



Tema 9

Desarrollo del Sistema Nervioso

**Fundamentos de Psicobiología curso
2023/2024**

Tutora: Mónica Martínez Ramos.

Correo electrónico: monmartinez@seu-durgell.uned.es

¿QUÉ VEREMOS? ÍNDICE

- 1- MARCANDO EL TERRITORIO DEL SISTEMA NERVIOSO: NEURULACIÓN DEL EMBRIÓN
- 2- SE ESTABLECEN LOS LÍMITES: FORMACIÓN DE LAS DIVISIONES DEL SISTEMA NERVIOSO
- 3- FASES DEL DESARROLLO EN EL TUBO NEURAL
- 4-FASES DEL DESARROLLO EN EL TUBO NEURAL
- **PERIODO EMBRIONARIO DE LA TERCERA A LA OCTAVA SEMANA [2021]: enlace:**
<https://youtu.be/692FPm9YNgs>

■ MARCANDO EL TERRITORIO DEL SISTEMA NERVIOSO: NEURULACIÓN DEL EMBRIÓN

■ SE ESTABLECEN LOS LÍMITES: FORMACIÓN DE LAS DIVISIONES DEL SISTEMA NERVIOSO

Desarrollo del Tubo Neural: formación de las Vesículas Encefálicas y de la Médula Espinal
Segmentación del Tubo Neural: Factores que Establecen los Límites

Se establece el Patrón Dorso-Ventral en el Tubo Neural: Regionalización Funcional

Desarrollo de la Cresta Neural: Formación del SNP

■ FASES DEL DESARROLLO EN EL TUBO NEURAL

Proliferación Celular. ¿Dónde están las Madres?
Zonas Proliferativas del Neuroepitelio Cortical
Zonas del Telencéfalo Extracortical que contribuyen al Desarrollo de la Neocorteza
Tiempo de Nacimientos: Neurogénesis

Migración celular y Desarrollo del Neuroepitelio Cortical

Cada Población es Distinta: Maduración Neuronal y Formación de las Vías de Conexión

Los Impulsores del Urbanismo Neural: El Cono de Crecimiento y los Factores que guían los Axones hacia sus Destinos

Control de Poblaciones: Supervivencia y Muerte Neuronal

Factores implicados en la Supervivencia Neuronal

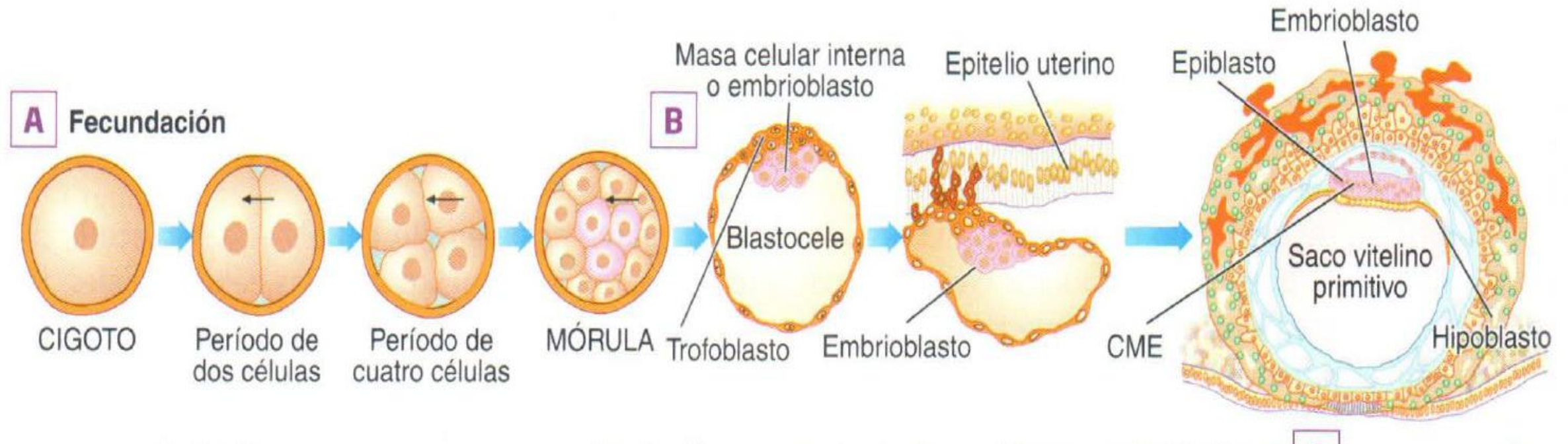
Se remodelan las Vías de Conexión

¿Hasta cuándo la Remodelación?

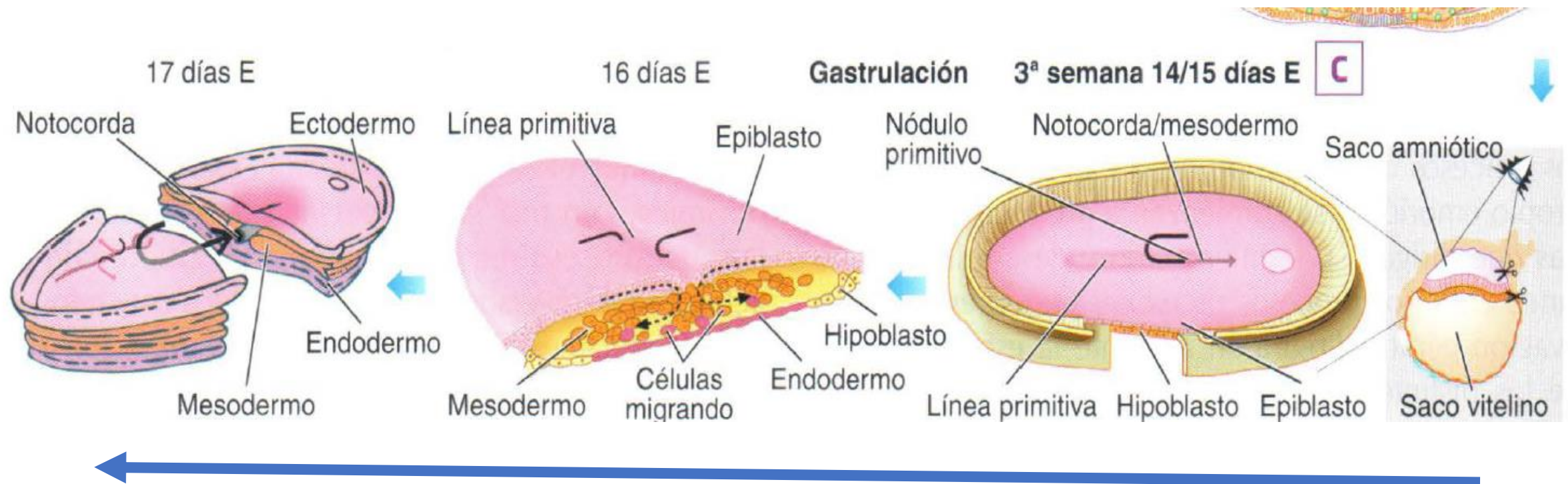
➤ 1- MARCANDO EL TERRITORIO DEL SISTEMA NERVIOSO: NEURULACIÓN DEL EMBRIÓN: ¿Cómo se forma el embrión primitivo?

➤ **El proceso de morfogénesis** (proceso global por el que el SN adquiere su forma madura) del SN en el que adquiere la configuración característica de su especie **comienza en el desarrollo embrionario temprano.**

➤ **Tercera semana** el embrión tiene una forma aplanada de disco en el que se distinguen dos capas de células: hipoblasto y epiblasto (las células madre embrionarias (CME)). ➡ Se produce la **Gastrulación**: formarse una invaginación en la parte dorsal del disco embrionario - el **nódulo** y la **línea primitiva**- por la que se movilizan parte de las células del epiblasto y van ingresando al interior del disco. ➡



- A partir del **epiblasto** (en la gastrulación) se configura un disco con tres capas:
1 endodermo (capa interna), **2 ectodermo** (capa externa) **3 mesodermo** (capa intermedia) ; formando la **notocorda** (precursora columna vertebral que define el eje céfalo-caudal y medio-lateral del embrión).



¿Cómo se inicia el desarrollo del SN?

Por **Neurulación** (formación del tubo neural), se establece entre las capas embrionarias en la gastrulación.

1ª) La **neurulación** comienza con la **inducción neural** del ectodermo, proceso que marca el territorio neural. Este proceso de inducción se dirige desde el **mesodermo** que forma la **notocorda** (**notocorda-mesodermo**) Fig. 9.2.

La notocorda envía mensajes (señales inductoras) al **ectodermo** se convierte en **neuroectodermo** (2 y 3), liberando **señales inductoras** (inhiben la unión de proteínas). Estas señales bloquean las proteínas morfogenéticas óseas impidiendo que se unan a receptores de proteína ósea, y lo diferencien como tejido epidérmico y promueven la diferenciación neural (5).

Seguidamente, en este proceso de interacción, el mesodermo promueve la proliferación de las células del neuroectodermo y se forma una **placa neural gruesa** y comienza su regionalización.

