



Desarrollo del sistema nervioso

Del óvulo fecundado a nosotros



- 9.1** Fases del desarrollo neural
- 9.2** Desarrollo cerebral postnatal en bebés humanos
- 9.3** Efectos de la experiencia en el desarrollo inicial, mantenimiento y reorganización de los circuitos neurales
- 9.4** Plasticidad neural en adultos
- 9.5** Trastornos del desarrollo neural: autismo y síndrome de Williams

La mayoría de nosotros imaginamos el sistema nervioso como un complejo tridimensional de elementos nerviosos «conectados» entre sí formando una enorme red de circuitos. La mera magnitud y complejidad de un esquema de conexiones semejante resulta asombrosa, pero la analogía no le basta al sistema nervioso ya que no capta una de sus características más importantes. El sistema nervioso no es una red estática de elementos interconectados, tal como implica el modelo de esquema de conexiones; es más bien un órgano vivo, con *plasticidad* (que puede cambiar), el cual se desarrolla y cambia continuamente en respuesta a sus programas genéticos y la interacción con su medio ambiente.

Este capítulo se centra en el sorprendente proceso del *desarrollo neural*, que comienza con un único óvulo fecundado. (véase la fotografía que encabeza el capítulo) y acaba en un encéfalo adulto funcional. Hay tres puntos clave: 1) la complejidad y el prodigio del desarrollo neural, 2) el importante papel que desempeña la experiencia en el desarrollo neural y 3) las nefastas consecuencias de las anomalías del desarrollo neural. Este capítulo desarrolla estos tres puntos y culmina en una exposición de dos devastadores trastornos del desarrollo neural humano: el autismo y el síndrome de Williams.

Pero primero veamos el triste caso de G. Se suele subestimar el papel de la experiencia en el desarrollo neural y psicológico del ser humano. Una de las razones es que la mayoría de nosotros hemos sido criados en ambientes similares. Puesto que las experiencias iniciales de la mayor parte de las personas varían poco, la decisiva función de la experiencia en el desarrollo neural y psicológico humanos no resulta obvia. Esta equivocación puede corregirse considerando casos en los que se ha criado a niños en ambientes extremadamente anómalos. G. es un caso de éstos (Curtiss, 1977; Rymer, 1993).

El caso de G.

Cuando G. fue admitida en el hospital a los 13 años sólo medía 1.35 metros y pesaba 28.1 kilogramos. No podía mantenerse derecha, ni masticar comida só-

lida, ni controlar la vejiga o los intestinos. Desde los 20 meses, G. había pasado la mayoría de los días atada a un orinal en una pequeña y oscura habitación cerrada. Su única vestimenta era un trapo con correas que le impedía mover cualquier parte de su cuerpo que no fueran los pies y las manos. Al anochecer, se la trasladaba a un jergón con una camisa de fuerza. Su padre no toleraba el ruido y le golpeaba si emitía cualquier sonido. Según su madre, que era casi totalmente ciega, el padre y el hermano de G. casi nunca le hablaban, aunque a veces le gritaban como si fuera un perro. Se le permitió a la madre estar sólo unos cuantos minutos con G. cada día, tiempo durante el que le daba de comer cereales o comida para niños —no se le daban a G. alimentos sólidos—. La grave privación que sufrió G. durante la infancia le dejó graves cicatrices. Cuando se le admitió en el hospital, apenas emitía ningún sonido y era totalmente incapaz de hablar.

Después de que se descubriera a G., se hizo un gran esfuerzo para dar marcha atrás en su desarrollo y para comprobar sus problemas y sus progresos; no obstante, tras unos cuantos años G. «desapareció» en una serie de procesos legales, casas de acogida e instituciones. (Rymer, 1993)

Aunque G. manifestó cierta mejoría en los años posteriores a su rescate, tiempo durante el que recibió cuidados especiales, podía verse claramente que nunca alcanzaría algo que se aproximara a un desarrollo psicológico normal. Algunos de sus problemas continuos eran los siguientes: no reaccionaba al frío ni al calor extremos, tendía a tener rabietas silenciosas durante las que podía agitarse, escupir, arañar, orinarse y restregarse toda ella con sus propios «mocos»; se asustaba con facilidad (p.ej., de los perros y de los hombres vestidos de caqui), no era capaz de masticar, sólo podía decir palabras cortas, mal pronunciadas. En la actualidad G. vive en una residencia para adultos con retraso mental. Está claro que la experiencia desempeña un importante papel en los procesos de desarrollo neural, procesos en los que el lector está a punto de iniciarse.



9.1 Fases del desarrollo neural

En un principio existe un *cigoto*, una célula única formada por la fusión de un *óvulo* y un *espermatozoide*. El cigoto se divide formando dos células hijas. Éstas se dividen formando cuatro, las cuatro se dividen formando ocho, y así sucesivamente hasta que se produce un

organismo maduro. Por supuesto, el desarrollo tiene que consistir en algo más que esto; de no ser así cada uno de nosotros habría terminado siendo como un tazón de arroz con leche: una masa amorfa de células homogéneas.

Implicaciones clínicas

Para salvarnos de este destino, han de ocurrir tres cosas además de la multiplicación celular. En primer lugar, las células deben *diferenciarse*: algunas deben convertirse en células musculares, otras en neuronas multipolares, otras en neuroglíocitos, y así sucesivamente. En segundo lugar, las células han de dirigirse a los lugares adecuados y alinearse con las células en torno suyo para formar estructuras concretas. Y en tercer lugar, las células tienen que establecer relaciones funcionales adecuadas con otras células (Kozloski, Hamzei-Sichani y Yuste, 2001). En este apartado se describe cómo las neuronas en desarrollo llevan a cabo esto a lo largo de cinco fases: 1) inducción de la placa neural, 2) proliferación neuronal, 3) migración y agrupamiento, 4) crecimiento del axón y formación de sinapsis, y 5) muerte neuronal y nueva disposición sináptica.

Inducción de la placa neural

Tres semanas después de la concepción, el tejido que está destinado a formar el sistema nervioso humano puede reconocerse en forma de **placa neural** —un pequeño fragmento de tejido ectodérmico situado en la superficie dorsal del embrión en desarrollo—. El ectodermo es la capa más externa de las tres capas de células embrionarias: *ectodermo*, *mesodermo* y *endodermo*. El desarrollo de la placa neural constituye la primera fase importante del desarrollo nervioso en todos los vertebrados.

Parece ser que el desarrollo de la placa neural está *inducido* por señales químicas procedentes de un área del **mesodermo** subyacente —área a la que en consecuencia se alude como a un *organizador* (véase Dodd, Jessel y Placzek, 1998—. Si se toma tejido del mesodermo dorsal de un embrión (esto es, del *donante*) y se implanta bajo el ectodermo ventral de otro embrión (esto es, del *anfitrión*), se induce el desarrollo de una placa neural adicional en la superficie ventral del anfitrión.

La búsqueda de una sustancia específica que sea liberada por el organizador e induzca el desarrollo de la placa neural está en pleno cambio (véase Muñoz-Sanjuán y Brivanlou, 2002). Parece ser que un suceso clave en la inducción es la inhibición de un tipo de proteínas que normalmente suprime el desarrollo neural, las proteínas morfogenéticas del hueso [*«bone morphogenetic proteins»* o BMPs]. Sin embargo, todavía no se sabe cuáles son los mecanismos que inician dicha inhibición.

Las células del sistema nervioso en desarrollo sufren un cambio importante aproximadamente en la misma etapa en que se hace visible la placa neural. Las primeras células del embrión humano son **plenipotenciales** —es decir, tienen la capacidad de convertirse en cualquier tipo de célula del organismo si se transplantan al lugar apropiado—. Sin embargo, a medida que el embrión se desarrolla se va *especificando* más el destino de diversas células. Con el desarrollo de la placa neural, sus células pierden gran parte de

su potencial para convertirse en diferentes tipos de células. Cada célula de la placa neural conserva aún la posibilidad de convertirse en cualquier tipo de célula del sistema nervioso maduro, pero normalmente no puede transformarse en otro tipo de células. A tales células se les llama **pluripotenciales**, en vez de **plenipotenciales**.

A menudo se alude a las células de la placa neural como **células madre** [**hemocitoblastos**] embrionarias. Las células madre son células que cumplen dos criterios específicos (véase Brivanlou *et al.*, 2003; Seaberg y van der Kooy, 2003): 1) tienen una aparentemente ilimitada capacidad de regenerarse a sí mismas y 2) tienen la capacidad de convertirse en diferentes tipos de células maduras. Las células de la placa neural cumplen estos dos criterios; si se mantienen en un cultivo celular apropiado continúan multiplicándose y, como se acaba de aprender, tienen la capacidad de convertirse en cualquier tipo de célula del sistema nervioso adulto. No obstante, a medida que se desarrolla el tubo neural algunas de sus células se van definiendo específicamente como futuros neuroglíocitos de varios tipos y otras como futuras neuronas de varios tipos. Puesto que estas células mantienen la capacidad de regenerarse a sí mismas ilimitadamente y siguen siendo pluripotenciales, estas células se denominan **células madre neurogliales** y **células madre neurales**, respectivamente.

Teniendo en cuenta la capacidad de las células madre embrionarias para convertirse en diferentes tipos de células maduras, en la actualidad se investiga intensamente su potencial terapéutico. ¿Se convertirán las células madre embrionarias injertadas en una parte lesionada del cerebro maduro en la estructura cerebral apropiada y mejorarán su función? El lector aprenderá algo más acerca del potencial de la terapia de las células madre en el Capítulo 10.

Como se ilustra en la Figura 9.1 la placa neural se pliega para formar el **surco neural**, luego los labios del surco neural se fusionan para formar el **tubo neural**. El interior del tubo neural finalmente se convierte en los **ventrículos cerebrales** y el **conducto raquídeo**. A los 40 días después de la concepción, pueden verse tres tumescencias en el extremo anterior del tubo neural; estas tumescencias acaban convirtiéndose en el **prosencefalo**, el **mesencefalo** y el **rombencefalo** (véase la Figura 3.19).

