

**FIGURA 1.6** Esquema que muestra la vista dorsal de un embrión humano. **A.** La imagen muestra la placa neural engrosada aproximadamente en el día 19 de gestación. **B.** Los bordes de la placa se pliegan, hasta quedar fusionados. Se observa, a su vez, la formación de los diferentes somitas. **C.** Aproximadamente a los 28-29 días de gestación, la formación del tubo neural se ha completado y se observa el engrosamiento de las vesículas encefálicas. **D.** Corte coronal del embrión; se observa cómo se van aproximando cada uno de los bordes de la placa neural y en el extremo del pliegue se encuentra la cresta neural. **E.** Corte coronal que muestra la formación del tubo neural; las células que se encuentran en la cresta neural migrarán posteriormente del tubo neural para formar una colección heterogénea de otros tejidos.

### FORMACIÓN DEL TUBO NEURAL

Poco después de formarse la placa neural, sus bordes laterales se elevan para constituir los pliegues neurales hasta quedar fusionados por completo y dar origen así al tubo neural (fig. 1.6B) mediante un proceso identificado como neurulación. La fusión del tubo neural comienza en la región cervical y se sigue hacia la región cefálica y caudal. Hasta que la fusión no se completa, los extremos cefálico y caudal del tubo neural se comunican con la cavidad amniótica a través del neuroporo anterior —craneal— y posterior

—caudal— (v. fig. 1.6B). El cierre de ambos neuroporos ocurre aproximadamente hacia los días 25-28 después de la fecundación (fig. 1.6C).

En ese momento se ha completado la neurulación y el SNC está representado por una estructura tubular cerrada con una parte caudal angosta —la médula espinal— y una parte cefálica más ancha —las vesículas encefálicas— (v. fig. 1.6C). Durante estos estadios precoces del desarrollo neural, las células se dividen de una manera constante y rápida (cuadro 1.1).

### Cuadro 1.1 Aspectos clínicos de la embriología del sistema nervioso central

#### Defectos del cierre del tubo neural

La prevalencia de los defectos del cierre del tubo neural tiene una variación étnica y geográfica. Estos defectos se heredan generalmente mediante un patrón multifactorial. Sin embargo, también pueden ocurrir como parte de anomalías cromosómicas o síndromes, o bien ser secundarios al contacto con **teratógenos** (ácido valproico, aminopterina y talidomida). De igual manera, la diabetes materna es considerada un factor predisponente, especialmente para la anencefalia.

Actualmente se ha comprobado que el **ácido fólico (folato)** reduce la

incidencia de defectos del tubo neural hasta en un 70%.

#### Anencefalia

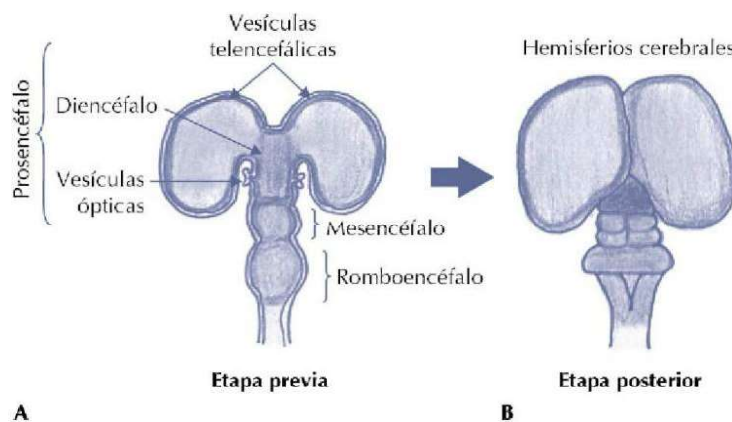
Es la malformación más frecuente del sistema nervioso central, y es causada por una falla en el cierre del neuroporo anterior aproximadamente en el día 26 del desarrollo embrionario.

La anencefalia se caracteriza por la ausencia de la bóveda craneana. Se observa la cara hasta el nivel de las órbitas; sin embargo, por encima no se pueden diferenciar otras estructuras craneanas. La anencefalia es una dolencia letal.