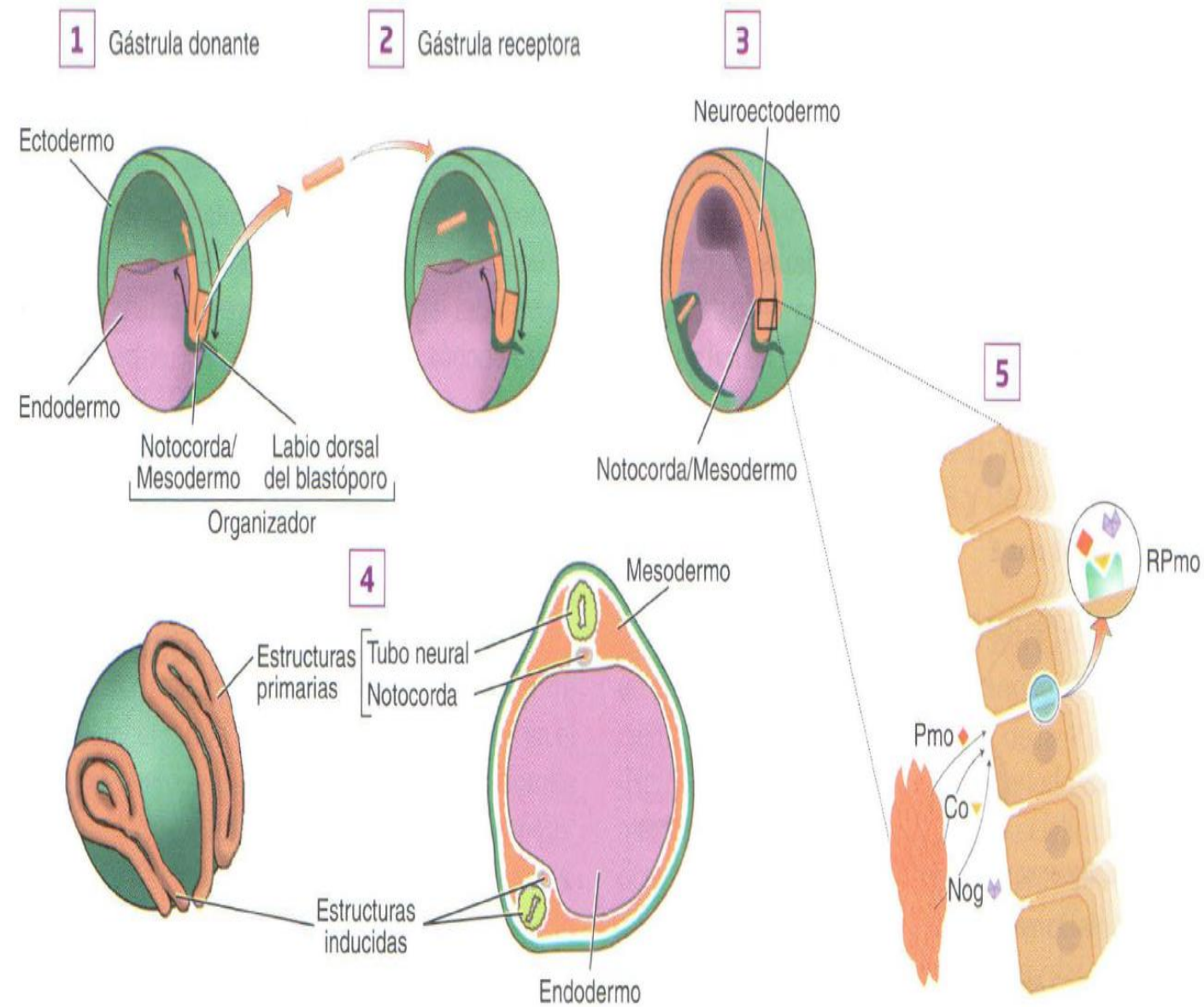
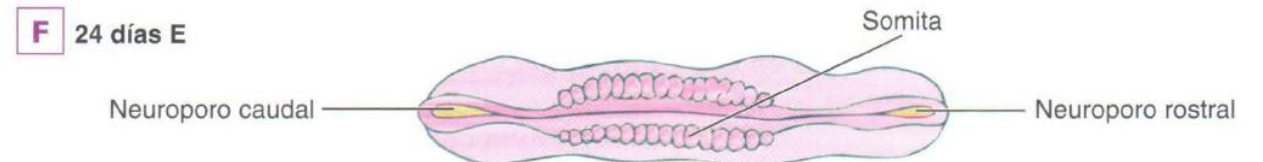
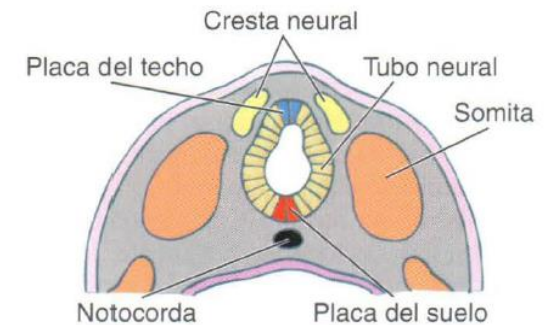
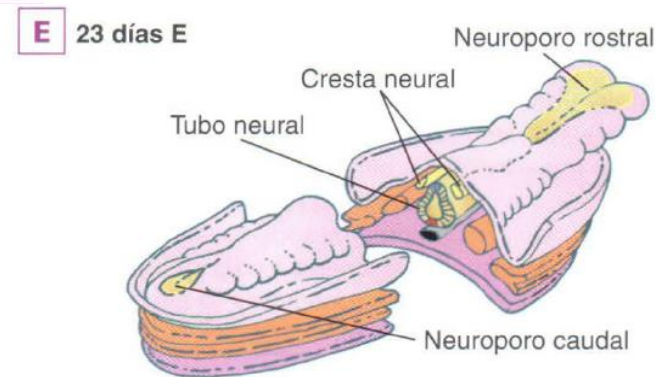
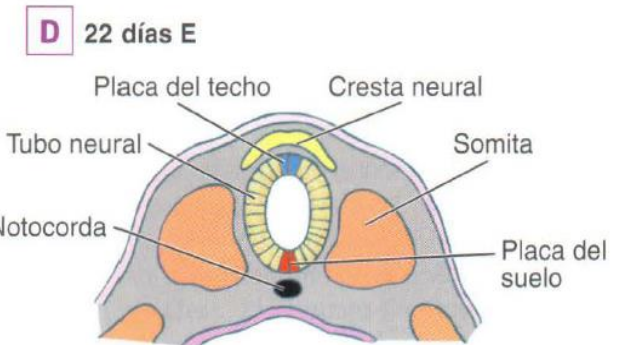
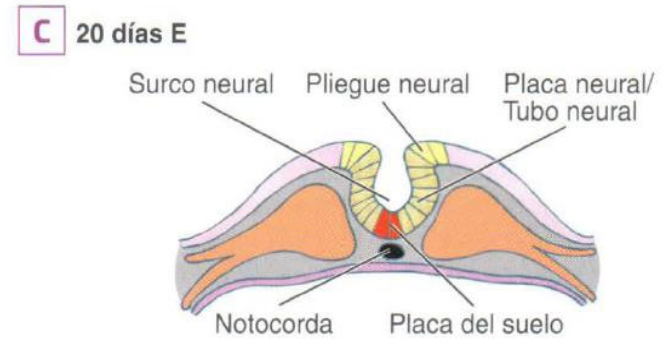
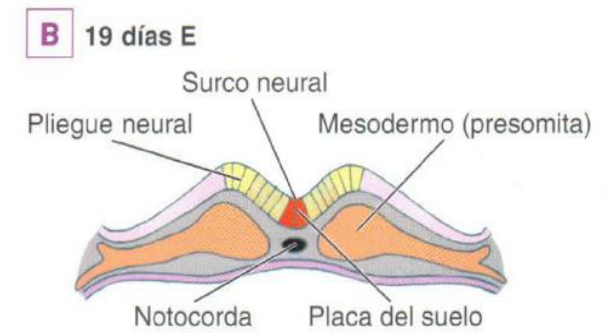
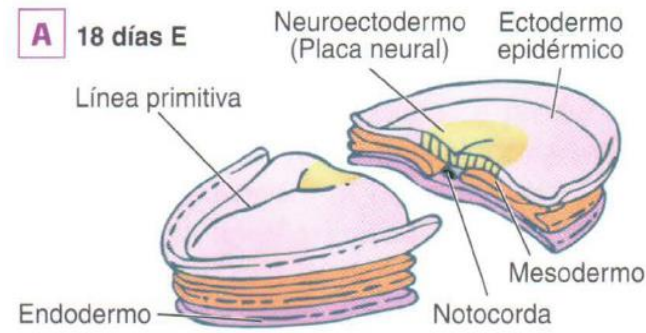


Figura 9.2

- **2º) paso de la neurulación**, la placa neural entra en un proceso de transformación (Fig. 9.3). **De los días 18 al 24 (primer mes de gestación) se cierra el tubo neural dando lugar al SNC y por encima la cresta neural que dará lugar al SNP.**
- **A.** Tras la inducción neural el neuroectodermo se engrosa y forma la placa neural rostral al nódulo primitivo.
- **B.** Se elevan los laterales de la placa neural en el eje rostro-caudal y se forman los pliegues neurales y el surco neural.
- **C.** Se acentúa el surco neural y los pliegues neurales se acercan.
- **D.** La fusión de los pliegues neurales mediales va formando el **tubo neural** desde el centro hacia los extremos del embrión. La parte lateral de los pliegues neurales forma la **cresta neural** dorsalmente, entre el ectodermo y el tubo neural. El mesodermo adyacente se segmenta en somitas (unidades repetitivas precursoras de la musculatura axial y del esqueleto).
- **E.** Permanecen aún abiertos los extremos del tubo neural: los neuróporos rostral y caudal. La cresta neural se ha escindido en dos partes simétricas y se ha situado lateral al tubo neural.
- **F.** El tubo neural está prácticamente formado.



2- SE ESTABLECEN LOS LÍMITES: FORMACIÓN DE LAS DIVISIONES DEL SISTEMA NERVIOSO.

