

LOS PROGRAMAS GENÉTICOS EN LA ONTOGENIA DEL SISTEMA NERVIOSO Y LAS CONSECUENCIAS EN EL DESTINO DEL HOMBRE

Genetic program in the ontogeny of the nervous system and the effects on man's destiny

Luis Villafana Losza¹

*“Antes pensábamos que nuestro futuro estaba en las estrellas.
Ahora sabemos que está en nuestros genes”.*
James Watson

Resumen

La racionalidad del ser humano está representada por la evolución ontogenética del sistema nervioso y la influencia ambiental en los primeros años de vida. En el desarrollo de la corteza cerebral participan proteínas que facilitan la migración de células gliales. Este es un proceso biológico genético que se inicia en las primeras semanas de gestación y culmina en el nacimiento en el que se completan las seis capas de la corteza cerebral para que las neuronas interactúen, formando sinapsis previa estimulación y aprestamiento externo. Al mismo tiempo, en el proceso de mielinización de sus cilindros ejes neuronales, es fundamental la presencia del aminoácido tirosina presente en las proteínas, por tanto es necesaria una buena alimentación. Estos dos últimos acontecimientos son decisivos en la maduración del sistema nervioso y alcanzan su máxima curva entre los tres o cuatro primeros años después del nacimiento, lo que será decisivo en el futuro de cada hombre. Esta etapa es crucial y quienes tienen la tarea de enseñar a niños y padres de familia, deben tener presentes estos conocimientos a fin de fortalecer el desarrollo de sistema nervioso oportunamente y evitemos así tener niños y hombres con debilidad mental.

Palabras clave: Genética, sistema nervioso

Abstract

The rationality of the human beings is represented by the ontogenetic development of their nervous systems, and environmental influence in the critical early years after birth. In the structuring and formation of brain, proteins are present that facilitate the migration of glial cells. This is a biological and genetical process that starts from the first weeks of gestation and ends at birth, in which are completed the six layers of the cerebral cortex for the interaction between neurons, forming synapses by previous stimulation. Meanwhile, in the process of myelination of neural cylinders, it is essential the presence of the amino acid tyrosine in proteins, therefore a good diet is a necessity. The latter two events are crucial in the maturation of the nervous system and reach their maximum curve between the first three or four years after birth, and so this will decide the future of every person. This stage is crucial and those who are involved in the teaching of our children and parents, must have this knowledge in order to strengthen the development of our nervous system, and not have children and then adults with mental weakness.

Key words: Genetics - Nervous System

¹ Profesor de Biología. Facultad de Obstetricia y Enfermería USMP.

LA HUMANIZACIÓN

Hace 400 millones de años aproximadamente apareció el primer vertebrado sin cráneo al que se le llamó Anfibios. *Lucy*, joven australopiteca, que data aproximadamente de hace cuatro a cinco millones de años, manejaba la herramienta y conocía el fuego. Hoy nuestro cerebro es cuatro veces más pesado que el de *Lucy*, gasta por lo menos de la cuarta parte del oxígeno que nuestros pulmones inspiran, porque acapara de 10^{11} células de las 10^{18} que posee todo nuestro organismo, sin embargo solo representa el 2 por ciento de nuestro peso;

es el órgano que ha evolucionado más en el ser humano y que ha permitido que el hombre se *humanice*. Es un órgano en cuyo proceso ontogenético puede estar el origen y la clave de los logros o frustraciones. En este sentido, el aprestamiento y la estimulación temprana junto a la buena alimentación juegan un papel trascendental y decisivo en la futura vida de cada ser humano.

Bajo estas consideraciones, cada ser humano nace con su patrimonio genético: "*el genoma humano*" (aproximadamente 100.000 genes, de ellos 30.000 funcionales y operativos) contenidos en los 46 cromosomas y escritos en

un lenguaje molecular (ADN), patrimonio que, resulta ser nuestra "*potencialidad genética*", único legado biológico de nuestros padres; el cual empieza a operar ante su medio ambiente luego de producida la fecundación, determinando en última instancia el tipo de "Hombre" y de "Mujer". En esta etapa se inicia el proceso que conlleva al hombre primero a la *hominización* (formación del cerebro inferior: *diencefalo*) y posteriormente a la *humanización*: con la aparición de la corteza cerebral (formación del *cerebro superior*), por consiguiente la adquisición de la racionalidad. De este modo culmina la primera parte del desarrollo biológico a los 4 ó 5 años después del nacimiento.

Es importante puntualizar sobre la formación del sistema nervioso, desde las etapas de proliferación, organización y maduración neuronal. La neurobiología del desarrollo temprano ha progresado con los aportes más recientes de la genética molecular y la citoarquitectura cerebral, así como los conceptos actuales de plasticidad cerebral y especialización por áreas como base biológica del aprendizaje. Sin duda, los hombres del mañana estarán condicionados por la alimentación desde la vida fetal y el apoyo externo que le imponamos en cuanto al aprestamiento y la estimulación temprana, aspectos que marcarán a la postre un óptimo proceso de humanización. En este proceso biológico el sistema nervioso es el soporte material para el fortalecimiento del conocimiento, la afectividad y la conducta del ser humano.

La *neurobiología* estudia la maduración del cerebro, la formación de su estructuración como órgano, los cambios anatómicos, en los que la genética, especialmente la molecular, juega un papel crucial para entender la capacidad de este órgano de integrar funciones por parte de sus estructuras gracias al APRENDIZAJE.

En las primeras etapas predomina la estructura recibida, pero posteriormente el aprendizaje va

a modificar el complejo sistema nervioso orgánico porque el cerebro es un procesador de información "en vivo" y al momento se modifica y se remodela a partir de los programas genéticos y de la influencia de los hechos y experiencias de su entorno; en ello una tríada de fuerzas empieza a trabajar con mucha actividad sincronizando su accionar:

La maduración del sistema nervioso, la competencia del niño desde su periodo fetal y la interacción con el ambiente ¹.

La maduración del sistema nervioso está referida a los cambios anatómicos e histológicos del sistema nervioso en lo que se denomina la morfogénesis descriptiva (Langman ²; Volpe³). Los conocimientos recientes de genética y bioquímica molecular han dado lugar a una comprensión más profunda de estos cambios, porque se producen con una secuencia temporal y espacial bien programada.

La *embriología* clásica describe las etapas del desarrollo del sistema nervioso a partir del ectodermo del embrión por medio de mecanismos de inducción dorsal y ventral, proceso conocido como *neurulación*; de la misma capa ectodérmica derivan la piel y las estructuras sensitivas; del mesodermo derivan las estructuras óseas y musculares. En relación con el sistema nervioso, una vez finalizado el proceso de neurulación, el sistema nervioso sufre una fase de proliferación con aumento de células que posteriormente irán a ocupar su lugar.

En todas las especies de mamíferos se producen millones de neuronas, se estima que el cerebro humano adulto posee entre 300.000 a 1 000.000 millones de células. Las zonas de proliferación están en lo más profundo del tubo neural, allí proliferan las neuronas y las células gliales por división repetida, que se clonan teniendo un único precursor celular: los neuroblastos, que dan lugar a las neuronas del sistema nervioso. En la neurobiología del desarrollo temprano (figura 1).