### DIFERENCIACIÓN DE LAS VESÍCULAS ENCEFÁLICAS

La diferenciación es el proceso mediante el cual las estructuras se hacen más complejas y, a su vez, especializadas. Así, la constante y rápida proliferación celular de la región cefálica del tubo neural

induce la formación de tres vesículas encefálicas primarias: prosencéfalo o cerebro anterior, mesencéfalo o cerebro medio, y romboencéfalo o cerebro posterior. El romboencéfalo se conecta con la región caudal del tubo neural, que da lugar a la médula espinal (fig. 1.7). En



**FIGURA 1.7** **A.** El prosencéfalo se diferencia en dos vesículas telencefálicas, dos vesículas ópticas, que darán origen a los ojos, y el diencéfalo. **B.** Con el transcurso del tiempo, las vesículas telencefálicas (hemisferios cerebrales) continúan diferenciándose al incrementar su tamaño y complejidad, al mismo tiempo que envuelven el diencéfalo.

una fase posterior del desarrollo, dos de las tres vesículas primarias se subdividen (tabla 1.1). Durante esta etapa temprana del desarrollo, el cerebro se pliega dos veces: en la unión del cerebro posterior y la médula espinal, para formar la flexura cervical, y en la región del mesencéfalo, para constituir la flexura cefálica. La flexura pontina se forma en un estadio posterior.

### PROSENCÉFALO

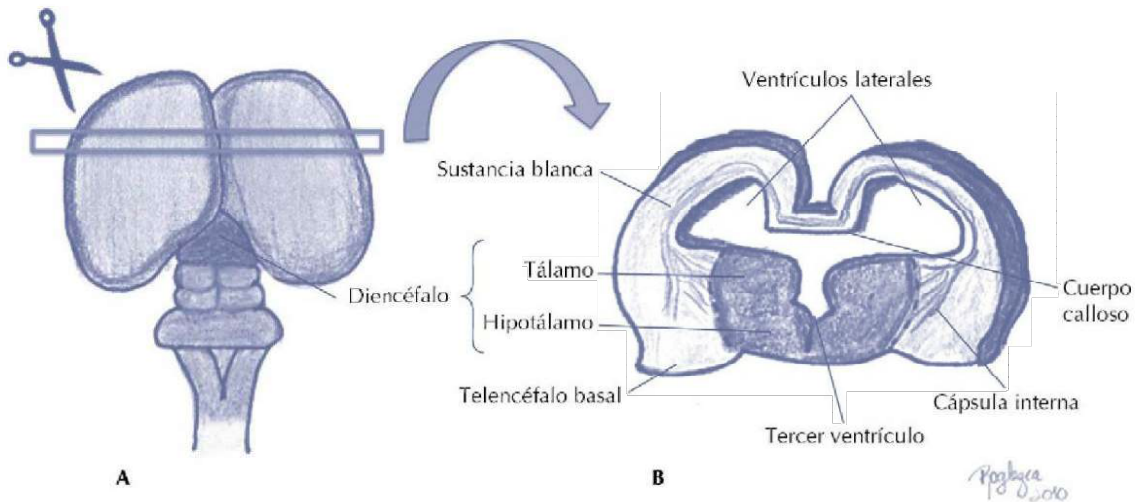
Aproximadamente en la quinta semana de gestación, el prosencéfalo del embrión está constituido por dos partes: el telencéfalo, que es la parte más rostral de las vesículas cerebrales y consta de dos prominencias laterales, y el diencéfalo, que se forma a partir de la parte media del prosencéfalo y que, a su vez, forma la copa y el tallo óptico, la hipófisis, el hipotálamo y la epífisis. En esta etapa, el prosencéfalo se encuentra integrado por las dos vesículas ópticas, las dos telencefálicas y el diencéfalo (fig. 1.7A).