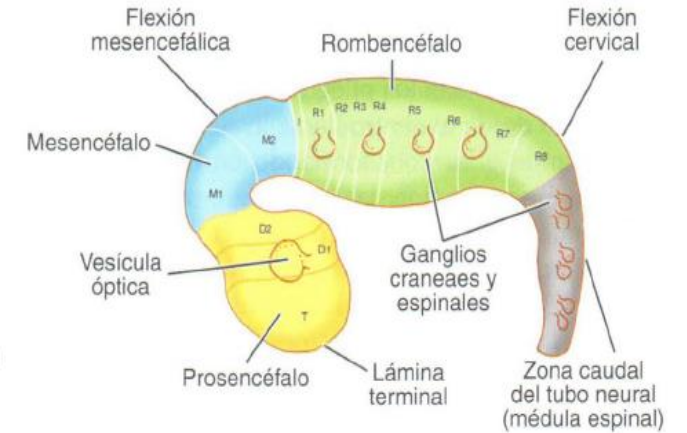
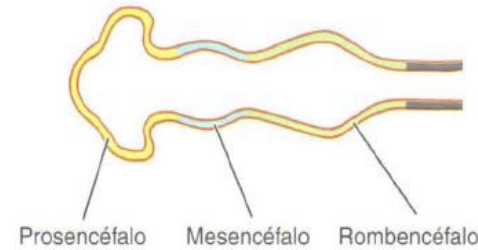
➤ **Segmentación del Tubo Neural: Factores que Establecen los Límites.**

➤ **Desarrollo del Tubo Neural: formación de las Vesículas Encefálicas y de la Médula Espinal:**

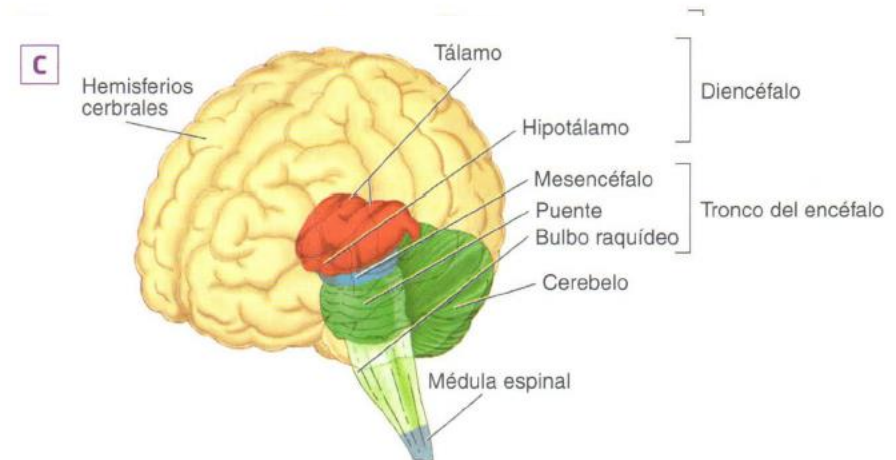
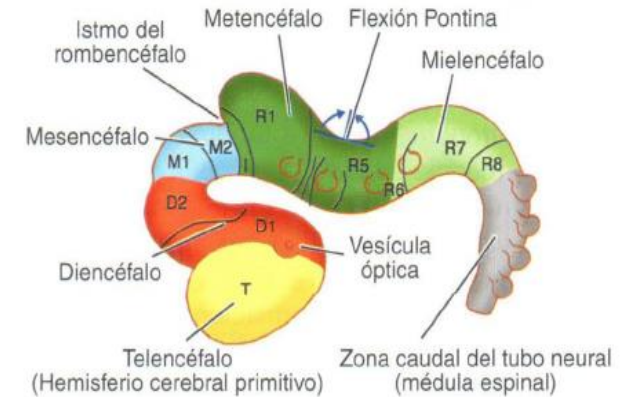
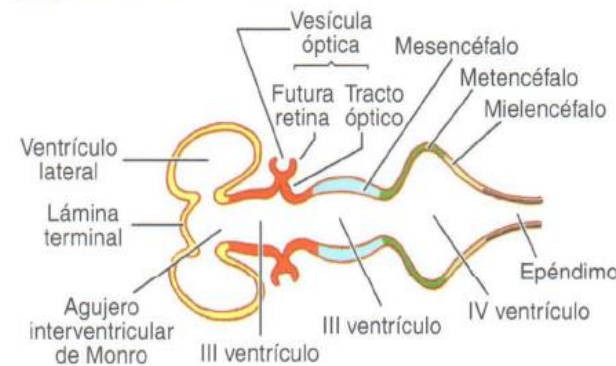
Al final de la 4ª semana: se cierra el neuróporo rostral y se forman tres vesículas encefálicas primarias: **Prosencéfalo, Mesencéfalo, Rombencéfalo** (adyacente está la médula espinal).

5ª semana: se diferencia en el **prosencéfalo** el **telencéfalo** y el **diencéfalo**. El **rombencéfalo** se divide en **metencéfalo** (futura protuberancia y cerebelo) donde se forma la flexión ponina y **mielencéfalo** (bulbo raquídeo).

A 4 semanas E



B 5 semanas E



Segmentación del Tubo Neural: Factores que Establecen los Límites.

Embrión humano 5 semanas. →

El tubo neural presenta un patrón característico de segmentación.

- **NEURÓMEROS:** Segmentos transitorios en los que se divide el tubo neural embrionario. (desaparecen)
- **ROMBÓMEROS:** Vesículas transitorias en las que se segmenta el rombencéfalo embrionario.
 - Unidades repetidas con entidad propia
 - Marcadas por entradas y salidas de nervios espinales
 - Dirigidas por genes HOX (establecen organización por segmentos)

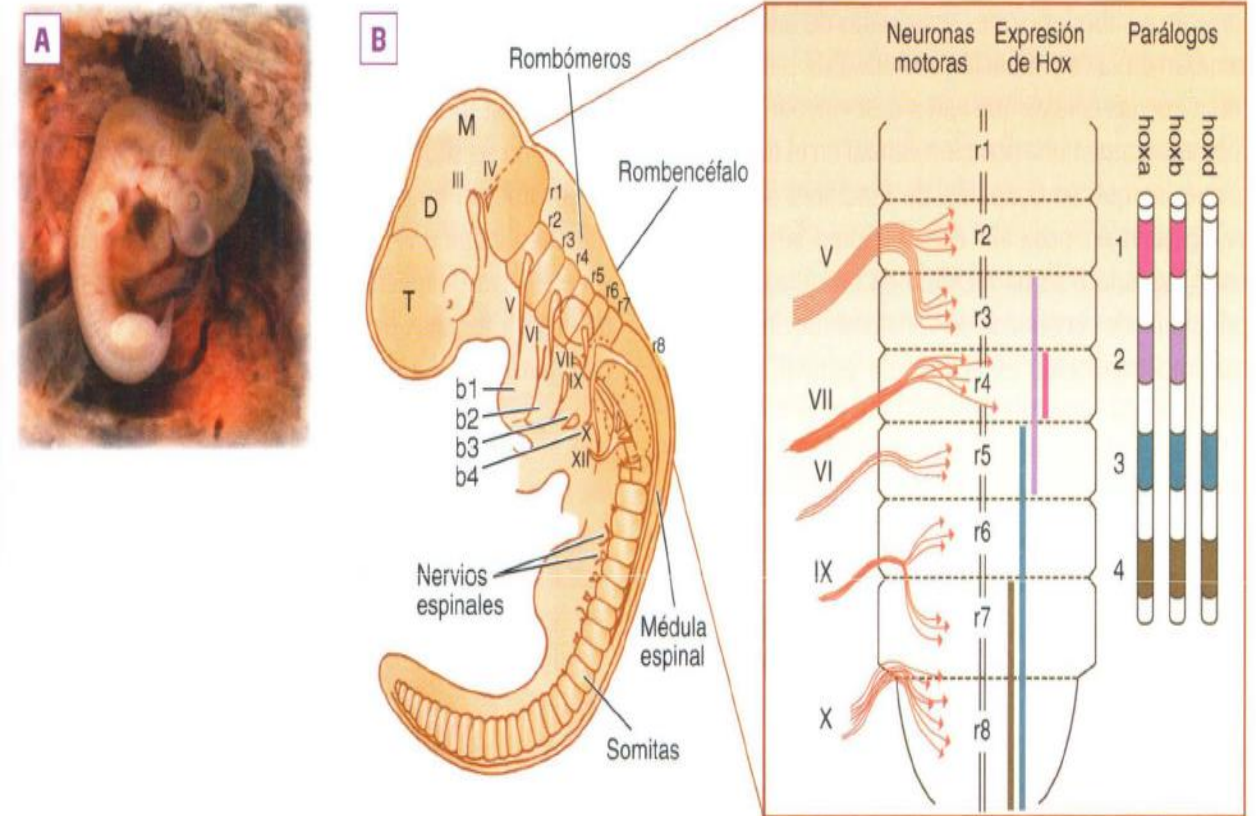


Figura 9.5

Se establece el Patrón Dorso-Ventral en el Tubo Neural: Regionalización Funcional

- ¿Como se establece la especialización funcional del SNC?

- Células con **funciones motoras** ocuparan posiciones **ventrales** y células con **funciones sensoriales** ocuparan **posiciones dorsales**.

- A. Las señales inductoras **dorsalizantes** provienen del **ectodermo dorsal**, e inducen la diferenciación de la cresta neural y de la placa del techo. Señales del ectodermo y de la placa del techo dorsalizan la placa alar. Las señales **ventralizantes** provienen de la **notocorda** y de la placa del suelo e inducen la diferenciación de la placa basal.
- B. Patrón dorso-ventral en la futura médula espinal: el surco limitante separa las placas alar y basal. (A. Adaptada de E.M. Gorostiza, 1996).

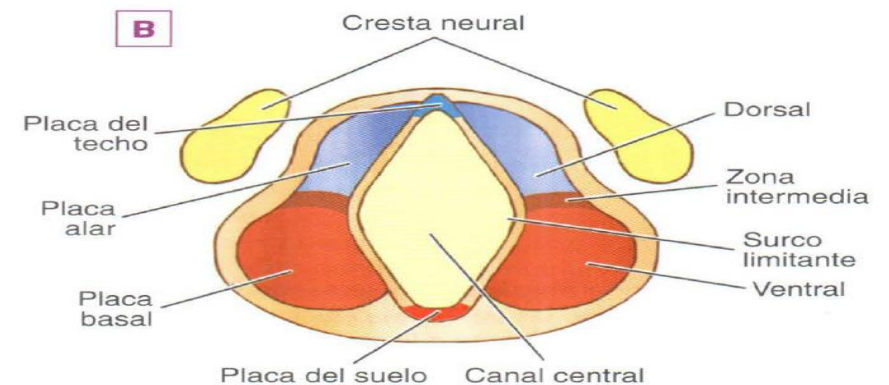
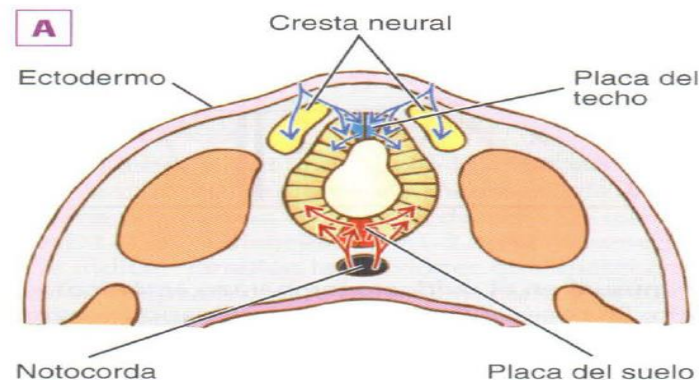


Figura 9.6

Desarrollo de la Cresta Neural: Formación del SNP

- ✓ **La cresta neural da lugar al SNP**
- ✓ Se extiende desde la vesícula diencefálica hasta el extremo caudal del tubo neural.
- ✓ **Células a las que da lugar:** a todas las neuronas y la glía de los ganglios espinales, la glía, neuronas de los ganglios craneales, las células de Schwann, las células de los ganglios del SN autónomo, las células cromafines de la médula suprarrenal, y parte de la pia madre y la aracnoides. Otras células no neurales (melanocitos, células del cartílago, hueso y tejido conectivo del cráneo) también derivan de la cresta neural.
- ✓ **Vías de migración:** *matriz extracelular y moléculas de adhesión celular (MAC)*

1- **Vía ventromedial:** células SNP y medula suprarrenales.