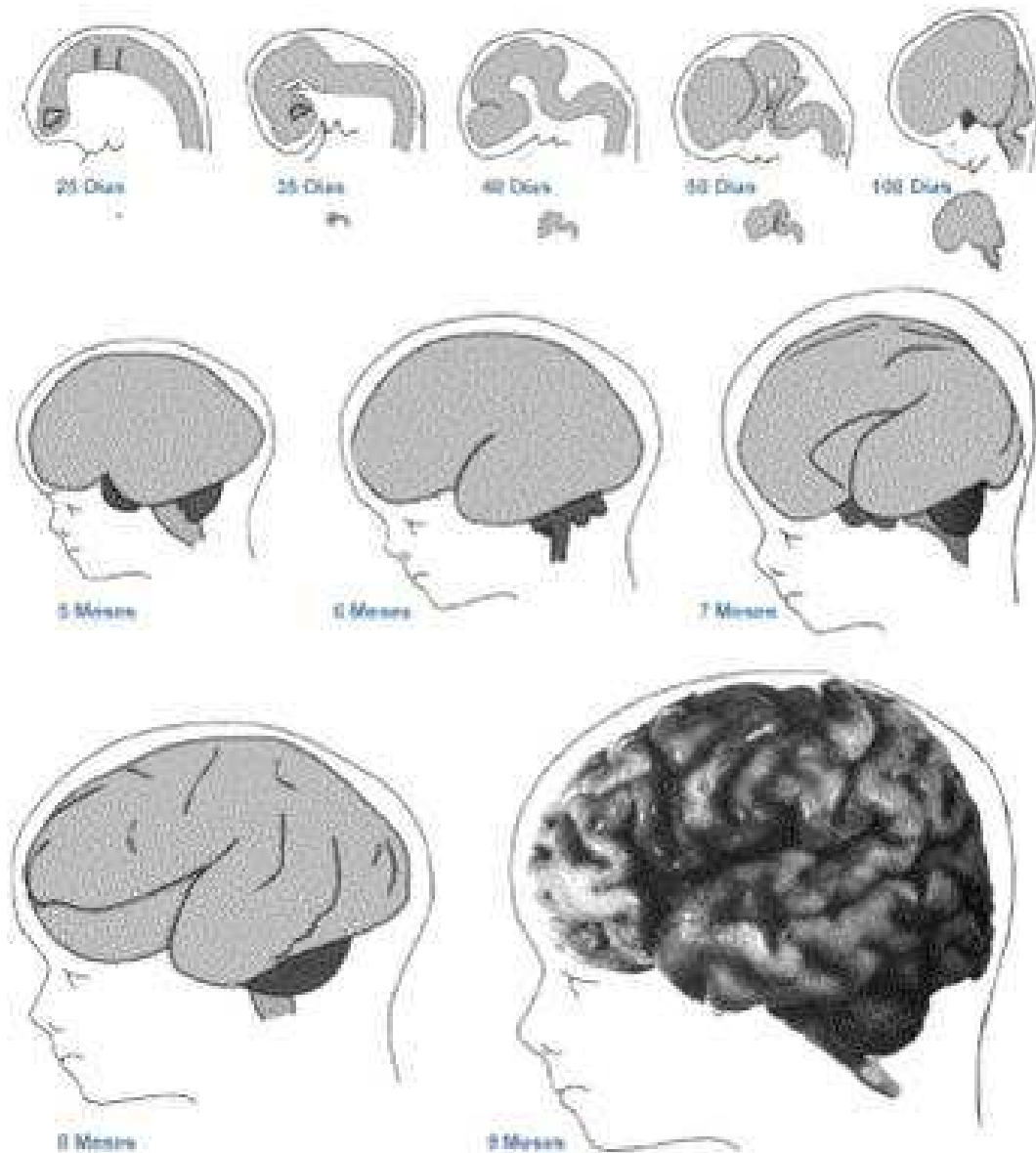


Figura 1: la evolución del cerebro

Las tres partes principales del cerebro (anterior, medio y posterior) se originan a modo de abultamientos prominentes en el extremo cefálico del joven tubo neural (figura 1). En los seres humanos los hemisferios cerebrales terminan creciendo por encima del cerebro medio y del posterior y también cubren parcialmente el cerebro. Las circunvoluciones e invaginaciones de la superficie del cerebro aparecen hacia la mitad del embarazo. Considerando que el cerebro humano desarrollado contiene alrededor de cien millones de neuronas y que prácticamente no se añaden neuronas después del nacimiento puede calcularse que las neuronas deben

generarse en el cerebro a un ritmo promedio de más de 250.000/min. (Cálculo de Cowan⁴). La proliferación tiene lugar a ritmo acelerado. Luego de pasar por varios ciclos de división celular ésta se detiene. Se desconoce lo que pone en marcha y detiene el mecanismo de proliferación. Está claro que los momentos en que ocurre están rígidamente determinados, es una fase crítica de crecimiento cerebral. Este mecanismo parece que dura toda la vida, aunque es más acentuado en esta fase embrionaria. A través de experiencias en roedores se conocen dos áreas en las que la neurogénesis se mantiene activa hasta edades muy avanzadas: la zona sub.ventricular y la del

giro dentado del hipocampo. Varios factores parecen jugar un papel de control de estos procesos; por ejemplo el ácido retinoico y la adenosina monofosfato cíclico (*AMPC*) la facilitan; por otra parte, la depresión de serotonina, neurotransmisor que se forma a partir del triptofano, la reduce y lo mismo ocurre cuando hay deficiencia de hormona tiroidea⁵

La secuencia de la proliferación celular es característica para cada región del cerebro; por ejemplo, las que empiezan primero son las que ocupan los lugares más profundos de las capas corticales, mientras que las que empiezan más tarde son las que forman las capas más superficiales. Parece existir un reloj biológico que indica el inicio y el final de la proliferación. Cuando la neurona deja de hacer mitosis y pierde su capacidad de síntesis de ADN, se dice que es su "fecha de nacimiento"; esto va a determinar el sitio que ocupe la neurona definitivamente y se cree también que va a establecer la pauta de conexiones futuras. En experimentos en los que se administran pequeñas cantidades de timidina marcada a los embriones, se conocen las "**fechas de nacimiento**" de las células de muchas partes del cerebro para distintas especies, como sostiene Cowan.⁴

Por cuestiones de metodología, para la explicación, análisis y fundamentación del desarrollo ontogenético del cerebro, será menester diferenciar dos clases:

a. Cerebro inferior: (diencéfalo)

En resumen es el órgano del comportamiento, donde grupos celulares gobiernan el hambre, la sed, el juego, el ensueño y el sueño, la sexualidad, la fuga, la agresividad, el pánico, la cólera; constituye el primer centro del instinto social, del deseo de pareja a la creación de la familia, este cerebro nos **primatiza**.

b. Cerebro superior (corteza cerebral)

Órgano que nos humaniza, permite el *pensamiento constructivo* y nos convoca la idea de la inteligencia, el florecimiento de la libertad, de la reflexión. Aunque la inteligencia se puede medir a través de logros de competencias, esta resultaría incompleta si sólo se usaran dos criterios: el logro social y la creatividad genial, y el ser inteligente, ¿acaso no es encontrar la felicidad también? El cerebro que empezamos a mencionar ha evolucionado objetivamente⁶ (figura 2).

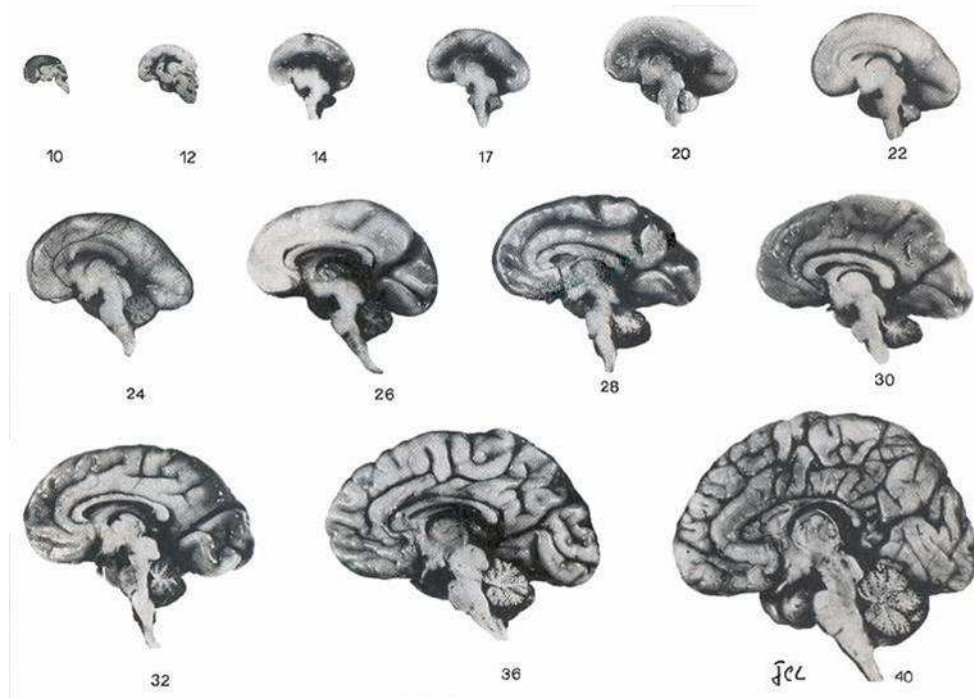


Figura 2: cerebro fetal desde la décima semana hasta el nacimiento. A los 2 meses y medio el cerebro mide 1,12 centímetros.