Proliferación neuronal

Una vez que se han fusionado los labios del surco neural para originar el tubo neural, las células del tubo comienzan a **proliferar** (su cantidad aumenta extraordinariamente). Esta **proliferación neuronal** no se produce de modo simultáneo o de la misma forma en todas las partes del tubo. En cada especie, las células de distintas partes del tubo neural proliferan siguiendo una secuencia característica, la cual es responsable de la configuración de abultamientos y pliegues que dan al encéfalo su forma

Superficie dorsal del embrión

Sección transversal del ectodermo dorsal del embrión



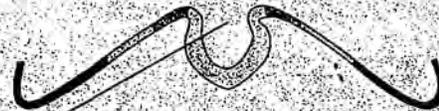
Placa neural



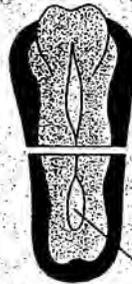
A los 18 días



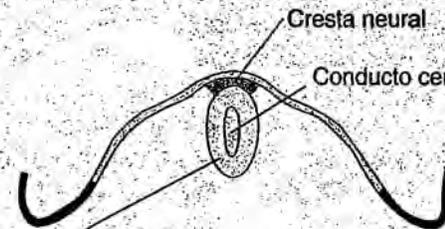
Surco neural



A los 21 días



Tubo neural



Cresta neural

Conducto central

A los 24 días

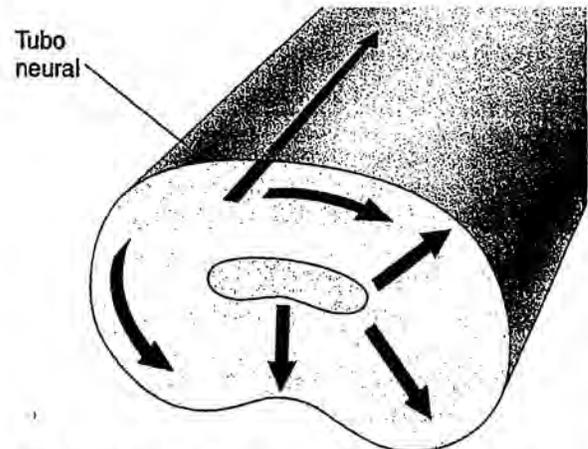
FIGURA 9.1 Cómo la placa neural se convierte en el tubo neural durante la tercera y cuarta semanas del desarrollo embriológico humano. (Modificado de Cowan, 1979.)

característica de especie. La mayor parte de la división de las células del tubo neural tiene lugar en la **zona ventricular** —la región adyacente al *ventrículo* (el centro del tubo repleto de líquido)—.

Migración y agrupamiento

Migración Una vez que se han generado células mediante división celular en la zona ventricular del tubo neural, éstas migran hasta el lugar de destino apropiado. Durante este período de **migración**, las células están todavía en un estado inmaduro: carecen de las prolongaciones (esto es, de los axones y las dendritas) que caracterizan a las neuronas maduras.

Se considera que la migración celular en el tubo neural en vías de desarrollo es de dos tipos (véase la Figura 9.2): la **migración radial** avanza hacia afuera desde la zona ventricular en línea recta hasta la pared externa del tubo; la mi-



■ Migración tangencial ■ Migración radial

FIGURA 9.2 Dos tipos de migración neural: migración radial y migración tangencial.

gración tangencial se da en ángulo recto a la migración radial —esto es, paralela a las paredes del tubo—. La mayoría de las células se implican tanto en la migración radial como en la tangencial para llegar desde su punto de origen en la zona ventricular hasta su punto de destino (véase Hatten, 2002).

Hay dos métodos según los cuales migran las células en vías de desarrollo (véase la Figura 9.3). Uno es el cambio de localización en el soma. En el **cambio de localización en el soma**, se forma una extensión en la célula que se está desarrollando en la dirección general de la migración; la extensión se comporta como si explorara el entorno inmediato en busca de señales de atracción y rechazo a medida que crece. Luego, el mismo cuerpo celular se desplaza hacia el interior y a lo largo de la prolongación en extensión, y las prolongaciones que mar-

can la pista se retraen (véase Nadarajah y Parnavelas, 2002; Ridley *et al.*, 2003).

El segundo método de migración es la **migración mediada por neuroglia** (véase la Figura 9.3). Una vez que el período de proliferación neural está en marcha y las paredes del tubo neural han engrosado, aparece en el tubo neural en desarrollo una red temporal de neurogliocitos, llamados **neurogliocitos radiales** (Campbell y Gotz, 2002). En este momento, la mayoría de las células comprometidas en la migración radial lo hacen desplazándose a lo largo de la red de neuroglia radial (véase Nadarajah y Parnavelas, 2002).

La mayor parte de la investigación sobre el tubo neural en desarrollo se ha centrado en la corteza (véase Marin y Rubenstein, 2001; Qi, Stapp y Qiu, 2002). Esta línea de investigación resalta un aspecto importante de la migra-

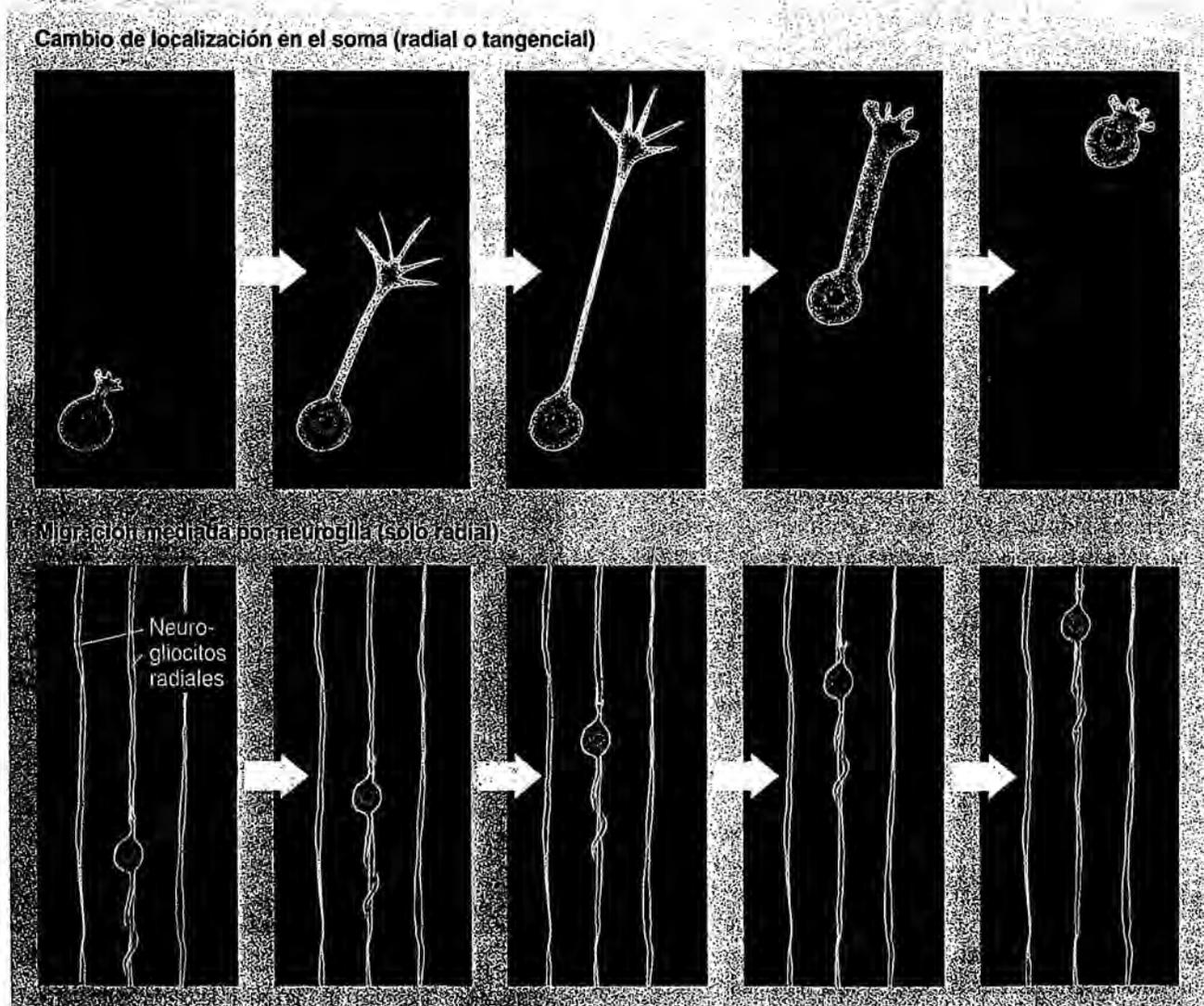


FIGURA 9.3 Dos métodos por los que las células migran en el tubo neural en desarrollo: migración por cambio de localización en el soma y migración mediada por neuroglia.

ción: el desarrollo cronológico lo es todo. Las neuronas de cada una de las seis capas de la corteza se producen y migran en seis momentos diferentes; luego desarrollan características anatómicas y funcionales específicas de capa (Hanashima *et al.*, 2004; Levitt, 2004).

El principal interés de la mayoría de los estudios de la migración de neuronas corticales han sido las pautas radiales. Dichos estudios han puesto de manifiesto oleadas ordenadas de células migratorias, que avanzan desde las capas más profundas hasta las más superficiales. Puesto que cada oleada de células corticales migra a través de las capas de corteza inferiores ya formadas antes de detenerse, este pauta radial de desarrollo cortical se conoce como patrón o **pauta de dentro a fuera**. No obstante, está claro que las pautas de migración cortical son mucho más complejas de lo que se pensaba inicialmente: muchas células corticales se implican en una migración tangencial prolongada para alcanzar su destino final. Las interneuronas y los neuroglíocitos en desarrollo tienden a emprender largos viajes tangenciales.

La **cresta neural** es una estructura que se sitúa justo en el plano dorsal al tubo neural (véase la Figura 9.1). Está compuesta por células que se desprenden del tubo neural cuando éste se está formando. Las células de la cresta neural se convierten en neuronas y en neuroglíocitos del sistema nervioso periférico; por ello, muchas de ellas tienen que migrar a distancias considerables. Por esta razón, son motivo preferente de estudio sobre la migración neural.