2- **Vía dorsomedial:** células no neurales.

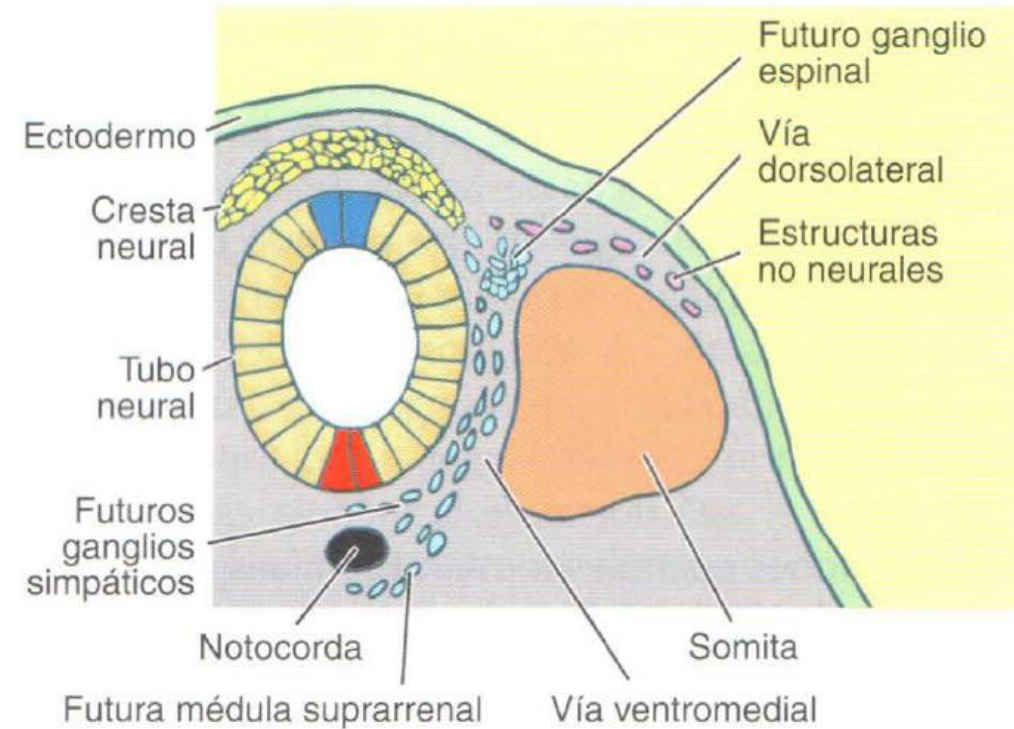


Figura 9.7

A) Formación ganglios espinales:

4/5 semanas

localización por las somitas a intervalos a ambos lados región caudal del tubo neural.

B) 6ª semana: unión entre ganglios periféricos de la cresta neural y la medula espinal.

C) A partir 4º mes: células de Schwann junto a los axones periféricos forman la vaina de mielina.

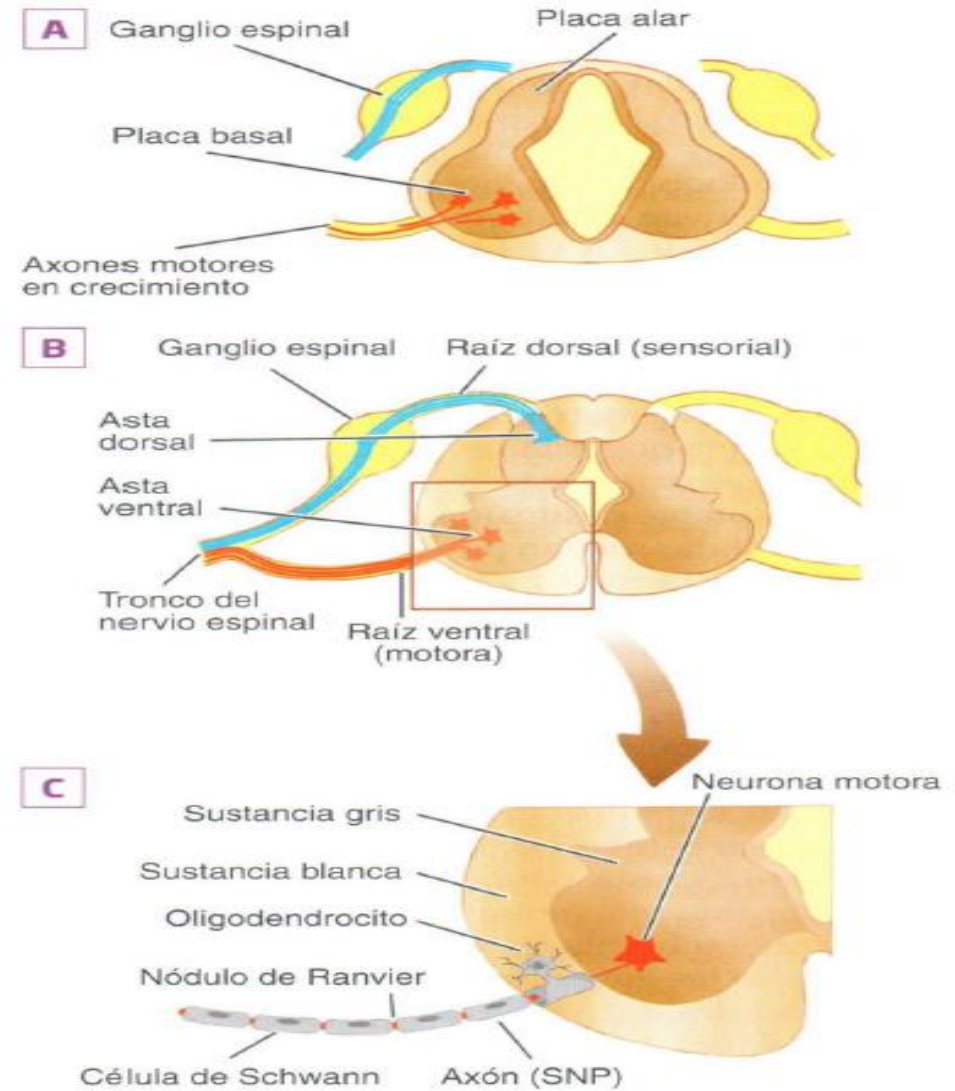
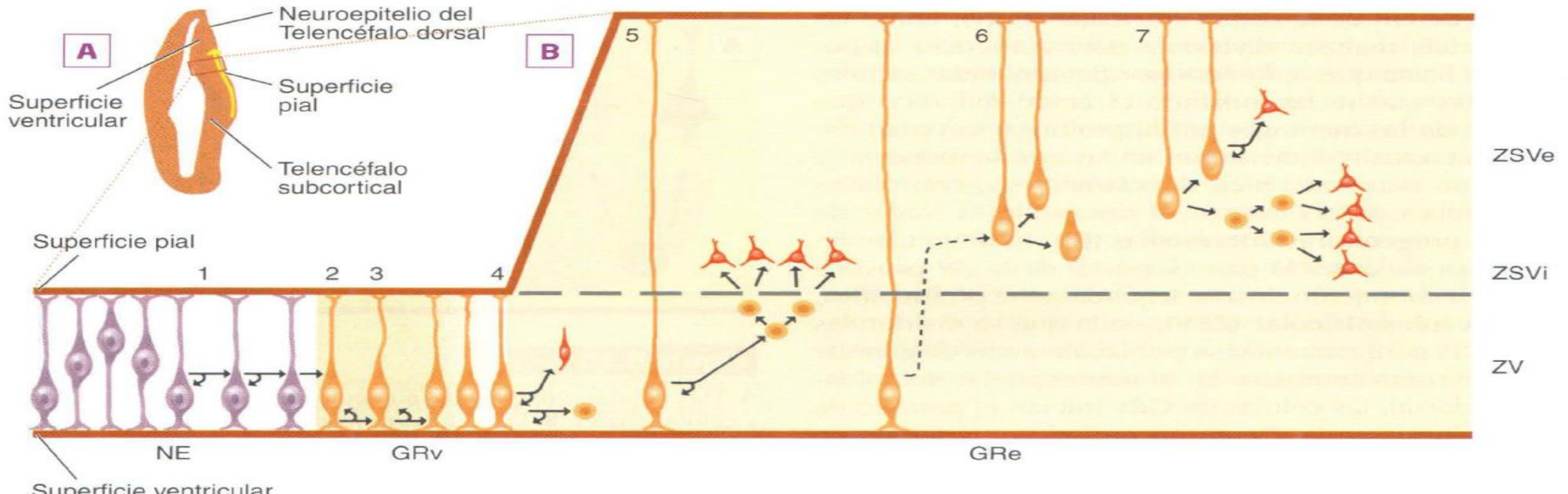