En resumen, las cualidades humanas tienen su sede en el cerebro superior y en su conformación ocurren por lo menos tres etapas muy marcadas e importantes:

1. Fase de migración: marcha de las neuronas para ocupar la zona cortical.

2. Establecimiento de conexiones entre ellas: lo que se conoce como *fase de organización*. Posteriormente el sistema nervioso se enriquece y mejora su función mediante:

3. La mielinización. La nueva neuroembriología explica la síntesis integrada de cambios anatómicos y los programas genéticos que rigen la diferenciación, lo que en un futuro posiblemente permitirá prevenir e incluso tratar trastornos del sistema nervioso.

Los avances en la biología molecular han permitido conocer la maduración funcional del sistema nervioso y cómo pueden influir los factores epigenéticos (experiencias, nutrición, tóxicos) en la prevención y tratamiento de algunos trastornos del sistema nervioso.

PRIMERA. ETAPA.

1.- LA FASE DE LA GRAN MIGRACIÓN

Ocurre desde el *segundo trimestre* de gestación. Millones de células emigran desde su situación peri ventricular hasta el lugar asignado. Hay migración radial y tangencial. Todo el proceso está genéticamente controlado. Las alteraciones en este periodo son variadas, todas producen graves consecuencias en el desarrollo posterior. En términos anatomopatológicos se habla de *poligiria* (número de giros y surcos aumentados), *polimicrogiria* (giros y surcos aumentados en número pero pequeños de tamaño), *heterotopias* neuronales (neuronas fuera del lugar que les pertenece), etc. Algunas neuronas recorrerán un camino larguísimo, lo hacen trepando por los brazos de unas células gliales que sirven de guías; es una forma altamente especializada de locomoción celular, dependiente de las relaciones entre neurona y glía a través de unos cortos *filopodios* (especie de pies emitidos por la neurona) que, franqueando el espacio interneuronal, se insertan en la guía.

Los estudios moleculares de este proceso migratorio se centran sobre la presencia de una proteína, la **astrotactina**, que funciona como un señalizador de primer orden. Concluida la migración, las neuronas se independizan de las guías y quedan bajo la influencia de otros factores quimiotácticos de adhesión celular para ordenarse en las diversas capas que constituyen la corteza cerebral y cerebelosa. Ahora sabemos que todos estos procesos están regulados genéticamente. Como ha investigado Pasko Rakic,⁷ jefe del Departamento de Neurobiología de Yale, la migración adecuada de las neuronas durante el desarrollo es esencial para un normal crecimiento y funcionamiento de la corteza cerebral, la que puede ser afectada por la exposición prolongada al chequeo por ultrasonido. En los experimentos en cerebros de fetos de ratones, se encontró que el ultrasonido interfirió en el proceso conocido como migración neuronal, donde las neuronas se mueven de un lugar a otro, informó el equipo de la Yale University en Connecticut. Rakic indicó que la investigación sugiere que las mujeres embarazadas no deberían someterse a múltiples controles por ultrasonido por placer o curiosidad.

Todas las neuronas *piramidales* llegan a la capa más superficial, que está formada por un entramado de neuronas con grandes expansiones, luego ocupan su posición en la capa cortical correspondiente. *Las primeras neuronas ocupan los estratos más bajos y más internos y las siguientes van colocándose progresivamente por encima de las precedentes.* La migración se produce desde abajo hacia arriba y desde el centro a la periferia. El objetivo es que todas las neuronas deben alcanzar obligatoriamente la *capa I* y establecer los contactos funcionales con sus componentes.⁵

La migración neuronal y la formación ascendente preceden a la diferenciación específica de las neuronas. Hay una fase temprana controlada por las células de Cajal-Retzius de la *capa 1* de la corteza cerebral y la secreción de sustancias químicas, entre ellas la más conocida es la **reelina**. La *segunda fase* viene controlada por el tálamo y comprende la diferenciación ascendente, específica y fenotípica de las neuronas que van ocupando las diversas capas de la corteza cerebral ^{1, 5 8, 9} (Figura 3).

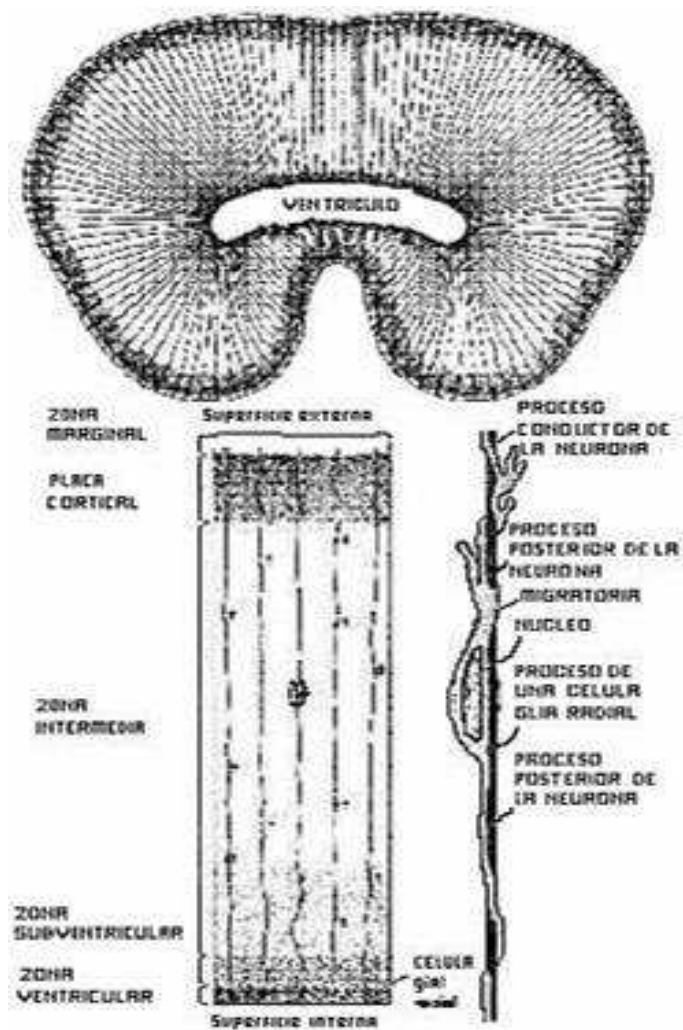


Figura 3: Células gliales y radiales largas que atraviesan todo el espesor de la pared del tubo neural y sus estructuras derivadas. Los cuerpos celulares están en la zona ventricular y sus procesos se extienden hasta la superficie externa de las capas circundantes. En la parte inferior izquierda se muestra una ampliación de un segmento de esta sección transversal. La pequeña porción de tejido comprendida dentro del rectángulo puede verse a más aumento en la imagen tridimensional detallada en la parte inferior derecha, basada en los estudios microscópicos de Rakic. Esta ilustración revela la estrecha relación existente entre los procesos de las células gliales radiales y las neuronas migratorias, relación que se observa en el desarrollo de la mayoría de partes del cerebro (ilustración realizada por Tom Prentiss, extraída del artículo de Cowan ^{4,5}).