A mitad del segundo mes, los hemisferios se ven engrosados por la constante proliferación neuronal. La extensión basal es una región que crece rápidamente y se conoce como cuerpo estriado. Mientras tanto, las células de las paredes de los hemisferios se siguen engrosando y formarán el hipocampo. Por otra parte, la diferenciación del sistema olfativo también dependerá de interacciones muy precisas de las células de la cresta neural y las de la base del telencéfalo para formar los bulbos olfatorios.

Los cuerpos de las neuronas se organizan para conformar la corteza cerebral (sustancia gris), mientras que sus prolongaciones, llamadas axones (sustancia blanca), se agrupan y comunican con otras partes del sistema nervioso. A su vez, se forma un puente axónico (cuerpo calloso) que une las neuronas corticales de ambos hemisferios cerebrales. El haz de fibras que atraviesan la masa nuclear del cuerpo estriado se conoce por cápsula interna (fig. 1.8). En el interior de los hemisferios

**TABLA 1.1 Principales subdivisiones del sistema nervioso central embrionario y adulto**

Estadio de tres vesículas	Estadio de cinco vesículas	Principales estructuras derivadas	Cavidades relacionadas con las estructuras
Prosencéfalo	Telencéfalo	Corteza cerebral, ganglios basales, hipocampo, núcleo amigdalino, bulbo olfatorio	Ventrículos laterales
	Diencéfalo	Tálamo, hipotálamo, subtálamo, epítálamo, retina, nervios	Tercer ventrículo
Mesencéfalo	Mesencéfalo	Mesencéfalo	Acueducto cerebral
Romboencéfalo	Metencéfalo Mielencéfalo	Cerebelo-protuberancia Bulbo raquídeo	Cuarto ventrículo Cuarto ventrículo
Parte caudal del tubo neural	Parte caudal	Médula espinal	Conducto central



**FIGURA 1.8** Esquema que muestra las características estructurales del prosencéfalo. El cuadro horizontal en **A** detalla el nivel del corte de la imagen **B**.

cerebrales, las cavidades libres se denominan ventrículos laterales, y el espacio del centro del diencéfalo se identifica como el tercer ventrículo (v. [fig. 1.8](#)). A través de estas cavidades y del canal medular circula el líquido cefalorraquídeo (LCR), el cual protege el SNC.

El continuo crecimiento de los hemisferios cerebrales en sentido anterior, dorsal e inferior originará la formación de los lóbulos frontal, temporal y occipital. Durante la última parte de la vida intrauterina, la superficie de los hemisferios crece muy rápidamente y lleva a que se originen numerosas circunvoluciones, que serán separadas por fisuras y surcos.

## MESENCÉFALO

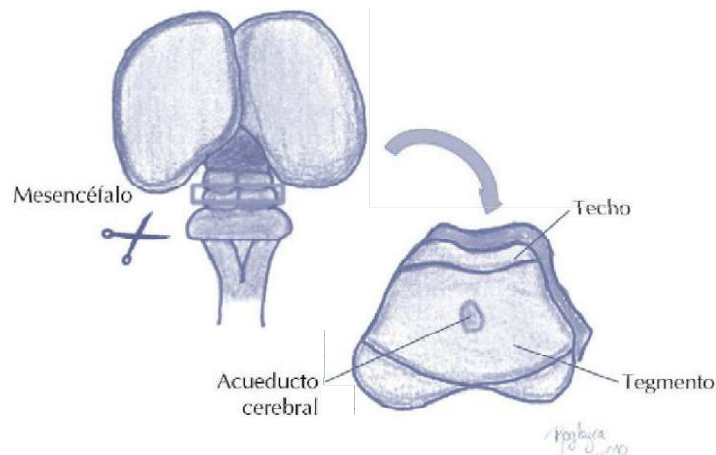
Es la parte más pequeña del tronco encefálico. Esta región se encuentra separada del romboencéfalo por un surco profundo identificado como el istmo del romboencéfalo. Durante el desarrollo, la superficie dorsal de la vesícula mesencefálica se convierte en una estructura denominada techo, mientras que la parte ventral forma el tegmento. Estas regiones

actúan como estaciones de conexiones precisas para los reflejos auditivos, así como para los visuales. Varias regiones del mesencéfalo establecen conexiones importantes entre el cerebelo, los ganglios basales —núcleo de la sustancia negra que muestra degeneración en condiciones patológicas, como la enfermedad de Parkinson— y los hemisferios cerebrales. Todas las conexiones son componentes cruciales de los sistemas motores. El espacio ocupado por líquido queda limitado a un canal identificado como acueducto cerebral. La [figura 1.9](#) ilustra lo anteriormente descrito.

