecen a las ramas de un árbol sin hojas (figura 9).





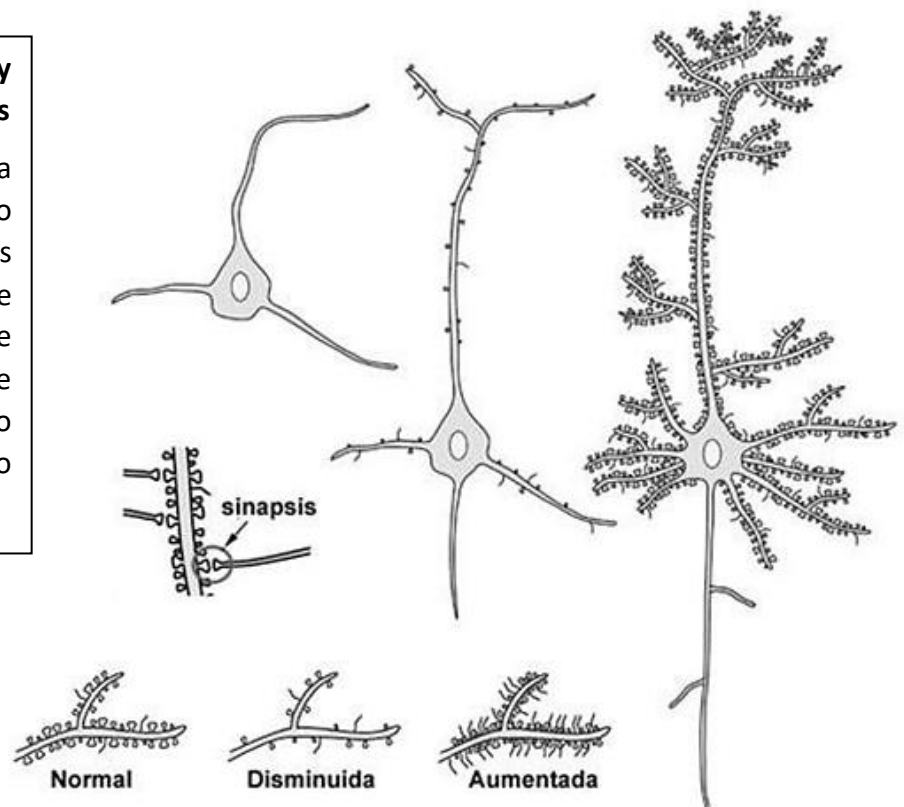
**Figura 9. Desarrollo dendrítico**

En la corteza de una persona recién nacida hay muy pocas prolongaciones dendríticas. La arborización dendrítica aumenta hasta los 2 años de edad y luego sufre modificaciones según la región cortical (Conel, 1967).

Las espinas dendríticas son regiones especializadas de la dendrita, pequeñas protuberancias que parecen emerger para salir al encuentro de los terminales sinápticos para luego establecer contacto sináptico con los mismos. Como el axón alcanza a su célula diana antes de que ésta desarrolle sus procesos dendríticos, se piensa que los axones emiten señales químicas necesarias para la diferenciación dendrítica. La diferenciación dendrítica incluye la determinación de qué receptores se sintetizarán en las espinas dendríticas con las que hará contacto el terminal sináptico del axón. El desarrollo dendrítico comienza en la etapa prenatal, pero continúa durante varios meses después del nacimiento, cuando el desarrollo ya se encuentra bajo una fuerte influencia de los estímulos ambientales. La arborización cursa junto con el desarrollo de las espinas dendríticas (figura10).