Se ha descubierto una gran cantidad de sustancias químicas que guían la migración de las neuronas, ya sea atrayéndolas o repeliéndolas (Marin y Rubenstein, 2003). Algunas de estas sustancias son liberadas por los neuroglíocitos (véase Auld, 2001; Marin *et al.* 2001).

Agrupamiento Una vez que las neuronas en desarrollo han migrado deben alinearse con otras neuronas que han migrado a la misma zona para formar las estructuras del sistema nervioso. Este proceso se denomina **agrupamiento**. Se piensa que tanto la migración como el agrupamiento están mediados por **moléculas de adhesión celular** [*«cell-adhesion molecules»*] (MACs), las cuales se localizan en la superficie de las neuronas y de otras células. Las moléculas de adhesión celular tienen la capacidad de reconocer moléculas de otras células y adherirse a ellas.

Crecimiento del axón y formación de sinapsis

Crecimiento del axón Una vez que las neuronas han migrado a su lugar adecuado y se han agrupado en estructuras nerviosas comienzan a surgir de ellas axones y dendritas. Para que el sistema nervioso funcione, estas proyecciones han de extenderse hasta sus objetivos ade-

cuados. En cada extremo en crecimiento de un axón o dendrita se encuentra una estructura con forma de ameba, denominada **cono de crecimiento**, que extiende y retrae extensiones citoplásmicas parecidas a dedos, llamadas filopodios (véase la Figura 9.4, como si buscara el itinerario correcto).

Sorprendentemente, la mayoría de los conos de crecimiento alcanzan sus objetivos correctos, incluso cuando han de recorrer una distancia considerable. Una serie de estudios sobre regeneración neural, efectuados por Roger Sperry a principios de 1940, demostraron por primera vez que los axones pueden tener un crecimiento preciso y sugirieron cómo se da este crecimiento preciso.

En un estudio, Sperry seccionó los nervios ópticos de ranas, rotó sus globos oculares 180° y esperó a que se regenerasen (crecieran de nuevo) los axones de las **células ganglionares retinianas**, los cuales componen el nervio óptico. (Las ranas, a diferencia de los mamíferos, tienen células ganglionares retinianas que se regeneran.) Cuando se hubo completado la regeneración, Sperry utilizó una prueba comportamental adecuada para evaluar las capacidades visuales de las ranas (véase la Figura 9.5). Al hacer oscilar un señuelo detrás de las ranas, éstas lanzaron su lengua hacia delante, lo que indicaba que su mundo visual, al igual que sus ojos, había rotado 180°. Las ranas cuyos ojos

EN EL CD



El módulo *Estudio clásico de Roger Sperry sobre la regeneración axónica* aporta una vívida visión de este notable estudio.

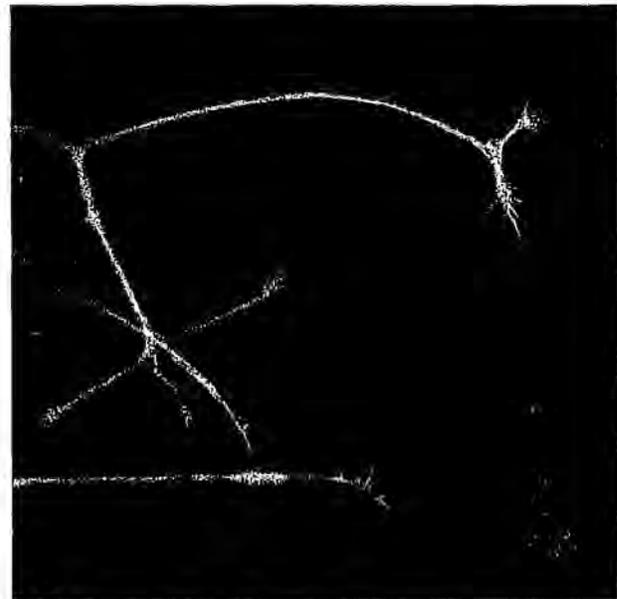
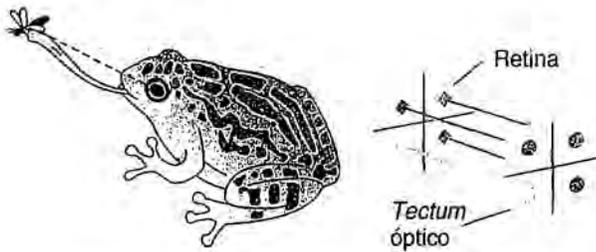
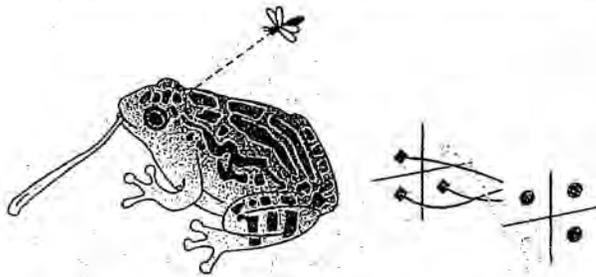


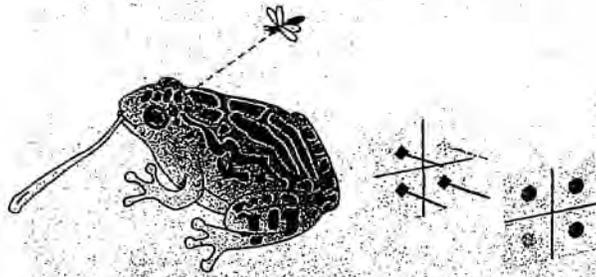
FIGURA 9.4 Conos de crecimiento. Los dedos citoplásmicos (filopodia) de los conos de crecimiento parecen avanzar por la ruta correcta. (Cortesía de Naweed I. Syed, Ph. D., Departments of Anatomy and Medical Physiology, the University of Calgary.)



Cuando se deja volar un insecto frente a una rana normal, la rana la alcanza certeramente con la lengua.



Cuando se gira el ojo 180° sin seccionar el nervio óptico, la rana falla 180° el tiro de su lengua.



Cuando se secciona el nervio óptico y se gira el ojo 180°, al principio la rana queda ciega; pero una vez que el nervio óptico se ha regenerado la rana falla 180° el tiro. Esto se debe a que los axones del nervio óptico, aunque rotados, crecen de nuevo hasta sus puntos sinápticos originales.

FIGURA 9.5 El estudio clásico de Sperry sobre rotación ocular y regeneración.

se habían rotado, pero cuyos nervios ópticos no habían sido seccionados, respondieron exactamente de la misma forma. Esto era una sólida prueba comportamental de que cada célula ganglionar de la retina se había desarrollado de nuevo hasta llegar a la misma zona del *tectum óptico* a la que había estado conectada originalmente. Las investigaciones neuroanatómicas han confirmado que esto es exactamente lo que sucede (véase Guo y Udin, 2000)

Basándose en sus estudios sobre regeneración, Sperry propuso la **hipótesis de la quimioafinidad** del crecimiento axónico (véase Sperry, 1963). Planteó la hipótesis de que cada superficie postsináptica del sistema nervioso libera un

marcador químico específico y que cada axón en crecimiento es atraído por el marcador hasta su objetivo postsináptico, tanto durante el desarrollo nervioso como durante la regeneración. En realidad, es difícil imaginar otro mecanismo por el que un axón que está creciendo de un globo ocular rotado pueda encontrar su objetivo preciso en el *tectum óptico*.

Aunque la hipótesis de la quimioafinidad supuso un primer paso importante hacia la comprensión de los mecanismos del crecimiento axónico preciso en el sistema nervioso en desarrollo, no puede explicar una de las principales características de dicho desarrollo. La hipótesis de la quimioafinidad no explica el hecho de que algunos axones sigan exactamente la misma ruta tortuosa para llegar a su objetivo en todos los miembros de una especie, en vez de extenderse directamente hasta él (véase Araújo y Tear, 2003).

Desde la investigación pionera de Sperry mucho se ha averiguado acerca de los procesos de crecimiento axónico preciso. Algo fundamental en el avance de nuestro conocimiento de tales procesos es el hecho de que se ha encontrado que los mecanismos que guían a los axones en crecimiento en invertebrados simples (p.ej., gusanos y moscas) llevan a cabo las mismas funciones en los vertebrados (véase Jessell y Sanes, 2000). De esta investigación comparada está surgiendo una noción revisada de cómo los axones en crecimiento alcanzan sus objetivos específicos. Este nuevo concepto es una elaboración de la hipótesis original de Sperry sobre la quimioafinidad.

Según esta nueva hipótesis, una neurona en crecimiento no es atraída hasta su objetivo por un solo factor atrayente específico liberado por el objetivo, como supuso Sperry. En lugar de ello, parece ser que el crecimiento axónico está influido por una serie de señales químicas a lo largo de la ruta. Algunas de estas *moléculas de orientación* atraen a los axones en crecimiento, mientras que otras los repelen (véase Guan y Rao, 2003). Se han identificado varias familias de moléculas de orientación; incluso los neurotransmisores pueden servir de moléculas de orientación en el sistema nervioso en desarrollo (véase Holmberg y Frisén 2002; Inantani *et al.*, 2003; Markus, Patel y Snider, 2002; Owens y Kriegstein, 2002). Es de resaltar que varias moléculas de orientación son liberadas por la neuroglia (Lemke, 2001).

Las moléculas de orientación no son la única señal que guía a los axones en crecimiento hasta sus objetivos. Otras señales proceden de los axones en crecimiento adyacentes. Se supone que los **conos de crecimiento pioneros** —los primeros conos de crecimiento que viajan a lo largo de una ruta determinada en un sistema nervioso en desarrollo— siguen la pista correcta interactuando con moléculas de orientación a lo largo de la ruta. Posteriormente, los conos de crecimiento siguientes que emprenden el mismo viaje siguen

la ruta abierta por los pioneros. La tendencia de los axones en desarrollo a desarrollarse a lo largo de las vías establecidas por los axones precedentes se denomina **fasciculación**. Cuando se destruyeron con láser los axones pioneros de la médula espinal de un pez, los axones posteriores de los mismos nervios no llegaron a sus destinos habituales.