Es importante el contacto que establece la neurona con la *capa 1* en la *primera fase*. Allí queda una conexión anclada desde el principio del desarrollo, que es crucial para la citoarquitectura de la corteza. Las neuronas que retienen su contacto con la *capa 1* se diferencian en células piramidales, mientras que las que dejan su anclaje, quedan libres para desarrollar distintos tipos de neuronas que asumen una función inhibitoria^{3, 5}. Existe un 30 por ciento de células inhibitorias de las grandes

células piramidales que se desarrollan y maduran sin el anclaje a la *capa 1*. Estas neuronas al parecer son las responsables de los procesos motores finos, coordinación y modulación del movimiento, y se cree que son las que se alteran en muchos problemas de aprendizaje. Las piramidales son responsables de procesos motores más globales y su alteración produce las parálisis y alteraciones del movimiento y postura.⁵

Breve historia: el proceso ontogenético se consolida desde que el cerebro se comienza a formar en la vida fetal. Para su explicación el *Dr. Jean Pinard*, neurólogo pediatra, mostraba una imagen de resonancia magnética (IRM): el caso de un niño de ocho años que era examinado desde 1989, por un período de 9 años, en el *Hospital San Vicente de Paúl en París*. El examen mostraba un cerebro de superficie lisa sin surcos ni pliegues ni topografía alguna. No podía sentarse ni caminar; alimentado con una sonda estomacal, sus ojos oscilaban de manera rápida, sin fijarse en ningún punto en especial, con violentas convulsiones que sacudían su cuerpo y empeoraba. Por este motivo, los padres buscaron al especialista. Ellos eran trabajadores que padecían de epilepsia. En un examen IRM de un cerebro humano normal, éste aparece con una cubierta delgada de materia gris: “la corteza cerebral”, con decenas de miles de millones de neuronas; *células nerviosas cuyos diálogos eléctricos generan nuestras percepciones, movimientos, pensamientos y sensaciones*. Estas neuronas aparecieron y se establecieron en esta zona cortical desde dentro, cual buzos sumergidos que salen de las profundidades de las aguas del mar, porque no podrían resistir mucho tiempo dentro de ellas, su hábitat es la superficie. Las extensas fibras

por las que se trepan y llegan hasta el grueso de las neuronas desde el interior del cerebro forman la materia blanca; los exámenes de IRM del padre mostraban este patrón normal, pero en los de la madre, *Pinard* notó una banda gris flotante en la materia blanca, paralela a la corteza cerebral, como una especie de doble imagen; de esta manera el niño y la madre compartían el mismo defecto pero en grados diferentes: una forma de desarrollo atrofiado o trunco, las neuronas de la corteza no nacen ahí, se originan en la profundidad del cerebro fetal, y con los procesos de diferenciación celular, a los 28 días de vida embrionaria, el canal neural se convierte en tubo neural, cerrándose de atrás hacia adelante y por oleada. Las células del bombeo anterior promueven la formación de las *vesículas cerebrales sucesivas*. A medida que estas crecen deben migrar a la superficie; las últimas células nacidas llegan a la corteza y nos humanizan. En este proceso, las hileras de las primeras olas emigran y se instalan en la periferia, con su flujo constante forman las circunvoluciones. Al nacer y hasta los 5 meses, la totalidad de nuestras células corticales están en su lugar y nunca más se dividirán. Estas células empezarán a funcionar en el recién nacido.¹⁰

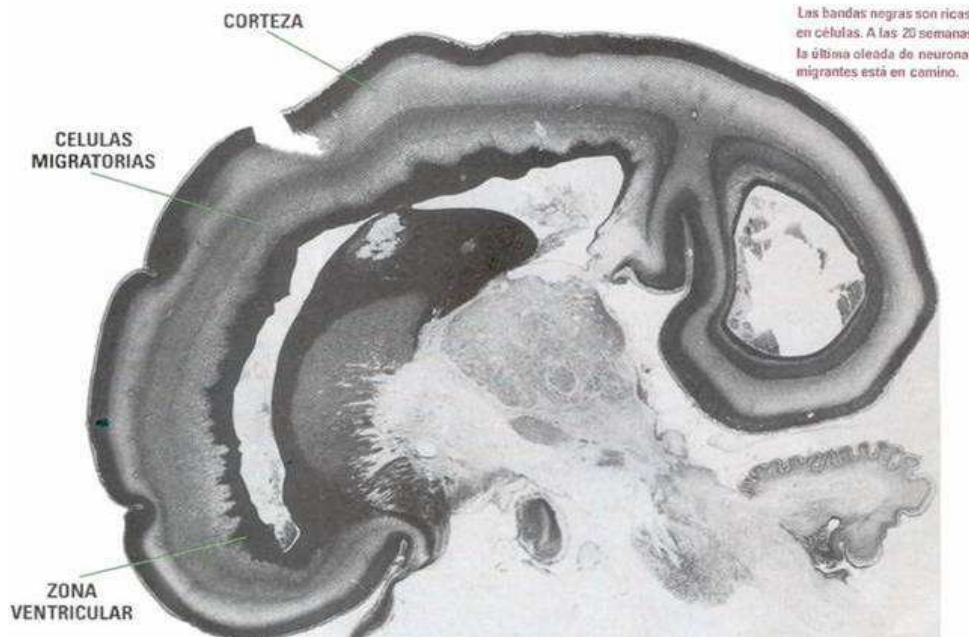


Figura 4: las bandas negras producto de las oleadas

Pinard perdió contacto con el muchacho lisencefálico que había conocido y cuya madre

poseía lo que se conoce como *síndrome de corteza doble*. El menor había sido transferido a

un asilo en Bélgica; ahora se comprende por qué la madre sufría sólo de epilepsia moderada, mientras que el niño estaba incapacitado. Se trataba del gen mutado llamado *doble cortina*, que estaba ligado a uno de los cromosomas X de la madre. En las células del embrión femenino, uno de los cromosomas X se inactivan al azar y si uno de ellos porta el gen mutado, entonces las células del cuerpo adulto se vuelven un mosaico. Con respecto al cromosoma que porta el gen mutante estará activo en algunas células y normal en el resto; el grado de incapacidad de una persona depende del resultado de este juego del azar. También Pinard narra haber visto a niñas con síndrome de corteza doble, quienes a diferencia de aquella madre, padecían de un retardo mental grave, algunas tenían hermanos con lisencefalia. Los hombres tienen un solo cromosoma X, si heredan de su madre el gen defectuoso, entonces carecen de protección; la migración de las neuronas se perturba y su corteza se convierte en un grueso desorden caótico que jamás progresa hacia los pliegues y los surcos. Todavía se desconoce el papel que desempeña el gen de *doble cortina* en la migración. La meta de los investigadores es encontrar estas respuestas, porque la meta ulterior es la terapia. Aunque no podría deshacerse la corteza doble, pero conocer sus orígenes podría sugerir un tratamiento mejor para la epilepsia y realizar un diagnóstico prenatal.

Nos encantaría constatar cómo se forma verdaderamente la corteza; a decir de Rakic observar, ese "...viaje a través del desierto hacia la tierra de la abundancia, de la adversidad a las estrellas, la narración de cada vida humana trágica u ordinaria. La biografía capitula la ontogenia: la historia de nuestras vidas quedó impresa cuando todavía estábamos

en el vientre, en cada neurona de nuestra corteza".¹¹

En las últimas tres décadas los neurocientíficos comenzaron a interpretar este proceso. Con ayuda de las IRM, se percataron de lo que sucede en esas raras veces en que el proceso sale mal: la epilepsia a veces intratable, el retardo mental en ocasiones muy severo. En algunos casos el defecto es genético, legado de los padres a los hijos, en teoría los genes ofrecen a los investigadores una excelente oportunidad de entender la migración a nivel molecular. Pinard y el genetista Jamel Chelly y el neurólogo pediatra Vincent des Ports demoraron casi 10 años en hallar el gen mutado que aquella madre epiléptica transmitió a su hijo lisencefálico, y a inicios de 1998 anunciaron haberlo encontrado ligado al cromosoma X; sin embargo, aún se sabe poco sobre lo que hace el gen, presumiblemente dirige la migración de las neuronas para formar la corteza. Pinard, había visto la amplitud de los daños que puede causar esta mutación: "la corteza del niño lucía como un accidente múltiple en una autopista, con las neuronas retorcidas y dañadas"; la madre era casi normal, solo que algunas de sus neuronas en esa sombra cortical se detuvieron y jamás llegaron a su destino. De allí que resulte ilustrativo y didáctico el esquema de John Karapelou de la página siguiente, la manera cómo las neuronas comienzan a trepar a través de las fibras nerviosas que conforman la sustancia blanca para quedar todas en la periferia, como queriendo salir con desesperación de las profundidades del mar hacia la superficie, como bien se ilustra en la figura 5. "Y cada una de ellas son como las cajas de los mecanos, bien cerradas, son depositadas por el niño dios de la herencia en los zapatos del recién nacido"¹² (figura 4).