Figura 9.8

3. FASES DEL DESARROLLO EN EL TUBO NEURAL (da lugar al SNC)

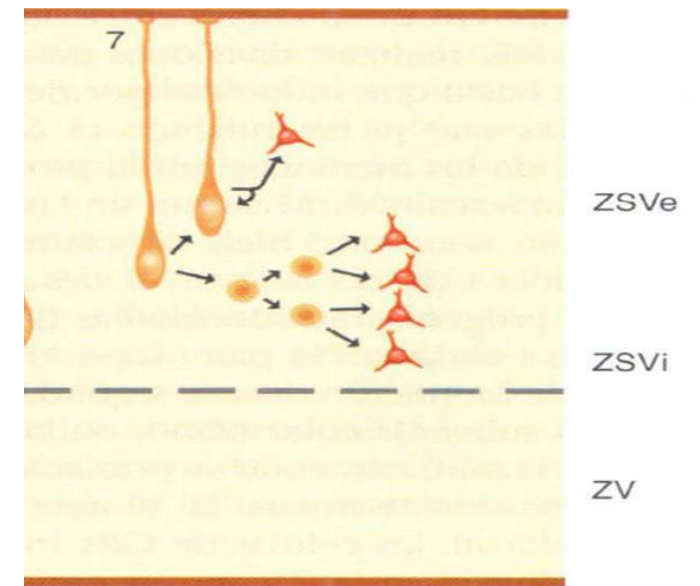
- La morfogénesis neural no ocurre al mismo tiempo en las diferentes divisiones del tubo neural, por eso no todas las estructuras se desarrollan a la vez.
- Neuroepitelio** como origen de la proliferación celular; en él se encuentran las **células madre/progenitoras**.
- Proliferación Celular ¿Dónde están las Madres?**
: Como ejemplo tomaremos el neuroepitelio cortical.
¿Como se establecen las diferentes fases de proliferación celular?:

- A:** Sección coronal de la vesícula telencefálica al comienzo del desarrollo (32E). **B:** Representación esquemática de la secuencia de **Proliferación y Neurogénesis** en el neuroepitelio del telencéfalo dorsal al inicio del desarrollo.
- Células neuroepiteliales (NE); células de glía radial (GR) de la zona ventricular (GRv); células progenitoras intermedias (PI), células de glía radial externa (GRe); células progenitoras intermedias externas (Ple).



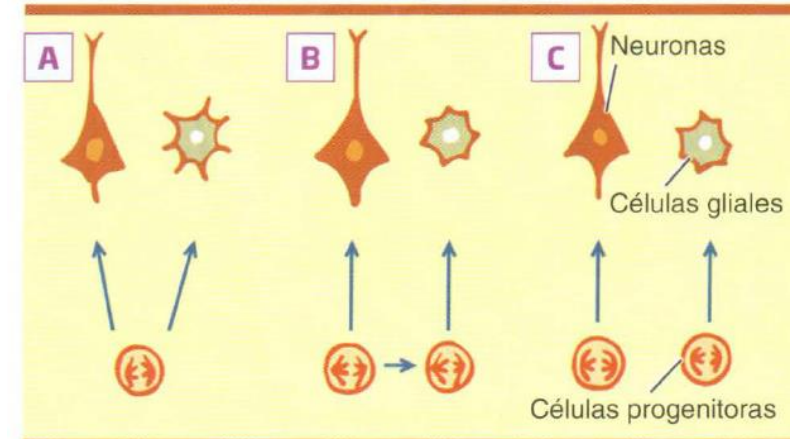
Las células de GRe hacen divisiones (asimétricas) para renovarse y producir neuronas mediante células progenitoras intermedias externas (Ple) que amplifican su número mediante varios ciclos de divisiones (simétricas) que culminan con la producción de neuronas.

Las zonas proliferativas del neuroepitelio cortical (ZV y ZSV) generan la mayoría de las neuronas de proyección y de las interneuronas excitatorias de la neocorteza, mientras que la mayoría de las interneuronas inhibitorias de la neocorteza son de origen extracortical.



En las zonas proliferativas en distintos periodos del desarrollo se han encontrado células progenitoras con distintos potenciales:

- A. Hay células progenitoras multipotentes que generan neuronas y células gliales.
- B. Las células progenitoras multipotentes siguen una secuencia temporal, originando primero neuronas y después células gliales.
- C. Hay células progenitoras con su potencial restringido para generar sólo neuronas o sólo células gliales.



Zonas del Telencéfalo Extracortical que contribuyen al Desarrollo de la Neocorteza

Ilustración esquemática de dos secciones que muestran sólo un lado del encéfalo de un embrión humano en un estadio en torno a la r SG de rostral (A) a caudal (B).

Se indica la localización de las estructuras embrionarias de la línea media del telencéfalo que originan poblaciones de **células de Cajal-Retzius** (las flechas indican las rutas de desplazamiento de estas células por el neuroepitelio embrionario). El **hem cortical** (borde) es una estructura transitoria que sólo está presente entre la 6ª y la 13ª SG, después da paso a la fimbria/fórnix. El septum permanece en el encéfalo maduro. Posteriormente, en el telencéfalo subcortical se desarrollan las eminencias ganglionares, que se componen de **tres regiones, eminencia ganglionar lateral (EGL), medial (EGM) y caudal (EGC)**. El tamaño de estas estructuras aumenta mucho entre la 8ª y la 4ªSG, y en ellas nacen la mayoría de las interneuronas inhibitorias de la corteza cerebral, fundamentalmente en EGM y EGC, y parte dorsal de EGL. Además generan otras poblaciones neuronales del cuerpo estriado, del bulbo olfatorio, del hipocampo, la amígdala y otros núcleos del sistema límbico. SG: semana de gestación. (Modificada de Maeda, 2015).

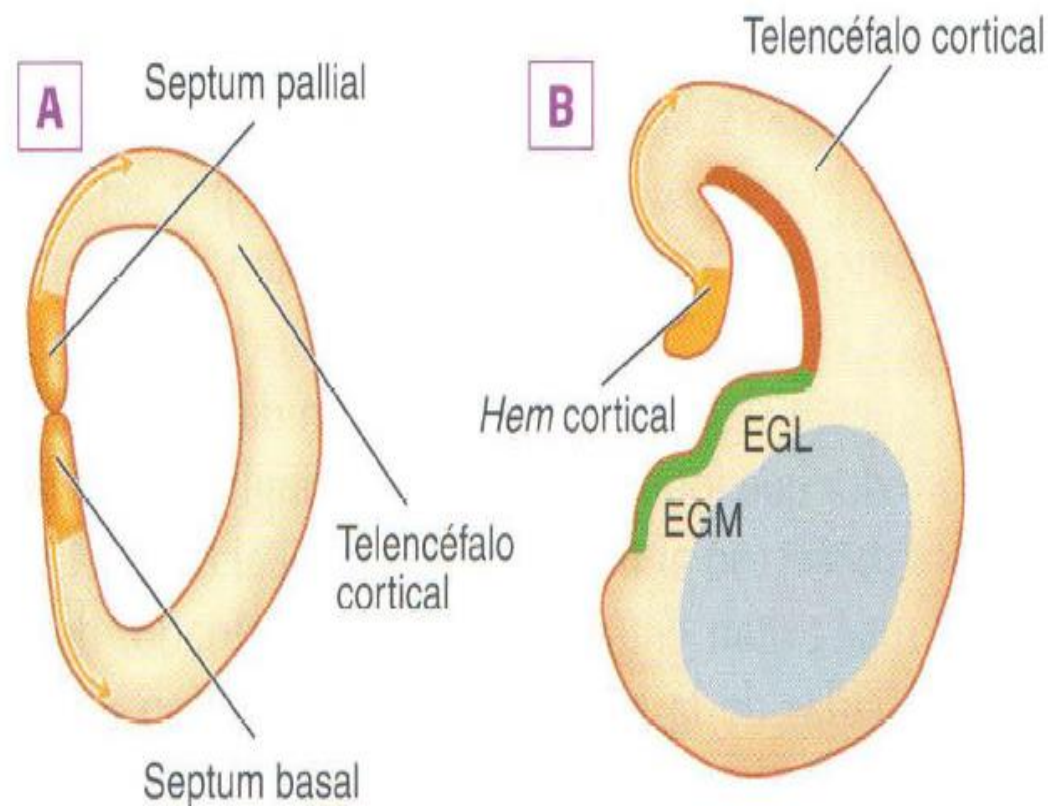


Figura 9.11

Ilustración esquemática de dos secciones que muestran sólo un lado del encéfalo de un embrión humano en un estadio en torno a la r SG de rostral (A) a caudal (B).

Migración Celular y Desarrollo del Neuroepitelio Cortical

- Las poblaciones que contribuyen a la formación de la neocorteza. Las poblaciones neuronas del neuroepitelio telencefálico cortical y extracortical utilizan varias **rutas de migración** para alcanzar su destino.
- **RUTAS MIGRACIÓN TANGENCIAL:** originan en telencéfalo extracortical. Fig 9.12
- **RUTAS MIGRACIÓN RADIAL:** originan en el neuroepitelio cortical. Fig 9.13