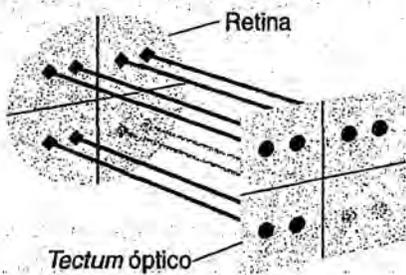
Gran parte del desarrollo axónico en sistemas nerviosos complejos implica el crecimiento desde un conjunto topográfico de neuronas a otro. Las neuronas de un conjunto proyectan al otro, manteniendo la misma relación topográfica que tenían con el primero; por ejemplo, el mapa topográfico de la retina se mantiene en el *tectum* óptico.

En un principio se supuso que la integridad de las relaciones topográficas en el desarrollo del sistema nervioso se mantenía por una afinidad química punto por punto, en la que cada célula ganglionar retiniana crece hacia un marcador químico específico. Sin embargo, los datos indican que el mecanismo debe ser más complejo. En la mayoría de las especies, las conexiones sinápticas entre la retina y el *tectum* óptico se establecen mucho antes de que cualquiera de las dos estructuras alcance su tamaño total. Posteriormente, cuando la retina y el *tectum* óptico se des-

arrollan a un ritmo diferente, las conexiones sinápticas iniciales cambian a otras neuronas del *tectum* de modo que la retina es siempre fielmente cartografiada en el *tectum*, independientemente de su tamaño relativo.

Los estudios de regeneración (más que los de desarrollo) de las proyecciones retina-*tectum* nos dicen algo similar. En una informativa serie de estudios, se seccionaron los nervios ópticos de ranas o peces maduros y se evaluaron sus pautas de regeneración después de que se hubieran destruido partes, o bien de su retina o bien del *tectum* óptico. En ambos casos, los axones no crecieron hasta sus puntos originales de conexión (como la hipótesis de quimioafinidad predijo que harían); en vez de ello crecieron para cubrir el espacio disponible de un modo ordenado. Los axones que crecen de la porción restante de una retina lesionada se «dispersan» de modo ordenado para completar el espacio de un *tectum* intacto. A la inversa, los axones que crecen de una retina intacta se «comprimen» de modo ordenado para completar el espacio restante de un *tectum* lesionado. Estos resultados se ilustran esquemáticamente en la Figura 9.6.

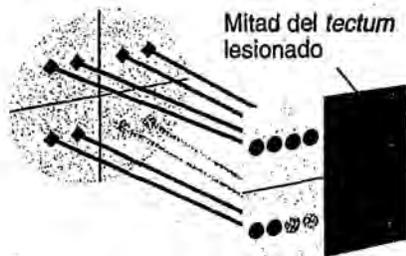
perspectiva evolutiva



Los axones normalmente crecen partiendo de la retina de la rana y finalizan en el *tectum* óptico de modo ordenado. El supuesto de que este orden es el resultado de una quimioafinidad punto por punto se ha cuestionado debido a las dos observaciones siguientes.



1 Cuando se destruyó la mitad de la retina y se seccionó el nervio óptico, las células ganglionares retinianas de la mitad de la retina restante se proyectaron sistemáticamente a todo el *tectum*.



2 Cuando se destruyó la mitad del *tectum* óptico y se seccionó el nervio óptico, las células ganglionares retinianas se proyectaron sistemáticamente a la mitad de la retina restante.

FIGURA 9.6 Regeneración del nervio óptico de la rana después de haberse destruido partes de la retina o del *tectum* óptico. Estos fenómenos apoyan la hipótesis del gradiente topográfico.

Para explicar el crecimiento axónico preciso que implica la cartografía topográfica en el cerebro en desarrollo se ha propuesto la **hipótesis del gradiente topográfico** (véase Debski y Cline, 2002; Grove y Fukuchi-Shimogori, 2003; McLaughlin, Hindges y O'Leary, 2003). Conforme a esta hipótesis, los axones que se desarrollan a partir de una superficie topográfica (p.ej., la retina) a otra (p.ej., el *tectum* óptico) son guiados a objetivos específicos que están dispuestos sobre la superficie terminal del mismo modo que lo están los axones de los cuerpos celulares sobre la superficie original. La parte clave de esta hipótesis es que los axones en crecimiento son guiados a sus destinos por dos gradientes señal en intersección (p.ej., un gradiente anterior-posterior y un gradiente medial-lateral). El mecanismo se ilustra en la Figura 9.7.

Formación de sinapsis Una vez que los axones han alcanzado el objetivo deseado, han de establecer un modelo de sinapsis apropiado. Una neurona individual puede desarrollar un axón por sí misma, pero se requiere una actividad coordinada entre al menos dos neuronas para crear una sinapsis entre ellas (véase Yuste y Bonhoeffer, 2004). Esta es una de las razones por las que nuestro conocimiento de cómo los axones conectan con sus objetivos se

ha rezagado en comparación con nuestro conocimiento de cómo los alcanzan (véase Benson, Colman y Huntley, 2001; Lee y Sheng, 2000). Aún así, se ha hecho algún apasionante gran descubrimiento.

Quizá, el descubrimiento reciente más apasionante sobre la **sinaptogénesis** (la formación de nuevas sinapsis) es que depende de la presencia de neurogliocitos (véase Barrés y Smith, 2001; Fields, 2004; Slezak y Pfrieger, 2003). Células ganglionares retinianas que se mantuvieron en cultivo establecieron siete veces más sinapsis cuando había astrocitos. Además, las sinapsis establecidas en presencia de astrocitos se perdieron rápidamente cuando aquellas células se suprimieron. Otra investigación ha sugerido que las neuronas en desarrollo necesitan altos niveles de colesterol durante el período de formación de sinapsis y que este colesterol adicional es suministrado por los astrocitos (Mauch *et al.*, 2001; Pfrieger, 2002)

La mayoría de la investigación actual sobre la sinaptogénesis se ha centrado en esclarecer cuáles son las señales químicas que han de intercambiarse entre las neuronas presinápticas y postsinápticas para que se origine una sinapsis (véase Scheiffele, 2003). Una complicación a la que se enfrenta este estudio es la promiscuidad que manifiestan las neuronas en desarrollo cuando se llega a la sinap-

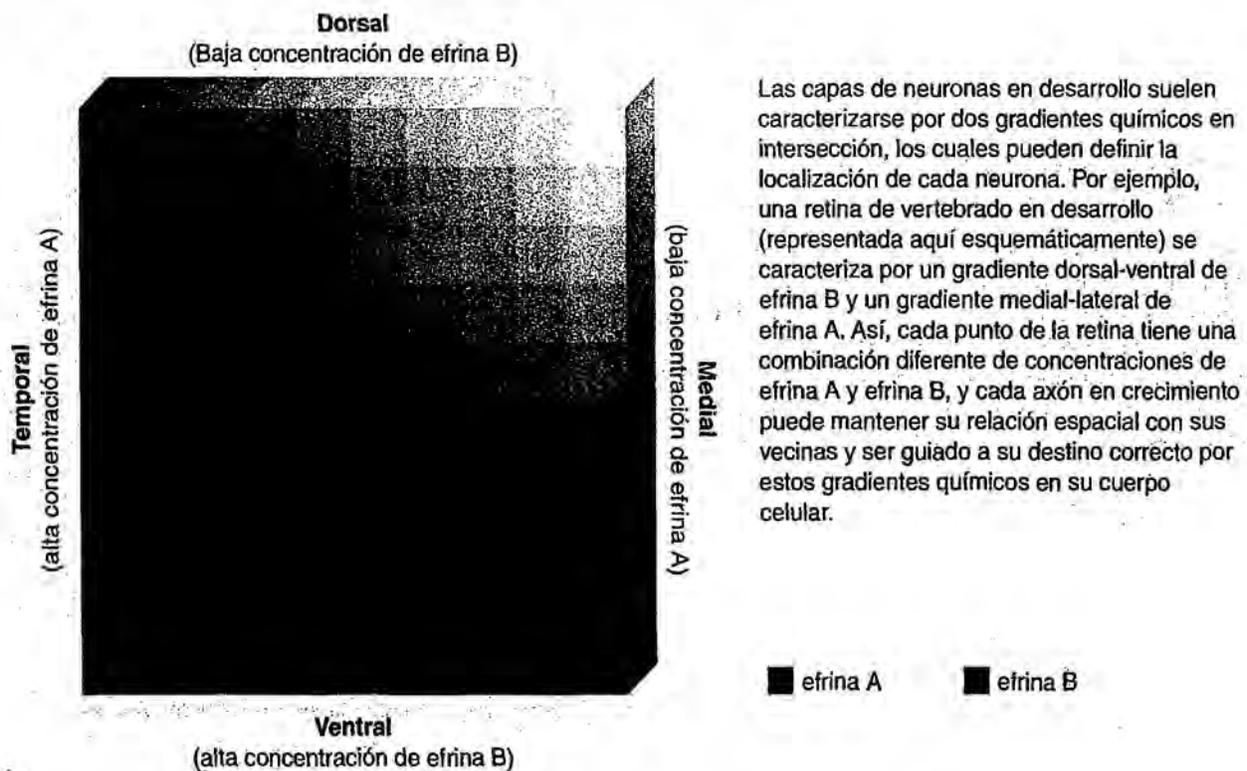


FIGURA 9.7 Hipótesis del gradiente topográfico. Gradientes de la efrina A y la efrina B en la retina en desarrollo (véase McLaughlin *et al.*, 2003).



EXPLORE SU CEREBRO

¿Está preparado el lector para centrarse en el desarrollo neural del encéfalo humano después del nacimiento? Para averiguarlo, examine su cerebro rellenando los espacios en blanco en la siguiente lista cronológica de fases del desarrollo neural. Las

respuestas correctas se presentan en la parte inferior de esta página. Antes de seguir adelante, revise los datos relacionados con sus errores y omisiones.

- | | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Inducción de la _____ neural 2. Formación del tubo _____ 3. _____ neural 4. _____ neural. 5. Acumulación _____ | <ol style="list-style-type: none"> 6. Crecimiento de _____ neuronales 7. Formación de _____ 8. _____ neuronal
y _____ de sinapsis |
|---|--|

togénesis. Por una parte, parece ser que, para funcionar, el cerebro tiene que ser establecer conexiones conforme a un plan específico; sin embargo, *in vitro*, cualquier tipo de neurona formará sinapsis con cualquier otro tipo de neurona. Esto sugiere que una sinapsis determinada no se crea bajo el control de un solo conjunto de señales químicas. Antes bien, tiene que estar operando un proceso más jerárquico, en el que cada neurona presináptica y postsináptica sopesa una serie de señales que promueven sinapsis y señales que inhiben sinapsis antes de establecer sinapsis con las mejores células disponibles. Este no debe ser un problema fácil de resolver.

Muerte neuronal y nueva disposición sináptica

Muerte neuronal La muerte neuronal es una parte normal e importante del desarrollo nervioso. Tal desarrollo parece operar siguiendo el principio de supervivencia del más apto: se producen muchas más neuronas —alrededor de un cincuenta por ciento más— de las que se requieren y sólo sobreviven las más aptas. La muerte a gran escala no constituye una fase del desarrollo limitada en el tiempo; se produce en oleadas en diversas partes del encéfalo a lo largo del desarrollo.

Tres hallazgos sugieren que las neuronas en desarrollo mueren debido a su incapacidad de competir con éxito por sustancias químicas vitales que les suministran sus lugares de destino [u objetivos]. En primer lugar, la implantación de objetivos adicionales reduce la muerte neuronal. Por ejemplo, injertar un miembro adicional en un costado de un embrión de pollo reduce la muerte de neuronas motoras en ese lado. En segundo lugar, destruir algunas de las neuronas que crecen en un área antes del período de muerte celular aumenta la tasa de supervivencia de las neuronas restantes. En tercer lugar, aumentar la cantidad

de axones que inervan inicialmente un objetivo disminuye la proporción de neuronas que sobreviven.

Se han identificado varias sustancias químicas vitales que son suministradas a las neuronas en desarrollo por sus objetivos. La clase más destacada de estas sustancias químicas es la de las **neurotrofinas**. El **factor de crecimiento nervioso (FCN)** fue la primera neurotrofina que se aisló (véase Levi-Montalcini, 1952, 1975), pero desde entonces se han identificado otras tres en mamíferos. Las neurotrofinas realizan una serie de funciones. Por ejemplo, promueven el desarrollo y la supervivencia de las neuronas, funcionan como moléculas de orientación del axón y estimulan la sinaptogénesis (véase Huang y Reichardt, 2001; Vicario-Abejón *et al.*, 2002).

Inicialmente se suponía que la muerte neuronal durante el desarrollo es un proceso pasivo. Se asumía que se requerían las neurotrofinas adecuadas para que sobrevivieran las neuronas y que sin ellas las neuronas degeneraban pasivamente y morían. Sin embargo, ahora está claro que la muerte celular durante el desarrollo suele ser un proceso activo. La ausencia de las neurotrofinas adecuadas puede desencadenar un programa genético interno de las neuronas que haga que éstas se suiciden activamente. La muerte celular pasiva se denomina **necrosis**; la muerte celular activa se denomina **apoptosis**.

La apoptosis es menos peligrosa que la necrosis. Las células necróticas se fragmentan y vierten su contenido al líquido extracelular; la consecuencia es una inflamación potencialmente perjudicial. Por el contrario, en la muerte celular apoptótica, el ADN y otras estructuras internas se parten y son empaquetadas dentro de membranas antes de

Respuestas a *Explore su cerebro*: (1) placa, (2) neural, (3) proliferación, (4) migración, (5) neural, (6) prolongaciones (axones y dendritas), (7) sinapsis, (8) Muerte; nueva disposición.

que la célula se fragmente. Estas membranas contienen moléculas que atraen fagocitos y otras que previenen la inflamación (Li *et al.*, 2003; Savill, Gregory y Haslett, 2003; Wang *et al.*, 2003).

Durante la fase de muerte neuronal, la apoptosis elimina las neuronas excedentes —por ejemplo, neuronas que no obtienen suficientes neurotrofinas— de un modo seguro, pulcro y ordenado. Pero la apoptosis también tiene un lado oscuro. Si se inhiben los programas genéticos de muerte celular apoptótica, la consecuencia puede ser el cáncer; si los programas se activan de forma inadecuada, la consecuencia puede ser una enfermedad neurodegenerativa.

Nueva disposición sináptica Durante el período de muerte celular, las neuronas que han establecido conexiones incorrectas son particularmente propensas a morir. Cuando mueren, el espacio que han dejado vacante en las membranas postsinápticas es ocupado por los terminales axónicos que brotan de las neuronas supervivientes. Así pues, la muerte celular da lugar a una reorganización masiva de las conexiones sinápticas. Esta fase de reorganización sináptica tiende a agrupar el *output* de cada neurona en una pequeña cantidad de células postsinápticas, aumentando así la selectividad de la transmisión (véase la Figura 9.8).

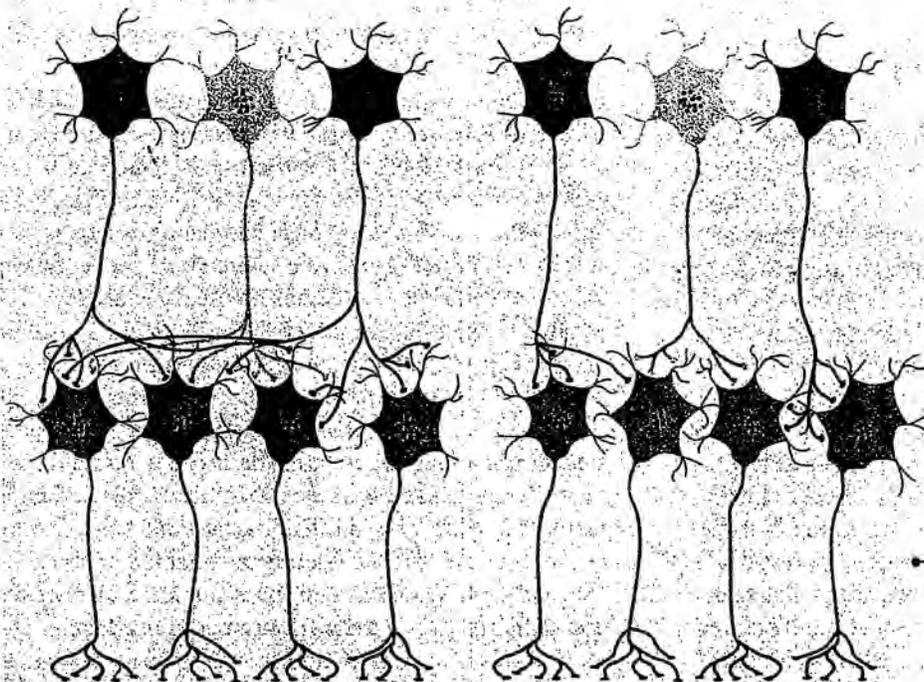


9.2 Desarrollo cerebral postnatal en bebés humanos

La mayor parte de nuestro conocimiento sobre el desarrollo neural procede del estudio de especies no humanas. Este hecho resalta el valor de la aproximación comparativa y la perspectiva evolutiva. Hay, sin embargo, un aspecto en el que el desarrollo del cerebro humano es único: el cerebro humano se desarrolla bastante más lentamente que el de otras especies y no al-

canza su plena madurez hasta el final de la adolescencia (Spear, 2000).

Este apartado se ocupa de la parte del desarrollo del cerebro humano que ocurre después del nacimiento. Se centra en el desarrollo de la corteza prefrontal (véase la Figura 1.7). La corteza prefrontal es la última parte del cerebro que alcanza la madurez, y se piensa que media muchas capacidades cognitivas superiores.



Las fases iniciales del desarrollo se caracterizan por un patrón difuso de contactos sinápticos.

Después de la nueva disposición sináptica se observa un patrón más focalizado de contactos sinápticos.

FIGURA 9.8 Efecto de la muerte neuronal y la nueva disposición sináptica en la selectividad de la transmisión sináptica. Los contactos sinápticos de cada axón se concentran en una pequeña cantidad de células.

Crecimiento postnatal del encéfalo humano

El encéfalo humano crece considerablemente después del nacimiento: su volumen se cuadruplica entre el nacimiento y la vida adulta (véase Johnson, 2001). Este aumento de tamaño no se debe, sin embargo, al desarrollo de neuronas adicionales. A excepción de unas pocas estructuras (p. ej., el bulbo olfativo y el hipocampo) en las que continúan produciéndose muchas neuronas nuevas durante los años adultos, todas las neuronas que componen el encéfalo humano adulto se han desarrollado y migrado a su lugar apropiado en el séptimo mes del desarrollo prenatal. Parece ser que el crecimiento postnatal del encéfalo humano proviene de otros tres tipos de crecimiento: *sinaptogénesis*, *mielinización* de muchos axones y aumento de la *ramificación* de las dendritas.

Se ha dado un particular interés por la formación postnatal de sinapsis debido a que se asume que la cantidad de conexiones entre neuronas en una región determinada del encéfalo es un índice de la capacidad analítica de esa región. Parece haber un incremento en el ritmo de formación de sinapsis en toda la corteza humana poco después del nacimiento, pero hay diferencias entre las regiones corticales en el curso de este desarrollo (Huttenlocher, 1994). Por ejemplo, en la corteza visual y auditiva primarias se da una primera salva de *sinaptogénesis* en el cuarto mes postnatal, y la máxima densidad sináptica (150% de los niveles adultos) se consigue en el séptimo u octavo mes; mientras que la *sinaptogénesis* en la corteza prefrontal ocurre a un ritmo relativamente regular, alcanzándose la máxima densidad sináptica en el segundo año de vida.

La *mielinización* aumenta la velocidad de conducción axónica, y la *mielinización* de diversas áreas del encéfalo humano durante el desarrollo es aproximadamente paralela a su desarrollo funcional. La *mielinización* de las áreas sensitivas tiene lugar en los primeros meses inmediatamente después del nacimiento, y la *mielinización* de las áreas motoras le sigue pronto; mientras que la *mielinización* de la corteza prefrontal continúa hasta la adolescencia.