## ROMBOENCÉFALO

El romboencéfalo, o cerebro posterior, está constituido por el mielencéfalo y el metencéfalo. El primero es una vesícula que originará el bulbo raquídeo. A partir del metencéfalo se formarán dos nuevos componentes:

- El cerebelo, región que se encarga de la coordinación del movimiento.
- El puente, que establecerá un camino para las numerosas fibras nerviosas



**FIGURA 1.9** Esquema que muestra las principales divisiones del mesencéfalo en etapas posteriores del desarrollo embrionario.

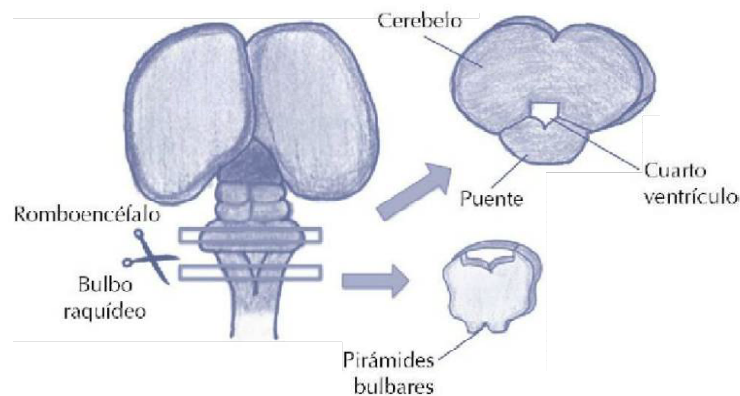
que viajarán entre la médula espinal, la corteza cerebral y la cerebelosa (fig. 1.10).

Estas subdivisiones, junto con las mencionadas anteriormente y la médula espinal, conforman las seis regiones principales del sistema nervioso maduro.

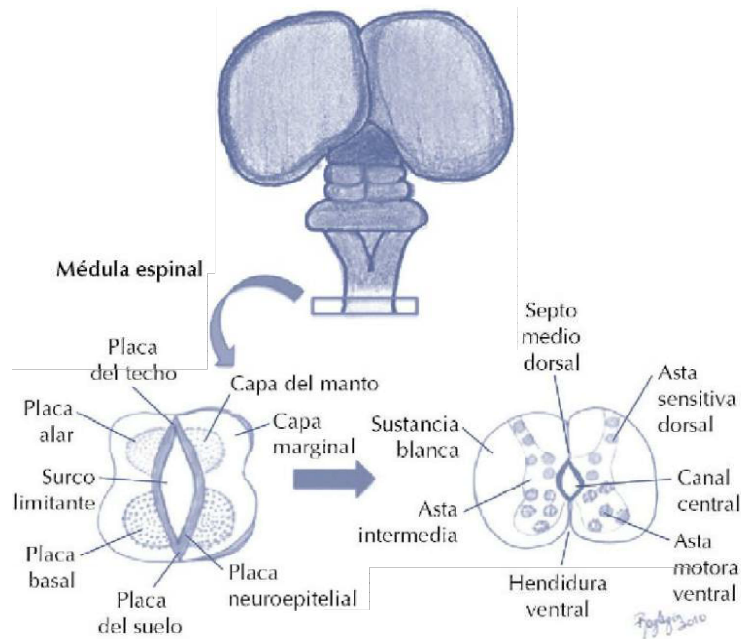
### MÉDULA ESPINAL

Antes y después del cierre del tubo neural, la pared de este tubo está conformada por un conjunto de células especializadas

identificadas como neuroepiteliales y que se distribuirán sobre todo el grosor de la pared. La tasa de proliferación de estas células es muy alta y muy pronto darán origen a las células nerviosas primitivas o neuroblastos, e integrarán la sustancia gris de la médula espinal —capa del manto—. La capa más anterior de la médula espinal —capa marginal— estará conformada por los axones de los neuroblastos, los cuales, con el paso del tiempo, se irán mielinizando y formarán la sustancia blanca de la médula espinal (fig. 1.11).