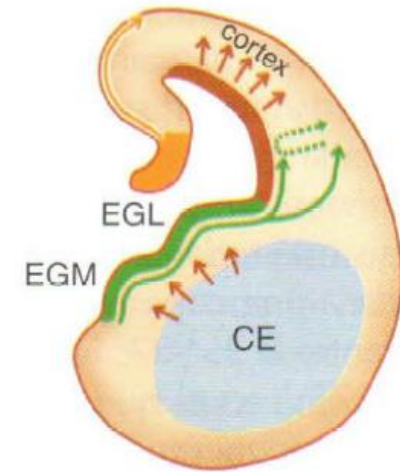


Figura 9.12

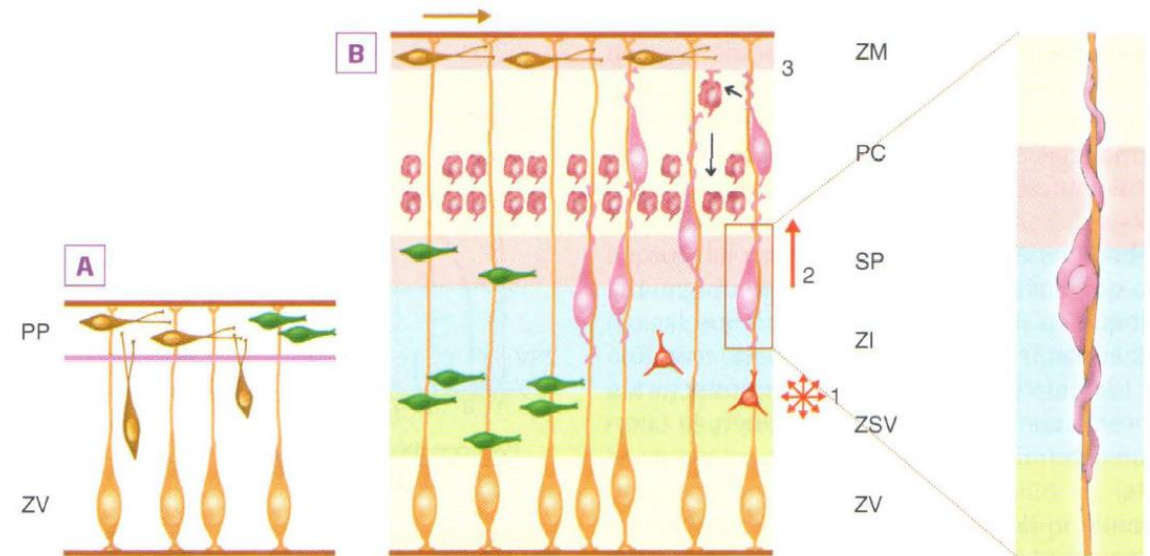


Figura 9.13

¿Cómo se van colocando esas neuronas en capas en la corteza cerebral?

Esquema del los patrones de migración y de establecimiento de las neuronas en las capas de la corteza cerebral en relación con su fecha de nacimiento, siguiendo un patrón de dentro-hacia afuera, con excepción de la capa I.

Todas las neuronas migratorias alcanzan la capa 1 y después descienden hasta alcanzar su capa.

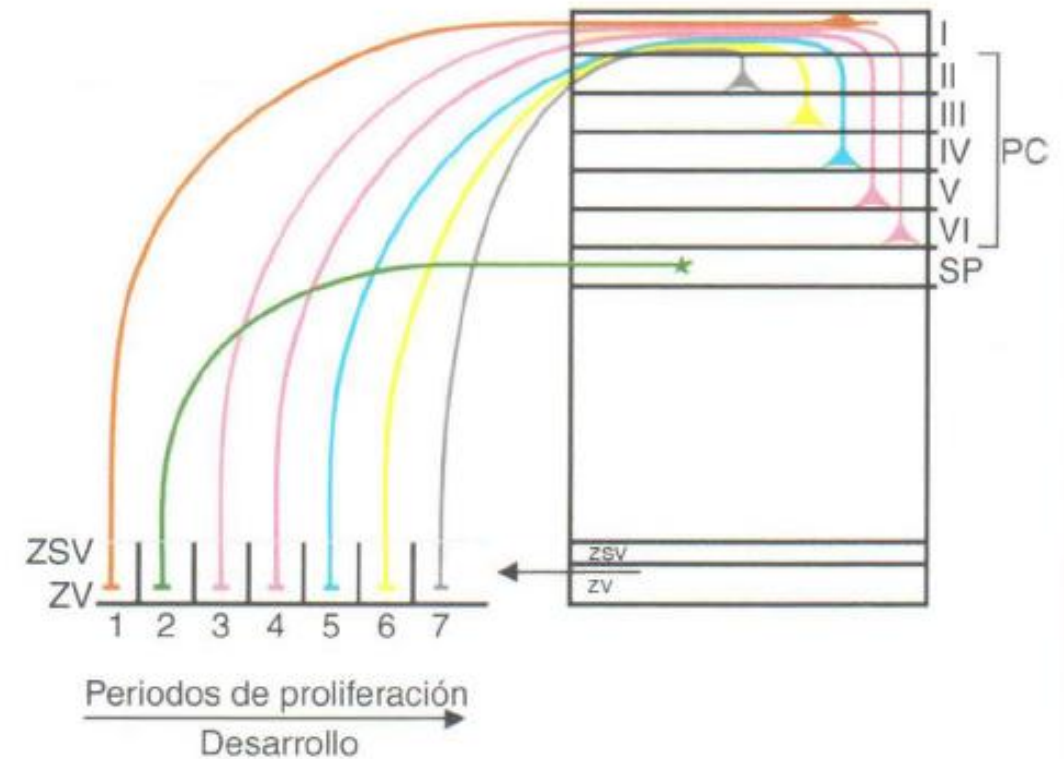


Figura 9.14

Cada Población es Distinta: Maduración Neuronal y Formación de las Vías de Conexión.

- ¿Cómo se diferencian las neuronas inmaduras?
- Cada maduración es distinta.
- Maduración neuronal y formación de las vías de conexión.
- El patrón básico de morfología neural esta determinado genéticamente, pero su maduración ultima depende de la interacción con otras neuronas.

A: Proceso maduración de una célula piramidal de la corteza cerebral.

B: Proceso maduración de una célula Purkinje del cerebelo.

C: célula mitral bulbo olfatorio de una rata.

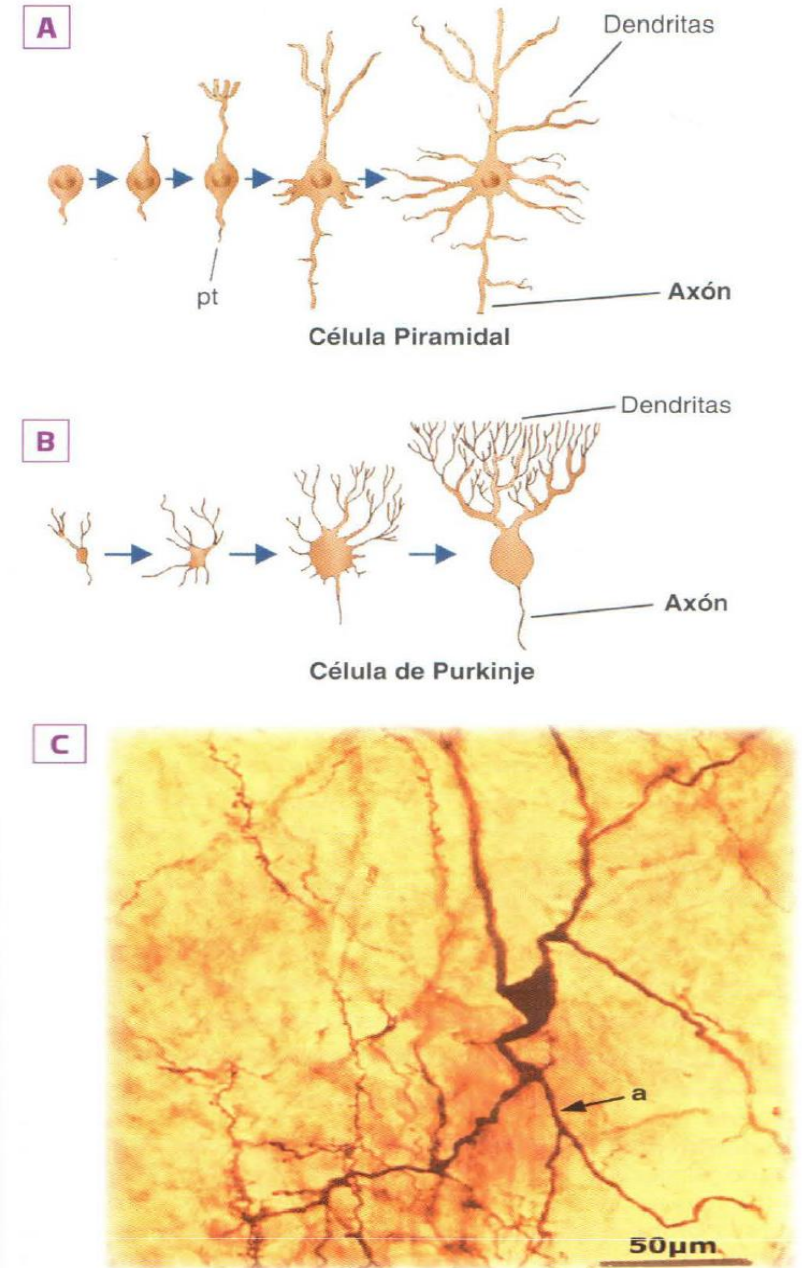


Figura 9.15

Los Impulsores del Urbanismo Neural: El Cono de Crecimiento y los Factores que guían los Axones hacia sus Destinos.

- En 1890, S. Ramón y Cajal descubrió el complejo proceso de crecimiento de la neurona inmadura:

Cono de crecimiento (Figura 9.16.): Extremo especializado de un axón o dendrita en desarrollo, que genera la fuerza motora que propulsa su crecimiento y capta el material nutritivo que promueve el crecimiento global de la neurona.

- ¿Cómo eligen la vía por la que han de dirigirse hacia una estructura determinada e incluso hacia una zona concreta de la misma?

- Procesos de reconocimiento molecular (afinidad química) y soporte de tipo mecánico.
- Cono de crecimiento.

- **Hipótesis de la quimioafinidad (Sperry, 1960):**

Su hipótesis de la establecía que cada axón posee el código químico de la neurona exacta con la que debe conectarse.

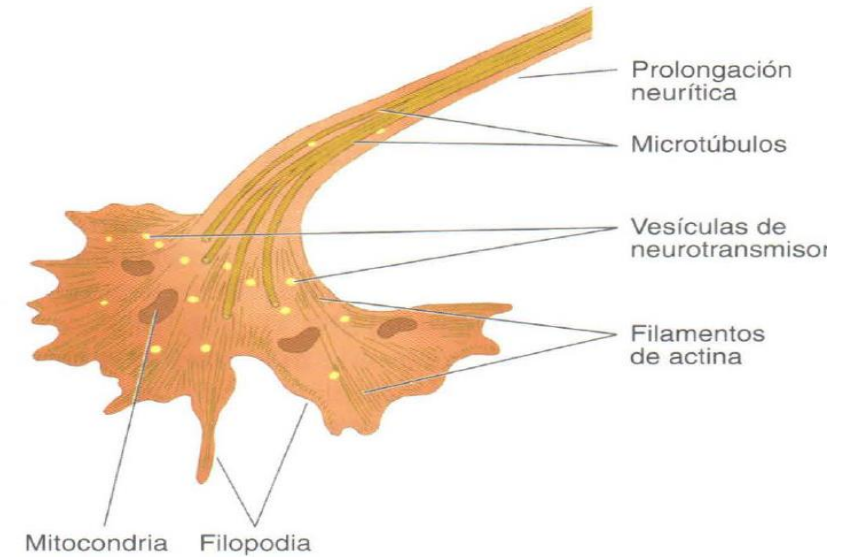


Figura 9.16

Representación esquemática de un cono de crecimiento.