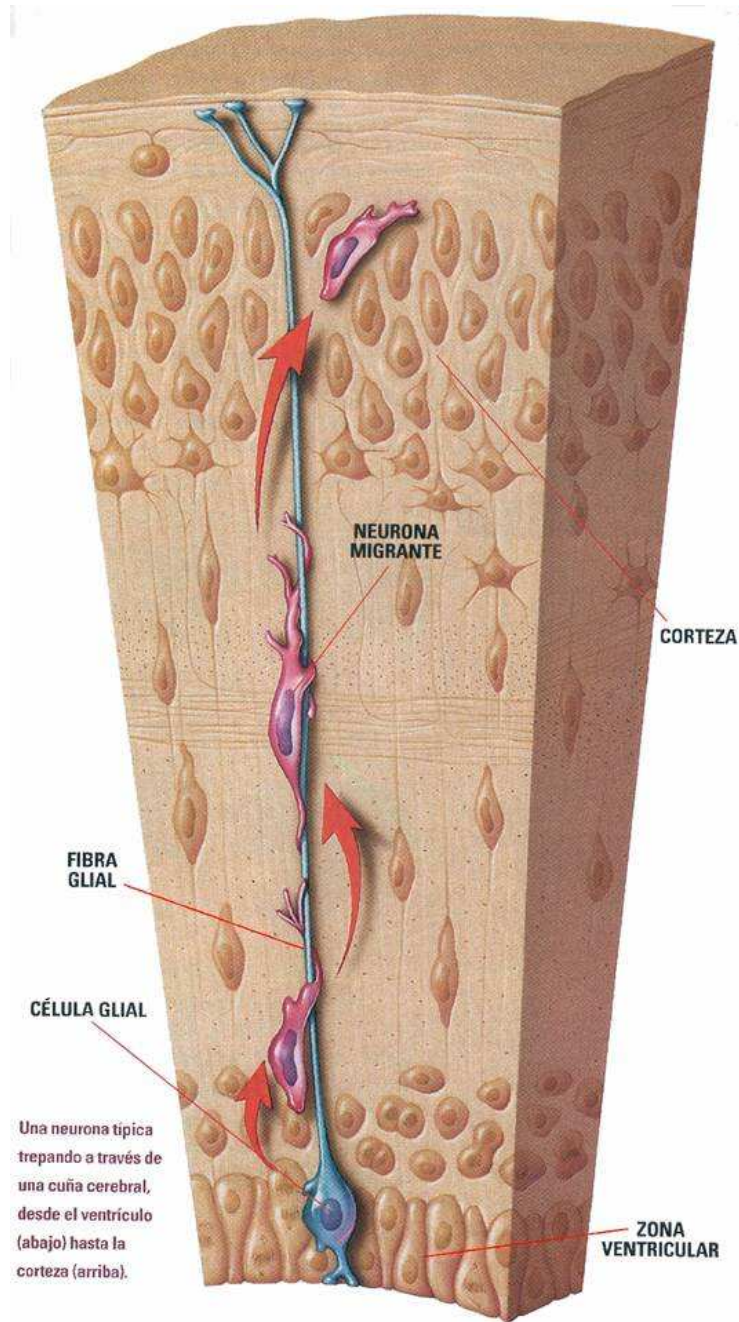


Figura 5: migración de las neuronas ¹¹

SEGUNDA. ETAPA

2.- ESTABLECIMIENTO DE CONEXIONES ENTRE LAS NEURONAS. EL CABLEADO DE LOS CIRCUITOS.

Se inicia a los seis meses de gestación y se prolonga durante los primeros años de vida. En el último trimestre de gestación y durante los

dos primeros años de vida el ritmo de organización es acelerado, luego se hace menos rápido hasta los diez años de vida aproximadamente, para proseguir de forma pausada durante toda la vida. Durante este periodo se produce un gran aumento del número de prolongaciones de las neuronas (dendritas) y sus pequeñas ramificaciones, lo que se ha venido a llamar arborización

dendrítica. Se forman numerosas conexiones entre las terminaciones nerviosas (sinapsis). Todas las células y sus prolongaciones se disponen en capas y se orientan de acuerdo con su citoarquitectura. En esta etapa se produce también *la muerte celular programada (apoptosis)*, y *la diferenciación y especialización celular*. Estos procesos se producen bajo la influencia de factores neurotróficos y de su interacción con influjos aferentes, ambientales. Son conocidos los factores de crecimiento cerebral y las moléculas de adhesión neuronal, muchas de ellas codificadas por genes.⁵

Durante el desarrollo en la última etapa del embarazo y en el periodo postnatal, existe una fase aditiva de superproducción de sinapsis y fibras, incluyendo su mielinización posterior, seguida de una fase regresiva de eliminación sináptica; además de aumentar el número, las conexiones sinápticas se van especializando. Esta fase de expansión neuronal, llamada *homogénesis* (formación de los caminos) se realiza por medio del crecimiento de las prolongaciones neuronales en busca de *dianas* para establecer sus conexiones. En general, se produce a ritmo muy acelerado en el tercer trimestre de gestación y durante los dos primeros años de vida, para ser más lento durante los diez primeros años y llegar al ritmo del adulto a partir de entonces⁵. El proceso está presente, por eso aprendemos siempre, pero con más dificultad a medida que crecemos y nuestras neuronas se especializan. El axón va buscando el camino por medio del cono de crecimiento que tiene unas expansiones que se denominan filopodia, que sigue señales químicas.

Diversos factores de crecimiento neuronal juegan un papel importante en este camino que acaba cuando se llega a la célula diana. El pegado de axones se realiza gracias a moléculas de adhesión neuronal que ejercen un efecto de quimioafinidad, se llaman *adhesinas*, *integrinas*, *inmunoglobulinas*. Cada axón encuentra su camino determinado donde tiene que contactar con la célula diana o células blanco. *El gradiente de ramificación dendrítica depende de la complejidad funcional de cada sistema y de su interacción con los estímulos del entorno*. En la fase de mayor actividad el aumento más intenso se da alrededor del nacimiento, con picos de densidad a diferentes edades según las diferentes zonas; por ejemplo,

en la zona del *córtex visual* hay un rápido aumento a los 3 ó 4 meses postnatales, cuando empieza a seguir los objetos con la vista y alcanzan su máxima densidad (un 150 por ciento del adulto) hacia el año de vida; algo parecido ocurre con el *córtex auditivo*. Por el contrario, en las zonas prefrontales el inicio es a la misma edad, pero el pico máximo se alcanza tras el primer año.¹³

En la fase regresiva existe una pérdida selectiva de sinapsis, que se produce tras los periodos de gran intensidad. Al igual que los picos de formación de sinapsis, el tiempo de reducción varía de unas regiones a otras, por ejemplo, la densidad sináptica de la corteza visual disminuye a niveles de adulto entre los dos y los cuatro años, mientras que en la corteza prefrontal ocurre entre los 10 y los 20 años (Cowan et al¹⁴). Todos estos fenómenos son la base de la llamada *plasticidad cerebral*. Los trastornos graves en este periodo dan lugar a una afectación severa del desarrollo⁵. Son más frecuentes los trastornos concomitantes, por ejemplo, debidos a una infección intraútero, una cromosomopatía, un déficit nutricional, etc. En el caso de algunas alteraciones cromosómicas las espinas dendríticas son menores en número y tienen menor tamaño, por ejemplo *en la trisomía 21*, *en el caso de la fragilidad del cromosoma X* existen menor número de sinapsis establecidas y la neurotransmisión está disminuida, de allí la necesidad de una mayor atención de estos casos para rehabilitarlos porque no hay cura posible para ellos. También podemos mencionar el hipotiroidismo que provoca alteraciones en todos los procesos de proliferación y organización del cerebro.