**FIGURA 1.10** La parte más anterior del rombocéfalo es la región rostral, que se diferencia en el cerebelo y la protuberancia (puente). El espacio que se observa corresponde al cuarto ventrículo. La parte más posterior del rombocéfalo se diferencia en el bulbo raquídeo.



**FIGURA 1.11** La imagen muestra un corte de la médula espinal a través de dos etapas de desarrollo. En los cortes inferiores se puede observar la formación de las astas motoras y sensitivas.

La constante proliferación y acomodo de los neuroblastos en la capa del manto facilitará la visualización de dos ensanchamientos, uno ventral y otro dorsal. En el primero se encontrarán las astas motoras ventrales y se integrarán las áreas motoras de la médula espinal. La parte dorsal —placa alar— formará las áreas sensitivas. Entre ambos ensanchamientos existe un surco longitudinal que los limita. Además del asta motora ventral y el asta sensitiva dorsal, existe un área que no llega hasta la región final de la médula y es identificada como asta intermedia.

## ORIGEN DE LAS NEURONAS Y LAS CÉLULAS GLIALES

El proceso que se requiere para originar las neuronas y las células gliales (astrocitos, oligodendrocitos, etc.) es complejo y depende de la expresión de diferentes genes y momentos particulares. Por su parte, los factores que regulan la diferenciación

neuronal proceden tanto de elementos celulares del embrión (internos) como del medio que lo rodea (externos). Dentro de los factores internos se ha considerado la superficie celular, así como las moléculas que libera, los factores de transcripción que actúan en el ADN para controlar la expresión génica. En los factores externos se consideran los elementos involucrados con la nutrición, diferentes estímulos, etc. La interacción equilibrada entre estos factores favorece un adecuado ambiente para que se pueda llevar a cabo la génesis de las diferentes estirpes celulares, las cuales son originadas a través de diferentes precursores no solo durante el desarrollo embrionario, sino también en etapas posnatales.

## PROLIFERACIÓN, DIFERENCIACIÓN Y MIGRACIÓN CELULAR

Posteriormente al cierre del tubo neural se forman áreas específicas de proliferación celular: la zona ventricular (ZV) y la zona

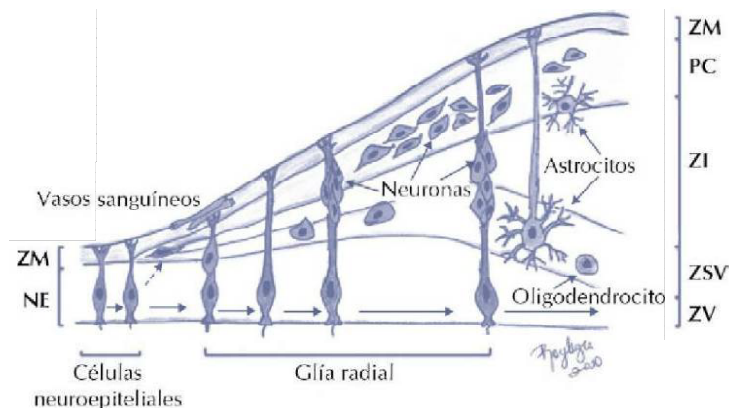
subventricular (ZSV). Las células neuroepiteliales (NE), que recubren las cavidades ventriculares, son las progenitoras iniciales con una actividad mitótica extraordinaria. Las células NE sufren un patrón estereotipado de diferenciación que conduce a la formación de nuevas células identificadas como células de la glía radial (GR). Estas se dividen de una forma asimétrica y dan origen a neuronas de una forma directa o indirecta a través de progenitores intermedios neuronales (PIN). La GR también origina las células gliales, como los astrocitos o los oligodendrocitos (fig. 1.12).