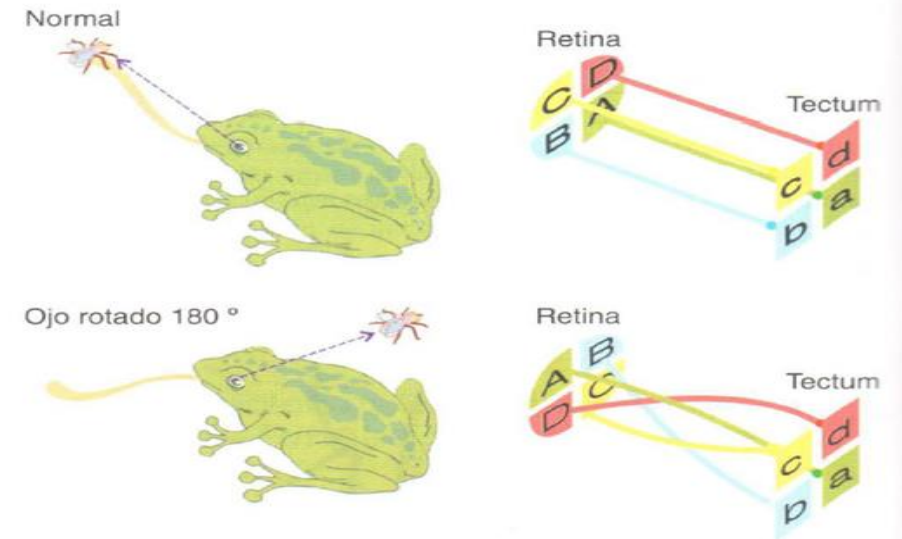
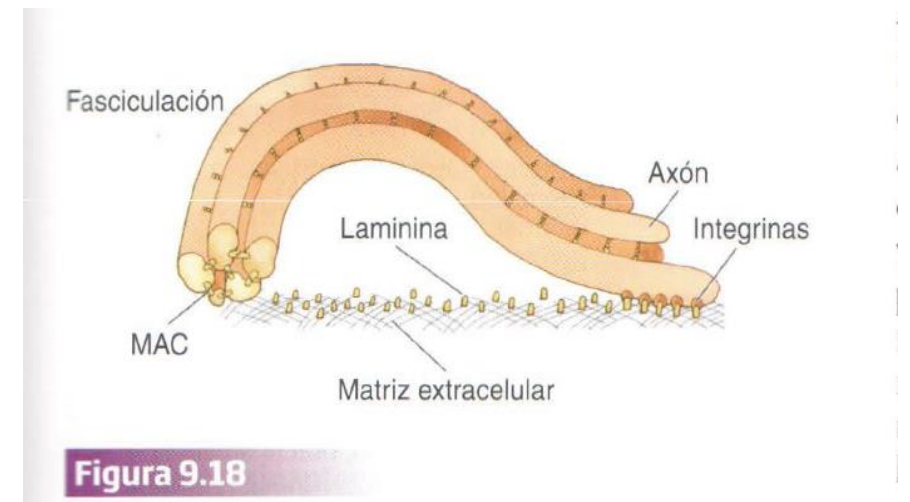


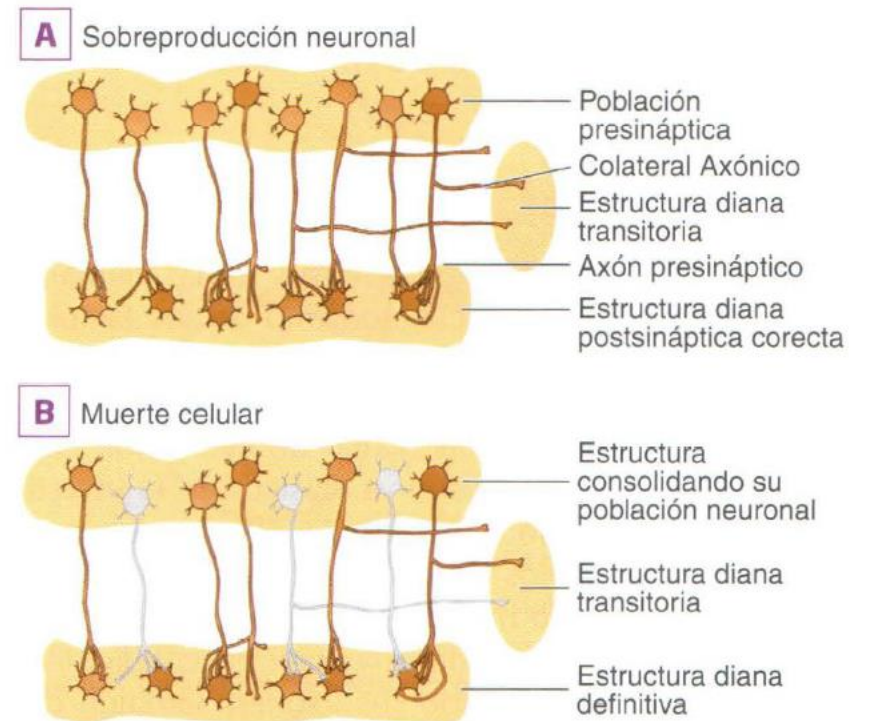
Figura 9.17

Control de Poblaciones: Supervivencia y Muerte Neuronal

Factores mecánicos que guían los axones a su destino. Interacción de los axones con el medio en el que crecen: relación con la matriz extracelular y fasciculación. El substrato o matriz extracelular en el que crecen las células tiene un alto contenido de glucoproteínas fibrosas, como la laminina y la fibronectina, que forman como una espesa red por la que viajan los axones. En los conos de crecimiento existen receptores (integrinas) a los que se unen estas moléculas. La interacción receptor/glucoproteína promueve el crecimiento de los axones y les guía a su destino. Los axones tienden a viajar juntos (fasciculación) siguiendo la ruta de algún axón pionero. Para ello se unen a otros mediante moléculas de adhesión celular (MAC). **FIG. 9.18.**



Muerte neuronal. A. En la población presináptica han nacido muchas neuronas cuyos axones han crecido, han llegado a la población postsináptica correcta y han comenzado a formar contactos sinápticos. Algunos colaterales axónicos se han desviado a otra estructura adyacente. B. Se ilustra, coloreándolas de gris, que un alto porcentaje de las neuronas presinápticas mueren y por tanto, también desaparecen sus contactos sinápticos. **Fig 9.19.**



Factores implicados en la Supervivencia Neuronal

- **Las dianas** de los axones (cuyos somas celulares se juegan la supervivencia) son uno de los factores implicados en la determinación de las poblaciones neuronales.
- **Teoría neurotrófica:** las neuronas nacen en cantidades muy superiores a las necesarias, y deben competir entre ellas para obtener el **factor trófico (el FCN)**, que es producido en cantidades limitadas por las células diana con las que establecen contactos. Este factor trófico de las dianas actúa retrógradamente y acoplándose a los receptores presinápticos de las neuronas promueve su mantenimiento y supervivencia, de modo que sobreviven las que tienen más acceso a él (Fig. 9.21).
- Esta teoría de la supervivencia de las células más aptas para conseguir recursos ¿podría ser más parecida a la teoría darwiniana de la selección natural? Mayor semejanza nos parece imposible.

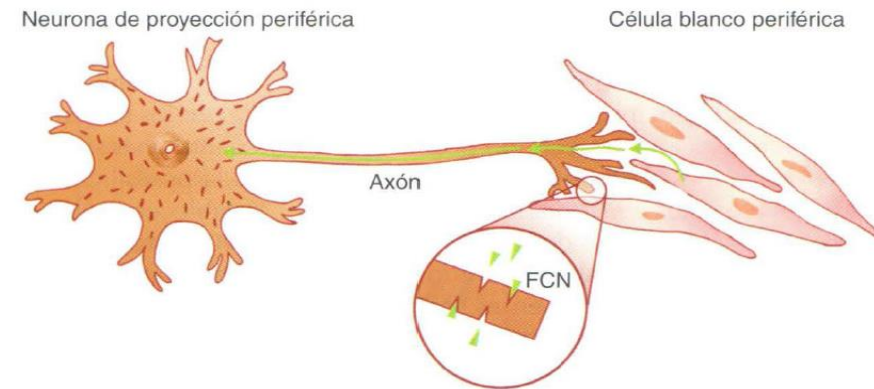


Figura 9.21

Rita Levi Montalcini (Turín, 1909-2012) inició sus investigaciones sobre el sistema nervioso en un laboratorio instalado en su casa. A mitad del siglo XX **descubrió el Factor de Crecimiento Nervioso (FCN)**, hallazgo que abrió la puerta al conocimiento de las sustancias que estimulan y promueven el crecimiento de las células nerviosas. En 1986 recibió el **Premio Nobel de Medicina** por este descubrimiento. A la derecha se muestra un esquema de la acción del FCN. En principio se postuló que esta sustancia neurotrófica, liberada por las células diana, ejercía su efecto sobre la supervivencia al ser absorbida por la membrana presináptica y llegar por transporte retrógrado al soma de la neurona. Sin embargo, con posterioridad; 1980 apareció un **segundo factor neurotrófico derivado del cerebro**; se ha comprobado que el mecanismo crítico para esta función es su acoplamiento a receptores específicos situados en las membranas presinápticas, lo que desencadena los procesos que promueven la supervivencia de las neuronas, aunque el transporte retrógrado también participa en este efecto.