La curva máxima de su interrelación neuronal se lleva a cabo hasta los dos o cinco años, período en el que se efectúa la apertura de la caja de los mecanos, con los cableados y el establecimiento de las sinapsis, a decir de Grassé: *"La corteza aparece como un órgano social"*. Pues los circuitos que se establecen están bajo el impulso de estímulos sensoriales y sensitivos; sin ellos no se convierten en funcionales; considérese que la maduración cerebral es obra de estímulos sociales. Al respecto, Piaget sostiene que entre los dos a seis años, los pensamientos de los niños no tienen un sentido objetivo, carecen de lógica, predomina el pensamiento egoísta, de allí la necesidad de cultivar su razonamiento,

dirigiéndolo de manera sugerente sobre hechos circunstanciales, especialmente sobre el mundo que lo rodea, pues cuanto más escucha y ve, más desea escuchar y ver. Aquí presumiblemente encontremos el origen del problema del niño abandonado y desdichado que no tuvo la oportunidad de iniciar este proceso de desarrollo intelectual.

Si el medio ambiente es estable, precisamente en ese momento el niño aprenderá la confianza primitiva; un niño aislado a los ocho meses buscará un sustituto materno, si no lo encuentra se rebela o desalienta, porque casualmente no hemos podido ni sabido interpretar razonable ni objetivamente este proceso, pero si el tiempo es prolongado, estadísticamente: más de cuatro meses, la mitad de los niños podrían volverse

débiles y tal vez podría ser el inicio de futuros psicópatas.

Sabemos que el cerebro del recién nacido pesa unos 330 a 400 g, representando el 30 por ciento del peso del adulto. Con el paso del tiempo, el cerebro aumenta su tamaño y peso. A la vez que crece el número de conexiones que llevan la información (dendritas, axones y sinapsis), es probable que esta compleja red de estructuras que se viene desarrollando desde la vida fetal sean planeadas a partir de un proyecto inscrito en el ADN, y que se va desarrollando a lo largo del tiempo, como bien podemos interpretar en la figura 6.

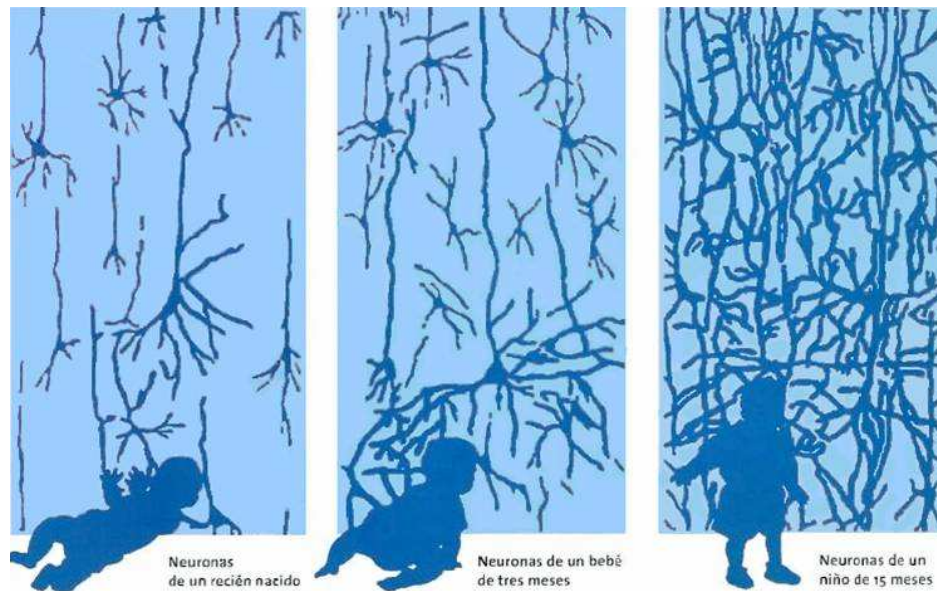


Figura 6: evolución de las neuronas. Se aprecia la formación de una red cada vez más intrincada a medida que el niño evoluciona. Si, por ejemplo, observamos la red de un recién nacido comprobamos que es mucho más reducida que la que presentará al cabo de tres meses, la cual parecerá raquítica comparada con la de un niño de 15 meses.¹⁵

¿La estimulación ambiental, un factor necesario?

Para apoyar la importancia del factor ambiental, se tiene la constatación de que los niños educados en situaciones privadas de estímulos presentan un desarrollo muy lento. En este

punto para afianzar estas afirmaciones, recurriendo al apoyo de la anatomía comparada, también se ha demostrado mediante experimentos que utilizando el cerebro de los ejemplares de ratas crecidos en un ambiente estimulante, estos presentan una red neuronal mucho más rica (figura 7).

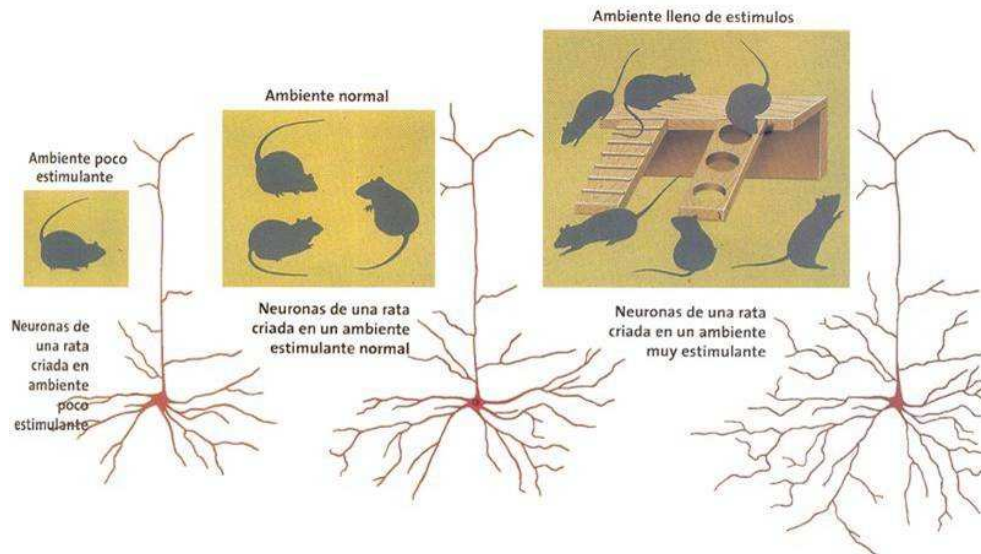


Figura 7: Importancia del ambiente. Aparte de la influencia de los factores hereditarios en el desarrollo del cerebro, cada vez más se consolida la importancia del ambiente como un factor estimulante que favorece la formación de la red neuronal. En este sentido, los experimentos realizados con ratas criadas en contextos de mayor o menor estímulo han mostrado un desarrollo cerebral distinto. Al cabo de dos meses, las ratas criadas en un ambiente estimulante presentan un cerebro un 2 por ciento más grande que el de los animales que crecen en ambiente normal, mientras que el cerebro de las ratas criadas en un ambiente sin estímulos es un 2,5% más pequeño que el normal.¹⁵

De esta manera los factores genéticos y ambientales son complementarios. El desarrollo y el funcionamiento de las estructuras cerebrales están determinados por los genes, pero el número de sinapsis (conexiones) y el tipo de información están influidos por el ambiente

TERCERA. ETAPA

FASE DE MIELINIZACIÓN DEL CEREBRO Y LA IMPORTANCIA DE LA NUTRICIÓN

La mielina es una sustancia que permite que la conducción nerviosa sea más rápida y perfecta. En su proceso de formación acompaña a la organización y el establecimiento de las sinapsis. Se inicia en el tercer trimestre y dura varios años. Se determina por la presencia de los oligodendrocitos, que son células gliales, que se enrollan en torno al axón y se van cargando de sustancias proteo-lipídicas (el colesterol es un marcador de la mielinización). En el sistema nervioso periférico se mielinizan antes las vías motoras que las sensoriales, en el

sistema nervioso central ocurre al contrario. Esto explica que el niño sea capaz de oír y ver mucho antes que gatear o andar y además que no se puedan alterar las etapas del desarrollo, que siguen siempre una misma dirección y secuencia céfalo caudal, y desde segmentos proximales a distales⁵. Las áreas de asociación son las más tardías en mielinizarse y continúan el proceso durante la segunda década de la vida. La mielinización se inicia en momentos distintos y posee un ritmo y duración variables para cada región del sistema nervioso. Además de factores genéticos, los factores nutricionales parecen ser importantes y decisivos en este proceso. Existen causas comunes que producen trastornos de la organización y la mielinización como son las infecciones intraútero, la desnutrición, tóxicos o drogas, las alteraciones cromosómicas, las infecciones del sistema nervioso post-natales, etc. En ocasiones, como lo habíamos mencionado, la alteración de la mielina se produce por factores genéticos, las llamadas enfermedades desmielinizantes, en las que se altera la formación de la mielina.