En general, la pauta de *ramificación dendrítica* duplica la pauta original de *migración neural*. Así como las células de las capas más profundas son las primeras en migrar a su lugar definitivo y las células de capas progresivamente más superficiales migran a su través para alcanzar sus lugares de destino, la *ramificación dendrítica* progresa desde las capas más profundas a las más superficiales. Por ejemplo, parece ser que el crecimiento de árboles dendríticos en la capa V precede siempre al de las capas II y III, independientemente del área cortical.

El desarrollo postnatal del cerebro humano no es una vía de sentido único; se dan cambios regresivos además de crecimiento (Huttenlocher, 1994). Por ejemplo, una vez que se alcanzado la máxima densidad sináptica, hay

períodos de pérdida sináptica. Al igual que los períodos de *sinaptogénesis*, los períodos de pérdida sináptica ocurren en momentos diferentes en diferentes partes del encéfalo. Por ejemplo, la densidad sináptica en la corteza visual primaria desciende hasta los niveles propios del adulto aproximadamente a los tres años de edad, mientras que su disminución a los niveles adultos en la corteza prefrontal no acaba hasta la adolescencia. Se ha sugerido que el exceso de producción de sinapsis puede subyacer a la mayor plasticidad que tiene el encéfalo joven.

Desarrollo de la corteza prefrontal

Como se acaba de aprender, la corteza prefrontal presenta el período de desarrollo más prolongado de cualquier región cerebral. Se piensa que su desarrollo es en gran parte responsable del curso del desarrollo cognitivo humano, que ocurre aproximadamente en el mismo período.

Considerando el tamaño, la complejidad y la heterogeneidad de la corteza prefrontal, no es de sorprender que no haya una única teoría ampliamente aceptada que explique su función. No obstante, se han relacionado sistemáticamente tres tipos de funciones cognitivas con este área en estudios de adultos con lesión prefrontal. Al parecer, la corteza prefrontal interviene en: 1) la memoria de trabajo, esto es, mantener accesible información relevante durante cortos períodos de tiempo mientras se completa la tarea, 2) la planificación y ejecución de secuencias de acciones y 3) la inhibición de respuestas que son inadecuadas en el contexto actual pero no en otros (véase Hauser, 1999).

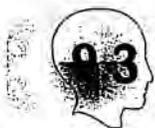
Una interesante línea de investigación sobre el desarrollo de la corteza prefrontal se basa en los estudios clásicos de Piaget sobre el desarrollo psicológico de bebés humanos. En sus estudios de bebés de 7 meses, Piaget observó un fascinante error. Se le enseñaba un juguete pequeño a un bebé; luego se colocaba, cuando el niño estaba mirando, detrás de una de dos mamparas, derecha o izquierda. Tras un breve intervalo, se le permitía al niño atrapar el juguete. Piaget encontró que la mayoría de los niños de 7 meses alcanzaba la mampara detrás de la cual habían visto que se colocaba el juguete. Sin embargo, si después de que se hubiera colocado detrás de la misma mampara en varios ensayos consecutivos, se colocaba detrás de la otra mampara (cuando el niño estaba mirando), la mayoría de los niños de 7 meses seguía intentando obtenerlos de detrás de la mampara previamente correcta más que de la pantalla que en ese momento ocultaba el juguete. Los niños tendían a hacer este *error perseverante* entre los 7 y los 12 meses, pero no después de esa edad (Diamond, 1985). La *perseveración* es la tendencia a continuar dando una respuesta previamente correcta cuando en ese momento es incorrecta.

Diamond (1991) planteó la hipótesis de que este error

perseverativo ocurría en niños de 7 a 12 meses debido a que los circuitos neurales de la corteza prefrontal no están completamente desarrollados durante dicho período. La sinaptogénesis en la corteza prefrontal no es máxima hasta el comienzo del segundo año de vida, y la ejecución correcta de la tarea en ese estudio implicaba a dos de las principales funciones de esa área cerebral: mantener la información en la memoria de trabajo y suprimir las respuestas previamente correctas, pero actualmente incorrectas.

Para apoyar su hipótesis, Diamond llevó a cabo una serie de experimentos comparativos. Primero, demostró

que las crías de monos, pero no los monos adultos, cometían el mismo error perseverativo que los bebés de 7 a 12 meses de la prueba de Piaget. Luego examinó a monos adultos con lesiones bilaterales en la corteza prefrontal dorsolateral (para ver la localización de dicha área cortical, véase la Figura 8.2) y encontró que los monos adultos con lesiones cometían errores de perseveración similares a los que hacían las crías de monos. Los monos del grupo de referencia con lesión en el hipocampo o en la corteza parietal posterior no cometían tales errores.



Efectos de la experiencia en el desarrollo inicial, mantenimiento y reorganización de los circuitos neurales

Los programas genéticos del desarrollo nervioso no actúan en el vacío. El desarrollo nervioso se despliega a partir de interacciones entre las neuronas y su ambiente. En el primer apartado de este capítulo se ha visto cómo los factores de su ambiente más inmediato (por ejemplo, las neurotrofinas y las MACs) pueden influir en la migración, agrupamiento y crecimiento de las neuronas. Este apartado se centra en la forma en que las experiencias del organismo en desarrollo influyen en el desarrollo, mantenimiento y reorganización de los circuitos neurales. El principio fundamental que rige los efectos de las primeras experiencias sobre los circuitos neurales nerviosos es sencillo: las neuronas y las sinapsis que no son activadas por la experiencia por lo general no sobreviven (véase Hockfield y Kalb, 1993; Kalil, 1989). Es decir, se usa o se pierde.

Como se acaba de aprender, los seres humanos somos excepcionalmente lentos en nuestro desarrollo neural. Una ventaja de esta lentitud puede ser que ofrece muchas oportunidades para tener experiencias a los delicadamente sintonizados sistemas en desarrollo (Johnson, 2001).



Estudios iniciales de la experiencia y desarrollo neural

Muchas de las primeras demostraciones de las repercusiones de las primeras experiencias sobre el desarrollo neural proceden de dos líneas de investigación: el estudio de los efectos de la privación visual temprana y el estudio de la exposición temprana a ambientes ricos en estímulos. Por ejemplo, se ha encontrado que las ratas criadas desde el nacimiento en oscuridad tienen menos sinapsis y menos espinas dendríticas en la corteza visual primaria, así como una visión de profundidad y de patrones visuales deficiente cuando llegan a ser adultas. Por el contrario, las ratas que se han criado en jaulas de grupo con muchos es-

tímulos (complejas) en vez de criarse solas en jaulas estériles [con pocos estímulos] tienen cortezas más gruesas, con más espinas dendríticas y más sinapsis por neurona.

Carácter competitivo de la experiencia y el desarrollo neural

La experiencia fomenta el desarrollo de circuitos neurales activos y el mantenimiento o la reorganización de los existentes, pero en esto parece haber un aspecto competitivo. Este aspecto competitivo queda ilustrado claramente por los perjudiciales efectos de la privación monocular temprana.

Privar de estímulos visuales a un ojo durante unos cuantos días en una etapa temprana de la vida tiene un efecto adverso duradero sobre la visión del ojo privado, pero esto no sucede si también se ciega el otro ojo. Cuando solamente se ciega un ojo, se reduce la capacidad de ese ojo para activar la corteza visual, mientras que la capacidad del otro ojo aumenta. Estos dos efectos ocurren porque la privación monocular temprana cambia el patrón del *input* sináptico a la capa IV de la corteza visual primaria.

En muchas especies, las columnas de dominancia ocular (véase la Figura 6.22) de la capa IV de la corteza visual primaria están casi completamente desarrolladas al nacer (véase Katz y Crowley, 2002). No obstante, si se priva de luz a un ojo durante varios días en algún momento durante los primeros meses de vida, el sistema se reorganiza: se reduce el ancho de las columnas que reciben *input* del ojo privado y aumenta el ancho de las columnas que lo reciben del ojo no privado (Hata y Stryker, 1994; Hubel, Wiesel y LeVay, 1977). El momento exacto del *periodo sensible* para este efecto es específico en cada especie.

Ya que los efectos adversos de la privación monocular temprana se manifiestan tan rápidamente (esto es, en



pocos días), se supuso que no podían estar mediados por cambios estructurales. Sin embargo, Antonini y Stryker (1993) hallaron que unos pocos días de privación monocular producen un descenso formidable de la ramificación axónica en las neuronas del núcleo geniculado lateral que normalmente transmiten señales del ojo privado a la capa IV de la corteza visual primaria (véase la Figura 9.9).

El carácter competitivo de los efectos de la actividad neural sobre la reorganización sináptica se ha demostrado asimismo en experimentos realizados con neuronas motoras y células musculares. En los *neonatos* (recién nacidos), cada célula muscular está inervada normalmente por varias neuronas motoras y luego, en el transcurso del desarrollo, se eliminan todas menos una. Lo y Poo (1991) estudiaron una preparación *in vitro* en la que una célula muscular en desarrollo estaba inervada por dos neuronas motoras en desarrollo. La aplicación de descargas de estimulación eléctrica a una de estas neuronas provocó una rápida degradación de los contactos sinápticos de la otra. Al parecer, las neuronas motoras compiten entre sí por los contactos sinápticos con las células musculares y las sinapsis activas adquieren prioridad.

Efectos de la experiencia sobre los mapas corticales sensitivos topográficos

Algunas de las demostraciones más notables de los efectos de la experiencia sobre la organización del sistema nervioso vienen de estudios sobre mapas corticales topográficos en los sistemas sensitivos. Los siguientes son cuatro de tales estudios.