Factores implicados en la Supervivencia Neuronal

- **Factor neurotrófico derivado del cerebro (neurotrofinas);** actúan tanto en el SNC como en el SNP. se considera que las **neurotrofinas** tienen una importancia crucial para la supervivencia neuronal, porque las neuronas que no obtienen una cantidad suficiente de estas proteínas se ven abocadas a la muerte. (Fig. 9.22)
- Otros factores implicados en la supervivencia de una neurona son las **sinapsis**, tanto las que establecen sobre ella los axones de otras neuronas que le envían señales, como las sinapsis que la propia neurona establece sobre sus células diana. (**sinaptogénesis**)
- Otros factores que participan en la supervivencia neuronal son **endocrinos**.
- Entre las hormonas implicadas están las hormonas gonadales o sexuales (**andrógenos y estrógenos**, fundamentalmente), que intervienen también actuando en periodos concretos del desarrollo perinatal.
- **Hipótesis de organización** (periodo andrógenos diferencian tejidos neurales conducta reproductora) relacionados con **Factores epigenéticos**.

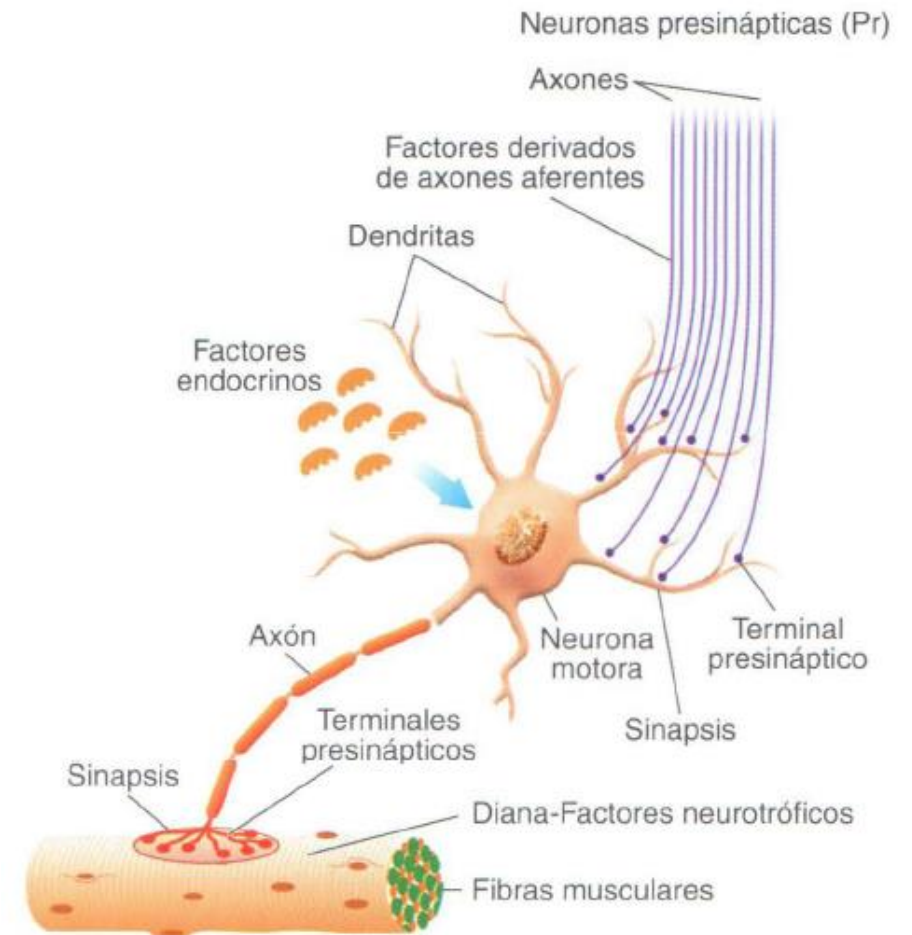


Figura 9.22

Se remodelan las Vías de Conexión

- **Remodelación sináptica.**
- **A.** Se ilustra con trazos grises la **eliminación de sinapsis provisionales** en varias neuronas (porque no eran precisas) y la eliminación de colaterales de axones (porque se dirigían a una diana inapropiada), y cómo se elimina uno de los terminales aferentes (presinápticos) de la segunda neurona (porque procede de una neurona inapropiada).
- **B.** Se ilustra que la neurona central **establece nuevas sinapsis.**

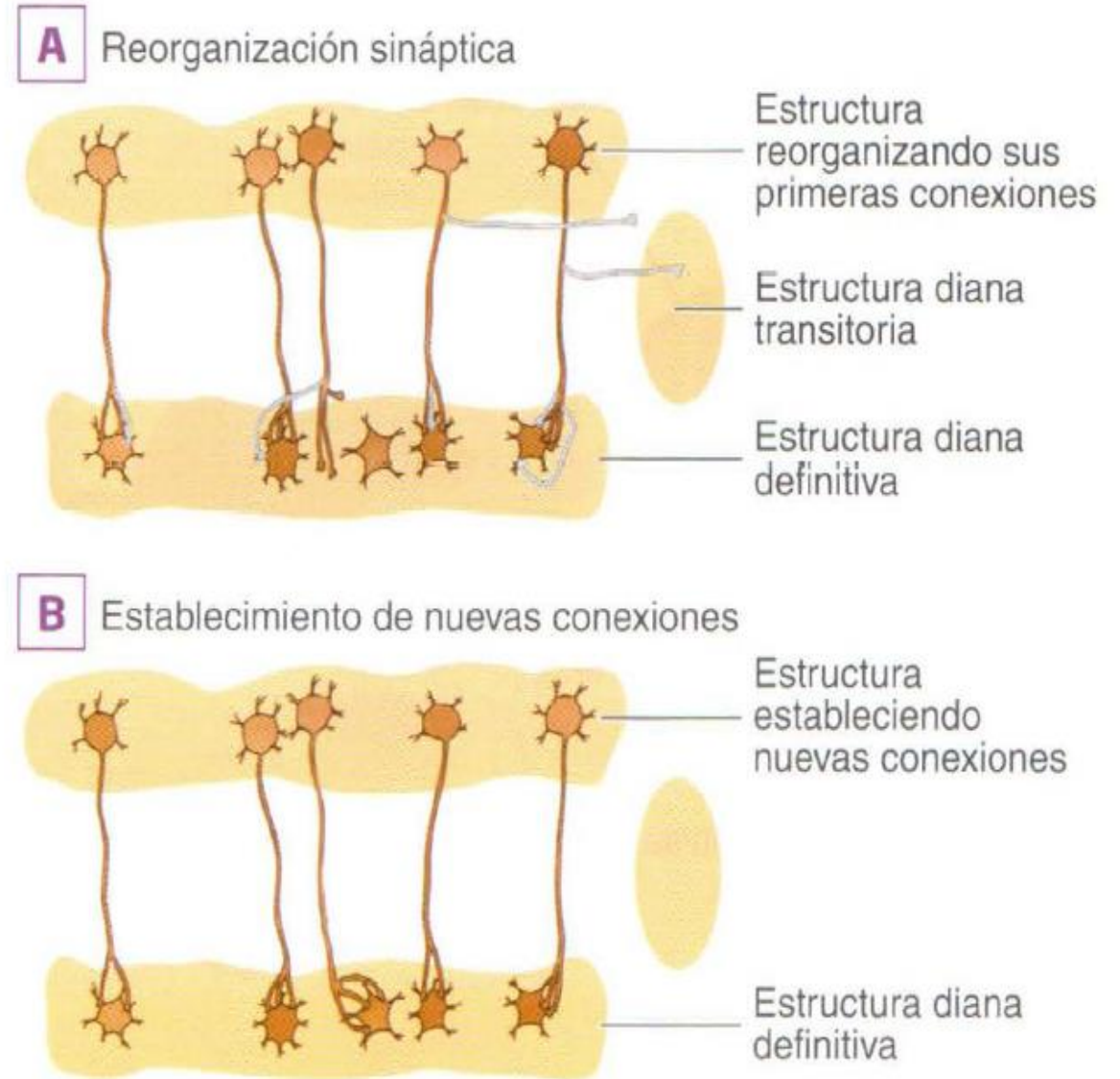


Figura 9.26



Se remodelan las Vías de Conexión

- La remodelación incluye también la reorganización de los contactos que establecen los terminales que permanecen, lo que es un cambio más sutil.
- El **proceso de remodelación sináptica** coincide con el comienzo de la actividad neural y se ha demostrado que la actividad sináptica es fundamental para que se mantengan las conexiones neurales ya que las que no se usan o se usan a destiempo se eliminan.
- Según la que se ha denominado **hipótesis de la competencia**, los aferentes que llegan a una diana compiten entre sí y sólo establecen contactos fuertes los que tienen mayor actividad.

Se remodelan las Vías de Conexión

- **La plasticidad neural:** Capacidad que tienen las neuronas de experimentar cambios en su morfología y fisiología frente a distintas situaciones ambientales.
- **Periodo crítico:** fase de la vida de un individuo en la que ciertas experiencias, o estimulaciones, son particularmente decisivas para el desarrollo.
- **Periodos en los que se produce la remodelación de la sinapsis:**
 - **Fase 1: sobreproducción.**
 - **Fase 2 : eliminación/remodelación.**
- En el encéfalo humano durante los **primeros 4 años** después del nacimiento aumenta progresivamente el número de contactos sinápticos en respuesta a la actividad neural, y **a partir de ese periodo hasta la pubertad** se produce una gran reorganización sináptica, pero los periodos concreto de remodelación son propios de cada región.

¿Hasta cuándo la Remodelación?

- **Neurogénesis en la edad adulta.**
- En el periodo perinatal y la primera infancia, la interacción con el ambiente interno del organismo y las experiencias que afronta el SN producirán cambios en la estructura inicial, que serán fundamentales para configurar la organización anatomofuncional del SN de cada individuo. Su organización madura, no obstante, **seguirá conservando capacidad de cambio durante el resto de la vida, lo que permitirá aprender, recordar o recuperar funciones tras lesiones o accidentes.**
- La remodelación que experimenta el SN en los periodos críticos del desarrollo y la plasticidad neural que conserva en la edad adulta son la constatación de que el diseño del SN está bien adaptado para enfrentarse a un entorno en cambio constante. En nuestra mano está potenciar esa capacidad.