De modo paralelo a los procesos de organización y mielinización, que tienen su

máxima intensidad durante el tercer trimestre de embarazo y los dos primeros años de vida, se produce un aumento de tamaño del sistema nervioso: Como habíamos mencionado, *el cerebro* del recién nacido pesa unos 330 a 400 g, se duplica a los 8 meses (700 g) y se triplica a los 18 meses (1100 g). Desde esa fecha hasta la edad adulta sólo va a ganar 400 gramos más⁵.

En esta perspectiva, desde el punto de vista bioquímico, el aumento del número de células se traduce en un rápido aumento de ácido desoxirribonucleico (DNA) y la mielinización en un aumento del colesterol.

Se implementa la irrigación

Todo este proceso explicado hasta ahora es posible por la formación de los vasos que van a irrigar el sistema nervioso en formación y que va cambiando a lo largo del crecimiento. En este sentido la diferente distribución y ramificación de las arterias va siguiendo los cambios anatómicos y la aparición de circunvoluciones. A las 15 semanas de gestación los vasos se vienen "acumulando" en la superficie cerebral. En cada décima de milímetro hay un perforante en un cerebro que pesa 10 gramos; a las 20 semanas se ven abundantes vasos perforantes en la superficie, también en cada décima de milímetro, lo que se mantiene constante hasta la edad adulta en la que el cerebro ha aumentado 1000 veces su tamaño.⁹

También, sostiene Marín Padilla que la distribución y unión (anastomosis) de los vasos de superficie va cambiando con la aparición de los surcos y circunvoluciones cerebrales. En un principio los vasos se forman en la parte más externa, son los plexos meníngeos que forman como un manto que cubre íntimamente la superficie del cerebro. En este plexo meníngeo se originan los vasos perforantes que penetran en la corteza cerebral por medio de unos "pies" (filopodios) que van entrando en la sustancia gris.

En la zona ventricular también se originan vasos que van penetrando desde lo más profundo. Quedan unas zonas muy sensibles a la falta de riego, como se puede apreciar en arteriografías realizadas en cerebros de niños prematuros y de niños a término.

En el cerebro de un niño nacido prematuro, la zona que más sufre la irrigación insuficiente es la zona límite entre los vasos internos y los externos. La lesión típica que se produce en el prematuro es en la zona periventricular y la zona correspondiente a la sustancia blanca. Se podría pensar que esta lesión no es tan importante como la que afecta a la corteza donde están las neuronas, pero no es así. La sustancia blanca queda "desconectada" y se producen alteraciones como la parálisis cerebral infantil o la epilepsia.

Otro tipo de lesión que ocurre por falta de irrigación es la isquemia de un territorio dependiente de una gran arteria cerebral que produce un daño en una zona determinada, como por ejemplo, la zona del córtex motor unilateral. La manifestación clínica es una parálisis de un hemisferio.⁵

El accionar de los neurotransmisores

En los últimos años se ha progresado en la identificación de las distintas sustancias transmisoras, en la determinación de las áreas cerebrales y en el esclarecimiento de los acontecimientos moleculares de la transmisión sináptica. Además de identificar la estructura molecular de los neurotransmisores y su distribución anatómica, se ha avanzado también en los acontecimientos bioquímicos moleculares de la transmisión sináptica. Estas sustancias transmisoras se clasifican en:

1.- *intrínsecas* (originadas en el córtex cerebral) y

2.- *extrínsecas* (originadas fuera del córtex).

Existen muchísimas sustancias que actúan como transmisoras, las más conocidas y caracterizadas son el **glutamato**, el ácido gamma-amino-butírico (GABA), la acetilcolina, la noradrenalina, la serotonina, la dopamina, etc.

Las cantidades de estas sustancias varían a lo largo del desarrollo; por ejemplo, el **glutamato**, que juega un papel importante en la excitación de las células piramidales, se ha observado en ratas, que entre los 10 a 15 días aumenta rápidamente en cantidad para llegar a un pico de 10 veces el nivel de la rata adulta, para posteriormente descender hacia el día 25 de

forma drástica. El GABA es un importante inhibidor intrínseco en el cerebro de los mamíferos. Se ha podido medir un gran aumento de densidad de los receptores GABA en el periodo perinatal y en las tres primeras semanas en los cerebros de gatos. Al parecer estos niveles están influidos por experiencias sensoriales.

La acetilcolina, originada en los ganglios basales, muestra niveles de adulto humano a los 10 días de vida. **La noradrenalina**, que se asocia a la plasticidad cortical, se encuentra en grandes cantidades en el recién nacido. **La serotonina y la dopamina** tienen un comportamiento similar, aumentan rápidamente en los últimos meses prenatales y primeros meses postnatales.

Citoarquitectura cerebral, función, especialización

Existe un debate, todavía no resuelto, en cuanto a la pre-especificidad de la estructura y la función neuronal como resultado de la interacción molecular y celular antes de los efectos de la experiencia. La corteza cerebral se diferencia en áreas por su estructura laminar aunque es difícil y controvertido marcar los límites entre regiones. En general se cree que las áreas anatómicas distintas lo son también funcionalmente, algo que se puede observar entre áreas sensoriales o motóricas, sin embargo, en otras áreas esta división no está tan clara. Parece ser que, mientras la arquitectura básica (tipo y número de células, circuitos) es innata, los patrones de conexiones entre las células (dendritas, sinapsis) dependen más de la experiencia, del entorno, del ambiente.

Los patrones de migración descritos por *Rakic* explican cómo cada célula ocupa su lugar, pero no pueden explicar cómo se realiza la diferenciación en distintas capas. Existe la opinión de que la neurona se diferencia antes de ocupar su definitivo lugar, experiencias con ratones mutantes "reeler" apoyan esta idea al observar que las células que migran a posiciones equivocadas del córtex se diferencian en tipos de neuronas de acuerdo con el momento en que fueron originadas; esto implica que la información requerida para la diferenciación está presente cuando la célula nace en la zona proliferativa ventricular.⁵

La nueva teoría de la arquitectura de la neocorteza, desarrollada por *Marín Padilla*,¹⁶ propone que la placa piramidal de la corteza se estratifica progresivamente y que el número de estratos piramidales ha ido en aumento desde el erizo hasta el hombre. El desarrollo prenatal de la placa piramidal en una fase temprana coincide con la migración neuronal y culmina con la formación de la capa 1. Todas las células de la capa piramidal quedan ancladas de la capa 1 y se van colocando de abajo a arriba por orden de llegada en la llamada placa piramidal, esta fase es común a todos los mamíferos. En la fase tardía hay una diferenciación funcional ascendente de las neuronas de la placa piramidal. En el humano la fase se inicia alrededor de la decimoquinta semana de gestación, continúa durante el periodo del nacimiento y durante el periodo postnatal, posiblemente dura toda la vida. La diferenciación funcional de las neuronas prosigue de abajo a arriba y acompaña a la penetración de fibras que provienen del tálamo que influyen en la diferenciación funcional.