En primer lugar, Roe y colaboradores (1990) alteraron quirúrgicamente el trayecto de los axones en desarrollo de células ganglionares retinianas en hurones, de modo que los axones establecieran sinapsis en el núcleo geniculado

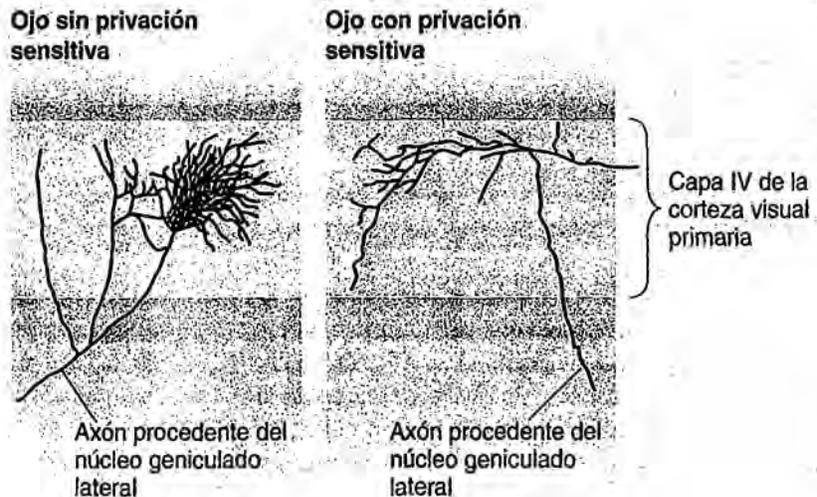
medial perteneciente al sistema auditivo en lugar de hacerlo en el núcleo geniculado lateral del sistema visual. Sorprendentemente, la experiencia del *input* visual hizo que la corteza auditiva de los hurones se organizara retinotópicamente (dispuesta como un mapa de la retina). Para una revisión de los experimentos de nuevas conexiones transmodales, véase Pallas (2001).

En segundo lugar, Knudsen y Brainar (1991) criaron lechuzas con prismas en sus ojos que distorsionaban la visión. Esto llevó a un cambio correspondiente en el mapa auditivo espacial del *tectum*. Por ejemplo, una lechuza que fue criada llevando prismas que giraban el mundo visual 23° hacia la derecha tenía un mapa auditivo que estaba también girado 23° hacia la derecha, de modo que los objetos se oían donde se debían ver (véase Gutfreund, Zheng y Knudsen, 2002; Millar y Knudsen, 1999).

En tercer lugar, Weliky y Katz (1997) alteraron periódicamente la actividad espontánea del nervio óptico en hurones recién nacidos que acababan de abrir los ojos. Esto alteró la selectividad de la orientación y la dirección a la que respondían las neuronas de la corteza visual primaria en los hurones. Así pues, parece ser que el patrón de actividad neural espontánea que emana de los ojos fetales antes de que se inicie la visión cumple una función en el desarrollo o mantenimiento de la corteza visual (véase Katz y Shatz, 1996).

En cuarto lugar, varios estudios han demostrado que la formación musical temprana influye en la organización de la corteza auditiva humana (véase Münte, Altenmüller y Jänke, 2002). En particular, los estudios de Rmf han demostrado que la formación musical temprana tiende a expandir el área de corteza auditiva que responde a los tonos musicales complejos, y los estudios comportamentales han puesto de manifiesto que la formación musical

FIGURA 9.9 Efecto de unos cuantos días de privación monocular temprana en la estructura de los axones que proyectan desde el núcleo geniculado lateral a la capa IV de la corteza visual primaria. Los axones que transmiten información desde el ojo con privación sensitiva presentaron una ramificación bastante menor. (Modificado de Antonini y Stryker, 1993.)



temprana lleva al desarrollo del *oído absoluto* (la capacidad de identificar el tono de cualquier frecuencia de vibración sonora)

Mecanismos por los que la experiencia puede influir en el desarrollo neural

Está bien establecido que la experiencia ejerce un efecto trascendental sobre el desarrollo y el mantenimiento de los circuitos neurales, pero todavía no se conocen bien los mecanismos a través de los que la experiencia ejerce esos efectos. El problema no es la falta de posibles mecanismos, sino más bien que son demasiados (véase Gottlieb, 2000). A continuación se indican tres posibilidades.

En primer lugar, se ha demostrado que la actividad neural regula la expresión de genes que dirigen la síntesis

de moléculas de adherencia celular (MACs). Así, al influir en la actividad neural, la experiencia podría producir cambios en la adherencia celular.

En segundo lugar, se ha comprobado que la actividad neural influye en la liberación de neurotrofinas (Thoenen, 1995). Por lo tanto, al influir sobre la actividad neural, la experiencia podría fomentar y dirigir el crecimiento de neuronas e influir en su supervivencia.

En tercer lugar, algunos circuitos neurales están espontáneamente activos en una etapa temprana del curso del desarrollo cerebral, y para que progresen normalmente ciertos aspectos del desarrollo cerebral se requiere la actividad de estos circuitos (Huberman *et al.*, 2003). De este modo, influyendo en la actividad de circuitos neurales espontáneamente activos, la experiencia podría influir en el curso del desarrollo del cerebro.



9.4 Plasticidad neural en adultos

Si este libro fuera una carretera que el lector y yo estuviéramos recorriendo juntos, en este punto aparecerían las siguientes señales de autopista: DESPACIO, PUNTO DE VISTA IMPORTANTE DELANTE.

Como ve, está a punto de toparse con una idea que es actualmente una de las más influyentes en toda la neurociencia, una que está cambiando el modo de pensar de los neurocientíficos sobre el cerebro humano.

Hasta la última década se pensaba que la neuroplasticidad se restringía al período de desarrollo del cerebro. Los cerebros maduros se consideraban estancados, incapaces de una reorganización sustancial. Ahora es evidente que los cerebros maduros también tienen plasticidad. Ha quedado claro que el cerebro maduro no es un órgano estático, sino que está cambiando y adaptándose continuamente. Descubrir la naturaleza de estos cambios es en la actualidad una de las máximas prioridades de la investigación neurocientífica (véase Kolb, Gibb y Robinson, 2003). Muchas líneas de investigación están contribuyendo al entusiasmo de los neurocientíficos por la neuroplasticidad adulta. Por ahora, examinemos las dos siguientes. El lector encontrará más en los dos capítulos siguientes.

Neurogénesis en mamíferos adultos

Cuando era estudiante aprendí dos importantes principios del desarrollo neural. El primero lo aprendí con la experiencia: el cerebro humano empieza a funcionar en el útero y no deja nunca de trabajar hasta que uno se pone de pie para hablar en público. El segundo lo aprendí en un curso sobre desarrollo cerebral: la **neurogénesis** (el crecimiento

de nuevas neuronas) no se da en adultos. El primer principio al parecer es básicamente correcto, al menos en lo que a mí respecta; pero el segundo ha resultado ser incorrecto (véase Kempermann y Gage, 1999; Ormerod y Galea, 2001).

Antes de que comenzaran los años ochenta, se pensaba que todas las neuronas se producían durante las fases iniciales del desarrollo. Consecuentemente, el desarrollo posterior del cerebro se consideraba como una pendiente en declive: las neuronas mueren continuamente a lo largo de la vida de la persona, y se asumía que las células perdidas nunca eran reemplazadas por células nuevas. Aunque los investigadores empezaron a socavar esta equivocación al principio de los ochenta, ha persistido hasta hace poco como uno de los principios básicos del desarrollo nervioso.

La primera controversia sería sobre la suposición de que la neurogénesis se restringe a las primeras fases del desarrollo llegó a principios de los ochenta, con el descubrimiento del desarrollo de nuevas neuronas en los cerebros de aves adultas. Nottebohm y colaboradores (véase, p. ej., Goldman y Nottebohm, 1983) encontraron que las estructuras cerebrales implicadas en el canto empezaban a crecer en pájaros cantores justo antes de cada época de apareamiento y que este crecimiento era resultado de un aumento de la cantidad de neuronas. Este descubrimiento estimuló que se volvieran a examinar las tesis iniciales no confirmadas de que se producen nuevas neuronas en el hipocampo de ratas adultas.

Posteriormente, en 1990, los investigadores, equipados con marcadores inmunohistoquímicos recientemente



desarrollados que tenían una afinidad selectiva por neuronas originadas recientemente, demostraron de modo convincente que, en efecto, en el hipocampo de la rata se da neurogénesis adulta (Cameron *et al.*, 1993) —véase la Figura 9.10—. Y poco después se descubrió que continuamente se están sumando nuevas neuronas a los bulbos olfativos adultos. Después se informó de que nuevas neuronas se añaden a la corteza de asociación del mono adulto (Gould *et al.*, 1999); esta información conmocionó bastante, pero al parecer se había producido un error (Kornack y Rakic, 2001). Por lo tanto, en mamíferos adultos parece ser que la neurogénesis se restringe al bulbo olfativo y al hipocampo.

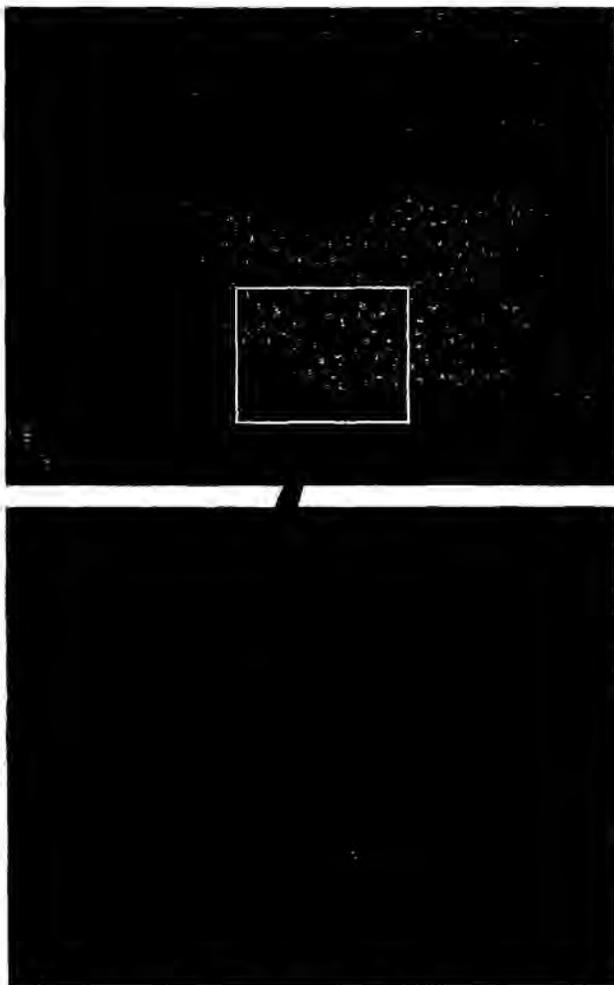


FIGURA 9.10 Neurogénesis adulta. En la parte superior de la figura se muestran nuevas células en la circunvolución dentada del hipocampo —los cuerpos celulares de las neuronas están teñidos en azul, los neuroglíocitos maduros lo están en verde y las nuevas células en rojo—. En la parte inferior se muestran las nuevas células de la parte superior con más amplificación, lo que hace evidente que las nuevas células han absorbido tanto el tinte azul como el rojo y son, por lo tanto, nuevas neuronas. (Cortesía de mis amigos Carl Ernst y Brian Christie, Department of Psychology, University of British Columbia.)