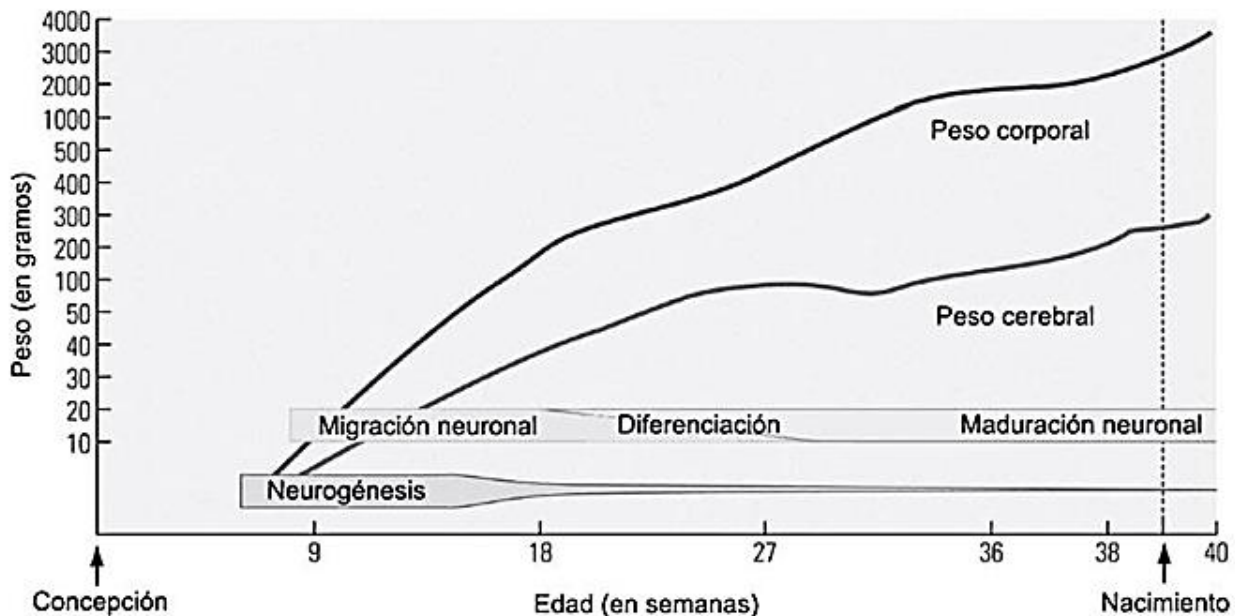
**Figura 10. Arborización y desarrollo de espinas dendríticas**

Simultáneamente con la arborización, aumenta el número de espinas dendríticas. Algunas condiciones patológicas se caracterizan por la disminución de la densidad de espinas (síndrome de Rett) o por su aumento (síndrome de X frágil). Modificado de Smrt y Zhao (2010)



## 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).

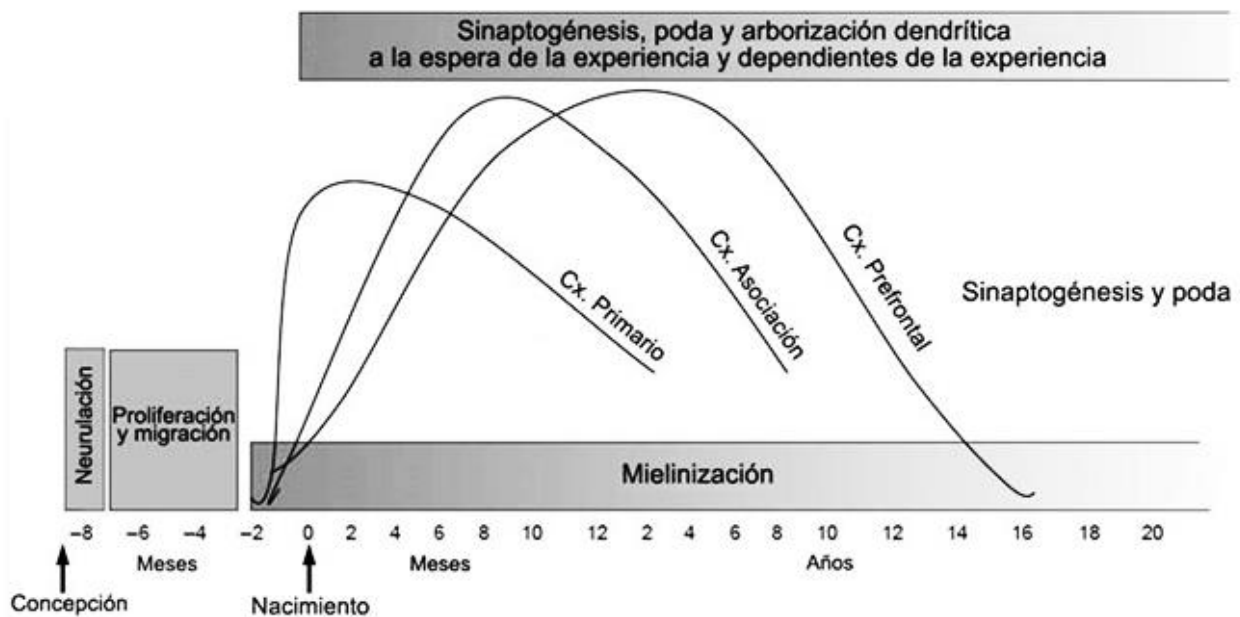


**Figura 11. Procesos prenatales del desarrollo del SN**

La neurogénesis se superpone con la migración y ésta, con la diferenciación. La maduración neuronal (el desarrollo de las prolongaciones, la formación de las sinapsis y la mielinización) continúa luego del nacimiento. En la especie humana, a diferencia de otros mamíferos como la rata, la migración neuronal está completa antes del nacimiento.