La mayor parte de las neuronas se forman durante la primera mitad de la gestación, con excepción de las células granulares del bulbo olfatorio, el cerebelo y el hipocampo, que continúan con su génesis aún en etapas de la adultez. Las primeras células posmitóticas migran de manera radial fuera del neuroepitelio y forman la primera capa cortical (preplaca).

En los humanos, la preplaca se forma de la semana 7 hasta la 10-11 de gestación. Esta preplaca cortical está formada por una parte superficial, conocida como la zona

marginal, y una parte interna, identificada como subplaca. La subplaca es una estructura muy importante a la que llegarán las diferentes fibras aferentes originadas en el tálamo, el prosencéfalo basal, el tallo cerebral, las fibras ipsolaterales de los hemisferios cerebrales, etc.

Una vez que las neuronas nacen, migran hasta alcanzar una región específica del cerebro. Se han identificado dos formas de migración, una pasiva y otra activa. En la migración pasiva, las células recién nacidas son desplazadas por las células generadas *de novo* hacia la superficie del cerebro. Por su parte, en la migración activa, las células se mueven mediante cambios conformacionales de su citoesqueleto que les permiten alcanzar lugares más distantes para ir formando las diferentes capas corticales. La mayor parte de las neuronas corticales migran a lo largo de las prolongaciones citoplásmicas de las células de la GR residentes en la ZV, cuyos procesos citoplásmicos van desde la superficie ventricular hasta la superficie pial o cerebral externa. Estas guías gliales se encuentran agrupadas de 3 a 10 fibras radiales.



**FIGURA 1.12** La imagen muestra la proliferación de las neuronas y las células gliales durante el desarrollo de la corteza. La capa de células neuroepiteliales se diferenciará en células de la glía radial, que, a su vez, originan diferentes estirpes celulares de una forma directa o a través de progenitores intermedios. NE: neuroepitelio; PC: placa cortical; ZI: zona intermedia; ZM: zona marginal; ZSV: zona subventricular; ZV: zona ventricular.

La migración neuronal a lo largo de las células de la glía radial es regulada por una compleja interacción molecular entre las células gliales y las neuronas. Diferentes sustancias desempeñan un papel importante en la interacción célula-célula, como las glucoproteínas, los ácidos grasos de los lípidos membranales, el ácido gammaaminobutírico (GABA) y el glutamato, etc.

La organización de las prolongaciones gliales desempeña un papel muy importante, al garantizar una distribución columnar de las neuronas derivadas de la zona ventricular. Aunque la migración de las neuronas ocurre de dentro (ZV) hacia fuera (superficie pial), las neuronas más antiguas se ubican en las capas corticales más profundas, mientras que aquellas generadas posteriormente y, por lo tanto, más jóvenes encuentran su destino en las capas más superficiales de la corteza. En la corteza cerebral humana, la migración se realiza entre el tercer y el quinto mes de gestación. El tiempo exacto, durante el cual la migración cesa, no se conoce de manera precisa; sin embargo, existen evidencias de que ocurre poco después de la semana 32 de vida intrauterina. Menos del 10% de las neuronas corticales migran de una forma no radial, como en el caso de los circuitos locales generados por células de tipo gabaérgico que migran de manera tangencial desde su lugar de origen en la eminencia ganglionar subcortical.

Durante el periodo de migración, las neuronas comienzan a diferenciarse. Sin embargo, sus axones y dendritas se desarrollan por completo cuando ocupan su posición final. Entre los factores que guían este proceso se encuentran las diferentes señales químicas, factores de crecimiento nervioso, componentes de la matriz extracelular, etc.