A partir de piezas de tálamo y de corteza visual puestas en cultivo en una placa de Petri, *Molnar y Blakemore*¹⁷ investigaron las influencias del tálamo sobre la capa 4 de la corteza, observando que las aferencias del tálamo no sólo llegan al córtex visual a un tiempo determinado sino que, además, quedan en la capa adecuada (capa 4) seguramente por influencias moleculares. La misma experiencia se tuvo con corteza de otras áreas y cerebelo, y observaron que las aferencias nunca penetran en el cerebelo, pero sí en el hipocampo; plantean que existen unas sustancias que permitirían esa invasión y las denominan "*sustrato que permite el crecimiento*". Surgen así dos teorías: según el esquema de *Rakic*¹⁸, existe un protomapa de las células en la capa germinal, de forma que están pre-especificadas y migran a las áreas particulares. Es una idea atractiva pero difícil de defender en contra de la evidencia de que la corteza es relativamente equipotencial y plástica en los primeros años. *La segunda teoría* es el protocórtex, según la cual las diferentes áreas corticales provienen de un protocórtex indiferenciado que se especializa como resultado de las proyecciones del tálamo (*O'Leary*)^{5, 19}.

Johnson¹ en un esfuerzo de sintetizar estas ideas comenta la existencia de influencias e interacciones entre células y moléculas que influyen en muchos aspectos de la estructura laminar del córtex y sus patrones de conexión. Muchas células están diferenciadas antes de llegar a su destino, lo que no significa que las células de un área particular estén pre-especificadas para procesar un determinado tipo de información. La diferenciación en áreas está influida por las proyecciones del tálamo y la secuencia temporal de crecimiento neural.

Otras estructuras cerebrales no corticales como el hipocampo, el cerebelo y el tálamo se desarrollan antes del nacimiento y se reorganizan en la vida postnatal. El sistema límbico está diferenciado a las 18-19 semanas de gestación, las grandes circunvoluciones no empiezan a emerger hasta las 24-31 semanas, la neurogénesis del cerebelo se inicia en el primer trimestre de gestación y continúa tras el nacimiento. La neurobiología de estas estructuras es menos conocida pero se tiene constancia de la importancia de su desarrollo para los procesos cognitivos tempranos.⁵

Aspectos que revelan las patologías

Como datos para reforzar todo este proceso, luego de la migración y el establecimiento de las sinapsis, la participación de los neurotransmisores y la vigilancia de los genes reguladores y organizadores, con la llegada de las incitaciones del medio ambiente se inicia la **mielogénesis** (síntesis química de la mielina), asegurando el aislamiento de la mayor parte de las conexiones nerviosas. Uno de los componentes esenciales de la mielina es la **tirosina** (aminoácido), que conduce a la **noradrenalina**, mediador del estado de vigilia; de allí la importancia de las proteínas en el proceso de la mielinización y que es programada en el estadio preciso dentro de su evolución. En general cuando un animal recibe una alimentación pobre en proteínas, la producción de mielina experimenta una reducción sensible; pasado este estadio, aunque se alimente correctamente, tal remedio no le servirá de nada. En efecto, Winick publica los resultados de sus análisis efectuados en cinco cerebros de niños muertos por déficit alimentario en el transcurso del primer año de vida. Respecto a los contenidos de **ácidos**

nucleicos y contenidos proteicos, los cuantificó y observó disminución de las células cerebrales. En dos de ellos, según el número de células, el grado de DNA no sobrepasaba el 40 por ciento de lo normal (refuerza este porcentaje con experimentos hechos en ratas), entonces estadísticamente se observa que la vulnerabilidad biológica del cerebro humano se encuentra en el período prenatal y los primeros meses de vida, momentos que deberían ser los más atendidos debido al mayor crecimiento cerebral. *Paradójicamente esta etapa de la vida es la más descuidada (seguramente pensando que cada niño viene con el pan bajo el brazo); por supuesto esto no basta y además no es verdad; existen razones entre otras por las que no se ha dado la verdadera importancia y el interés adecuado y oportuno a esta etapa crucial de la vida, lo que puede explicarse por las siguientes razones:*

1. *El desconocimiento de acontecimientos eminentemente biológicos antes mencionados, que repercuten en forma directa y decisiva en nuestras vidas y que a la postre pueden generar frustraciones.*

2. *La crisis económica, que conlleva a una mala alimentación, por lo tanto un ingreso de nutrientes insuficiente para el organismo, especialmente en esta etapa de la vida y que sellarán el futuro del hombre.*

3. Una educación constantemente improvisada que en sus fundamentos no contempla esta etapa de la vida como la **MÁS IMPORTANTE**, descuidada por todos los gobernantes, especialmente en las grandes mayorías.

4. *Incomprensión ante la protesta de los niños cuando todavía no hablan, sobre todo cuando lloran, ya que siempre es por alguna razón, generalmente el hambre.*

Razones más que suficientes para cambiar de actitud y tomar conciencia sobre estos hechos. Es bueno reiterar *la importancia en el cuidado de una buena alimentación, el aprestamiento y la estimulación temprana*, a la que debe someterse al niño antes, durante y después de su nacimiento. Parece que pocos han interpretado estos hechos que resultan de necesidad prioritaria. Los gobiernos poco o nada se han preocupado por hacer planteamientos importantes para afrontar esta fase de nuestras vidas, que es determinante,

que sella nuestro destino y el de un país. *Los países desarrollados planifican y plantean estrategias para salvaguardar esta etapa de la vida, porque en esta etapa radica la potencialidad del futuro de un país (“el milagro alemán después de las dos guerras mundiales”). ¿Por qué nosotros no empezamos a pensar así?*

Referencias bibliográficas

1. Johnson M H. *Developmental Cognitive Neuroscience*. Massachussets: Blackwell; 1997.
2. Langman A. *Embriología médica*. Madrid: Interamericana; 1969.
3. Volpe J. J. *Desarrollo normal y anormal del cerebro humano*. Philadelphia: Clin. Ped. NorthAm. Saunders; 1980.
- 4.- Cowan, W. M. *Organización del cerebro*. Investigación y Ciencia. 1987; p. 68- 82.
5. Poch Olivé María Luisa. *Neurobiología del desarrollo temprano contextos educativos*. Revista de Educación (España). 2001; N°4: 79-94.
6. Laroche S. *Fotos del cerebro*. Revista Discover (España). Septiembre 1998: p. 32.
7. Ang Jr E ,Gluncic V, Duque A, Schafer M, Rakic P. *Prenatal exposure to ultrasound waves impacts neuronal migration in mice [En línea]*. Consulta: 12/06/08. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America; 2006. Disponible en: <http://www.pnas.org/content/103/34/12903.full.pdf+html>
8. Marín Padilla, M. *La neurona piramidal y la arquitectura del cerebro mamífero*. Rochester: Pediatrics Darmouth Medical School, Rochester University; 1992.
9. Marín Padilla, M. *Desarrollo, vascularización, neuroglía y citoarquitectura del cerebro humano* Rev. Neurol. Clin. 2000; 1: 1-19
10. Schwartz J. *Corte de de corteza cerebral embrionario*. Revista Discover (España). Septiembre 1998: p. 37.
11. Kunzig R. *Génesis del cerebro*. Revista Discover (España). Septiembre 1998: p. 30.
12. Michael R. *La herencia explicada a los padres*. México: Fondo de Cultura Económica; 1981.
13. Huttenlocher, J. *Language and intelligence*. En: *The nature of intelligence* (ed. L. B. Resnick). Hillsdale, N.J.: LEA; 1976: p. 261-281.
14. Cowan WM, Fawcett JW, O’Liary DM. *Regresive events in neurogenesis*. Science 225, 1258-65.
15. Santocanale Riggio L. *¿Qué tenemos en la cabeza?* Revista Newton. 1998; p. 28.
16. Marín Padilla, M. *Embriología y patología del esqueleto axial y los desórdenes de los nervios*. Ciencia Neural. 1991; 18:153-69.
17. Molnar Z, Blakemore C. *Lack of regional specificity for connections formed between thalamus and córtex in co-culture*. Nature 351: 475-477.
18. Rakic P, Singer W. *Neurobiology of the neocórtex*. Berlin.: John Wyley and Son; 1988.
19. O’ Leary DDM. *Do cortical areas emerge from a protocortex?* Trends in neuroscience, 12: 400-406.

Correspondencia electrónica: lfwillafana@yahoo.es

Recibido para su publicación: 02/03/09

Aceptado para su publicación: 16/06/09