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** seguidas por mesetas y luego por procesos de eliminación denominados “poda” sináptica. Las podas sinápticas pueden alcanzar gran masividad y velocidad. Por ejemplo, la poda que comienza a los dos años de edad elimina aproximadamente la mitad de las sinapsis formadas hasta ese momento. Los picos de **sinaptogénesis** y **poda sináptica** 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 de sinaptogénesis 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, como las áreas del lenguaje, muestran un pico de sinaptogénesis alrededor de los nueve meses de vida posnatal y un proceso de poda que llega hasta los 10 años. Más tarde aún, la corteza prefrontal recién alcanza las características sinápticas adultas durante la adolescencia

(figuras 11 y 12). Algunos trabajos focalizan en 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 se alcanza aún más tarde, entre los 20 y los 24 años.



**Figura 12. Procesos pre y postnatales del desarrollo del SN**

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 terciaria). La regularidad de estos patrones en distintas personas indica la influencia de programas internos, y el prolongado período postnatal durante el cual 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 para conducir el impulso nervioso, permite el funcionamiento de los sistemas de mayor escala (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 en 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 (recuadro 1).

**Recuadro 1. Generación y poda sinápticas: independiente, expectante y dependiente de la experiencia**

**Independiente:** las primeras fases de desarrollo sináptico parecen independientes de la experiencia y están bajo el dominio de programas internos y de la influencia del microambiente celular.

**Expectante de la experiencia:** “a la espera de la 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.

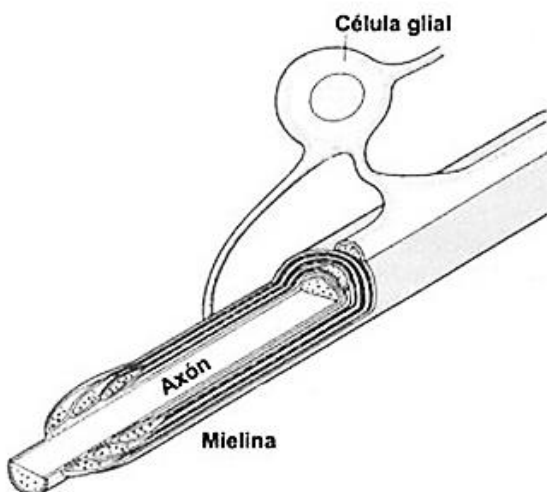
**Dependiente de la experiencia:** refiere a sinapsis que son únicas para cada individuo. Son las sinapsis que se pueden formar a partir de una experiencia individual; por ejemplo, las que sustentan el recuerdo de una melodía o de un rostro particular.

### **Crecimiento posnatal del cerebro**

La masa cerebral se cuadriplica 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.



**Figura 13. Mielinización**

Las células gliales elaboran la mielina que envuelve a los axones de las neuronas. La vaina de mielina aísla eléctricamente al axón, lo cual aumenta la velocidad de conducción del impulso nervioso.

La mielinización no se produce al mismo tiempo en todas las neuronas del sistema nervioso. Las distintas regiones son mielinizadas siguiendo un orden jerárquico que comienza en la médula espinal (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 ontogenético del sistema nervioso humano. Ahora podemos agrupar estos mecanismos según los niveles de organización del sistema nervioso que hemos utilizado para describirlos.

En el **nivel anatómico macroscópico**, se describen los procesos de *formación del tubo neural (neurulación)* y de *conformación regional*. En el **nivel neuronal**, observamos 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. El **nivel sináptico**, encontramos los ciclos de *sinaptogénesis y poda sináptica*, parte de los cuales continúan durante la vida postnatal. 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 cinco aspectos del neurodesarrollo:

- 1) La duración del neurodesarrollo abarca muchos más años de lo que se creía anteriormente. Algunos autores consideran que el desarrollo comienza con el huevo o cigota y 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 los factores genéticos y ambientales. 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 microambiente extracelular. La ontogenia es así un ejemplo claro de que 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 los genes. Constituyen ejemplos cabales de la importancia de los mecanismos epigenéticos para lograr las características fenotípicas de las células, las estructuras, los circuitos y del conjunto del sistema nervioso.

### **Bibliografía consultada**

Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. (2001). *Principios de neurociencia. 4ta. Edición*. Madrid: McGraw-Hill.

Kolb, B., & Fantie, B. D. (2009). Development of the child's brain and behavior. En Cecil R. Reynolds & Elaine Fletcher-Janzen. *Handbook of clinical child neuropsychology. Third edition* (pp. 19-46). Boston, MA: Springer.