## MUERTE NEURONAL

Aún no se conocen con exactitud los mecanismos precisos de la supervivencia de todas las conexiones sinápticas generadas durante el desarrollo. Se postula que existe una formación excesiva al principio, seguida de una degeneración selectiva de las conexiones con poca viabilidad. Esta idea llevó a formular la conocida «hipótesis de la muerte celular». Se sabe que las neuronas requieren diferentes factores neurotróficos —factor de crecimiento nervioso (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y neurotrofina-3 (NT-3), entre otros— para sobrevivir, por lo que, si dichos niveles son bajos, entonces se requiere una verdadera competencia para obtenerlos y evitar morir.

## CONCLUSIÓN

Desde el origen de los primeros vertebrados hasta el hombre actual se presentaron diferentes factores externos e internos, los cuales contribuyeron a generar una extraordinaria coordinación neuronal para favorecer el proceso de la encefalización humana. Hasta ahora no existe ninguna especie en el planeta similar a la nuestra, de seres bípedos que usen o controlen el fuego y su entorno. Ninguna otra especie escribe libros ni expresa sus sentimientos y pensamientos. Para que todas estas funciones se realicen de manera apropiada, se requiere una acertada interacción molecular para generar los diferentes procesos neurales desde las primeras etapas del desarrollo embriológico.

## LECTURAS RECOMENDADAS

Bruner E. Fossil traces of the human thought: paleoneurology and the evolution of genus Homo. *J Anthropol Sci* 2003;81:29-56.

De Graaf-Peters VB, Hadders-Algra M. Early Hum Dev 2005;82:257-66.



- Finlay BL, Darlington RB, Nicastro N. Developmental structure in brain evolution. *Behav Brain Sci* 2001;24:283-308.
- Friederici AD, Fiebach CJ, Schlesewsky M, Bornkessel ID, Von Cramon DY. Processing linguistic complexity and grammaticality in the left frontal cortex. *Cer Cortex* 2006;16:1709-17.
- Gibbons A. A new kind of Ancestor: *Ardipithecus Unveiled*. *Science* 2010;326:36-40.
- Green RE, Krause J, Briggs AW, Maricic T, Stenzel U, Kircher M, et al. A draft sequence of the Neanderthal genome. *Science* 2010;328(5979):710-22.
- Gressens P. Mechanisms and disturbances of neuronal migration. *Pediatr Res* 2000;48(6):725-30.
- Gupta RK, Hasan KM, Trivedi R, Pradhan M, Das V, Parikh NA, et al. Diffusion tensor imaging of the developing human cerebrum. *J Neurosci Res* 2005;81:172-8.
- Jerison HJ. Animal intelligence as encephalization. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1985;308(1135):21-35.
- Jerison HJ. The study of primate brain evolution: where do we go from here? En: Falk D, Gibson KR, editors. *Evolutionary anatomy of the primate cerebral cortex* (307-337). Cambridge: Cambridge University Press; 2001. p. 307-37.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell T. *Principios de Neurociencias*. Madrid: McGraw-Hill; 2000.
- Kelly RE. Tripedal knuckle-walking: a proposal for the evolution of human locomotion and handedness. *J Theor Biol* 2001;213:333-58.
- Lieberman DE, McCarthy RC. The ontogeny of cranial base angulation in humans and chimpanzees and its implications for reconstructing pharyngeal dimensions. *J Human Evol* 1999;36:487-517.
- Rakic P. Evolution of the neocortex: Perspective from developmental biology. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:724-35.
- Rakic P. Pre- and post-developmental neurogenesis in primates. *Clin Neurosci Res* 2002; 2:29-39.
- Sadler TW. *Langman Embriología médica*. 11.ª ed. Philadelphia: Lippincott, William & Wilkins; 2009.
- Schoenemann PT. Evolution of the size and functional areas of the human brain. *Annu Rev Anthropol* 2006;35:379-406.
- Semendeferi K, Damasio H. The brain and its main anatomical subdivisions in living hominoids using magnetic imaging. *J Hum Evol* 2000;38:317-32.
- Striedter GF. Précis of principles of brain evolution. *Behav Brain Sci* 2006;29:1-36.
- Weaver A. Reciprocal evolution of the cerebellum and neocortex in fossil human. *PNAS* 2005;102:3576-80.