Al principio, los informes de neurogénesis en adultos no fueron aceptados por una generación de neurocientíficos que se habían formado en la creencia de que el cerebro adulto es algo consolidado, pero la aceptación aumentó cuando se acumularon los informes que lo confirmaban. Influyeron en particular los hallazgos de que se agregan nuevas neuronas al hipocampo de primates (Kornack y Rakic, 1999), incluyendo a los humanos (Eriksson *et al.*, 1998), y de que la cantidad de nuevas neuronas que se añaden al hipocampo adulto es sustancial, se calcula que unas 2.000 por hora (West, Slomianka y Gundersen, 1991).

¿De donde proceden las neuronas creadas por la neurogénesis adulta? Las células madre [hemocitoblastos] adultas se producen en lugares determinados de la capa *ependimaria* que rodea los ventrículos y en la capa de tejido neural adyacente (Momma, Johansson y Frisén, 2000; Morshead y van der Kooy, 2001); desde aquí migran a los bulbos olfativos. Por lo contrario, parece ser que las nuevas células hipocámpales se producen cerca de su emplazamiento final.

Muchas líneas de investigación se han centrado en las células madre neurales adultas y el lector sabrá algo de ellas en capítulos posteriores. Una línea particularmente prometedora se inició con un estudio de los efectos, en roedores adultos, de vivir en ambientes ricos en estímulos. Resultó que las ratas adultas que habitaban en ambientes «enriquecidos» (ambientes cambiantes, con juguetes, ruedas giratorias y otras ratas) producían un 60% más de nuevas neuronas hipocámpales que las ratas adultas que habitaban en ambientes no enriquecidos (Kempermann y Gage, 1999). No obstante, antes de que el lector empiece a «enriquecer» su casa, ha de ser consciente de que el efecto positivo observado en la neurogénesis en el hipocampo de la rata adulta no es una consecuencia directa de los ambientes enriquecidos. El efecto depende en gran medida, si no en su totalidad, del aumento de ejercicio físico que suele darse en tales ambientes (Farmer *et al.*, 2004; Van Praag *et al.*, 1999). Este descubrimiento tiene una implicación sugerente: en vista del hecho de que el hipocampo está implicado en ciertos tipos de memoria (véase Duffy *et al.*, 2001; Rhodes *et al.*, 2002), tal vez pueda utilizarse el ejercicio como un tratamiento para aquellos que padecen problemas de memoria (Cottman y Berchtold, 2002).

Efectos de la experiencia sobre la reorganización de la corteza en adultos

Antes se anunció que se examinarían dos líneas actuales de investigación sobre la neuroplasticidad en adultos. Se acaba de revisar la investigación sobre la neurogénesis en adultos; la segunda línea de investigación se dedica a los efectos de la experiencia en la reorganización de la corteza adulta (véase Elbert y Rockstroh, 2004).

Sorprendentemente, la experiencia en la vida adulta puede llevar a una reorganización de los mapas corticales sensitivos y motores (véase, p.ej., Jones, 2000; Sanes y Donoghue, 2000). Por ejemplo, Mühlnickel y colaboradores (1998) hallaron que el *acúfenos* (zumbido de oídos) produce una reorganización notable en la corteza auditiva primaria; por su parte Elbert y colaboradores (1995) demostraron que los músicos adultos que interpretan instrumentos de cuerda que se tocan con los dedos de la mano izquierda (p.ej., el violín) tienen aumentada el área de representación de la mano en la corteza somatosensitiva derecha. Los datos sugieren que es la práctica de la habilidad, más que la fortaleza o la tenacidad de la práctica, lo que lleva a la reorganización de la corteza motora (Remple *et al.*, 2001).

En una demostración más controlada de la capacidad que tiene la experiencia para reorganizar el cerebro humano adulto, voluntarios humanos sanos recibieron 1 hora de experiencia táctil durante 20 días (Braun *et al.*, 2000). Durante 20 horas los sujetos experimentaron patrones de contactos aplicados simultáneamente a las puntas de los dedos pulgar y meñique izquierdos. Había

dos condiciones experimentales: en una los sujetos permanecían sentados pasivamente mientras se les administraban los estímulos; en la otra se les pidió a los sujetos que identificaran los patrones de estimulación. Se registraron mediante potenciales evocados EEG de alta resolución las áreas de corteza somatosensitiva derecha activadas por la estimulación de la punta, ya fuera del pulgar izquierdo o del meñique izquierdo. Los resultados difirieron en función de la condición experimental. En la condición pasiva, las áreas de corteza somatosensitiva que respondieron al contacto del pulgar y el meñique se desplazaron más cerca una de otra a medida que el experimento progresaba. En la condición de identificación activa, las áreas de corteza somatosensitiva que respondieron a contactos del pulgar y el meñique se desplazaron lejos una de otra.

El descubrimiento de la neuroplasticidad adulta está cambiando el modo de pensar sobre nosotros mismos que tenemos los seres humanos. Lo más importante para los que padecen un trastorno cerebral es que ha sugerido algunas nuevas y prometedoras opciones de tratamiento. Se aprenderá algo de ellas en el próximo capítulo.



9.5 Trastornos del desarrollo neural: autismo y síndrome de Williams

Se ha procurado enfocar este capítulo en los aspectos básicos más que en los detalles. Aún así, confiemos en que el lector haya conseguido extraer un significado de la increíble complejidad del desarrollo neural. Al igual que sucede con todos los procesos complejos, al desarrollo neural se le pierde fácilmente la pista y, desgraciadamente, la menor equivocación puede tener consecuencias trágicas y de largo alcance debido a que puede alterar todas las fases siguientes. Esto podrá verlo el lector en el presente apartado del capítulo, el final, que se centra en dos trastornos del desarrollo neural: el autismo y el síndrome de Williams.

Autismo

El **autismo** es un trastorno complejo del desarrollo neural que por lo general ocurre en aproximadamente 4 de cada 10.000 individuos. Suele manifestarse antes de los 3 años de edad y después cambia poco (Happé y Frith, 1996). El diagnóstico de autismo se basa en tres síntomas esenciales: 1) reducida capacidad de interpretar las emociones e intenciones de los demás (véase Aldolphs, Sears y Piven, 2001), 2) disminuida habilidad de interacción social y comunicación y 3) preocupación por un solo tema o actividad (Pierce y Courchesne, 2001). Aunque esta tríada de síntomas define al trastorno, otros signos se

Implicaciones clínicas

asocian por lo general, pero no en todos los casos, con él. Por ejemplo, aproximadamente el setenta y cinco por ciento de quienes padecen autismo son varones, un setenta y cinco por ciento sufre retraso mental y un treinta y cinco por ciento sufre epilepsia. A la mayoría de las personas con autismo les cuesta imitar los gestos de otras personas (Williams *et al.*, 2001).

El autismo es un trastorno difícil de tratar. La terapia comportamental intensiva puede mejorar las vidas de algunos individuos, pero rara vez es posible que una persona con autismo sea independiente, incluso si representa uno de los pocos casos en los que la inteligencia es razonablemente normal. ¿Cómo puede llegar a vivir en sociedad una persona que no reconoce los sentimientos y las motivaciones de los demás, que tiene dificultad para comunicarse, que golpea compulsivamente su cabeza contra la pared y que vive obsesionado por el horario del autobús?

El autismo es un trastorno heterogéneo Aunque muchos de los científicos que estudian el autismo lo hacen en un intento de ayudar a aquellos que padecen el trastorno, muchos están interesados en él a causa de una de sus principales características—su heterogeneidad. (Happé y Frith, 1996)—. En el autismo, algunas funciones están seriamente dañadas, mientras que otras son normales o incluso superiores. Son estos modelos «irregulares» de

alteraciones neuropsicológicas los que tienen más posibilidad de instruirnos acerca de las bases neurales de las funciones psicológicas

Desgraciadamente, no todos los pacientes con autismo manifiestan el mismo modelo de alteraciones y capacidades separadas, lo que complica enormemente el estudio de este trastorno. Esto sugiere que el autismo no tiene una sola causa y que es mejor considerarlo como un grupo de trastornos relacionados (Eigsti y Shapiro, 2004; Trottier, Srivastava y Walter, 1999)

Pese a la heterogeneidad del autismo, existen ciertos patrones comunes. Por ejemplo, la mayoría de los individuos con autismo—incluso los que tienen grave retraso mental—presentan las siguientes capacidades preservadas: capacidad de memorizar, habilidad de completar rompecabezas, capacidad musical y capacidad artística.

Incluso en la categoría aislada de incapacidad de lenguaje, se da a menudo un patrón de alteraciones heterogéneo. Muchos individuos con autismo tienen un vocabulario considerable, escriben bien y pueden leer en voz alta incluso cosas que no entienden. Sin embargo, los mismos individuos a menudo son incapaces de utilizar la entonación para comunicar emociones, de coordinar la dirección de la mirada y la expresión facial con el habla y de hablar metafóricamente. Alrededor de una cuarta parte de los individuos con autismo tiene poca o ninguna capacidad de lenguaje.

Eruditos autistas Quizás el aspecto más extraordinario del autismo es la tendencia de los individuos con autismo a ser eruditos. Los **eruditos** son individuos con deficiencias intelectuales que sin embargo manifiestan capacidades cognitivas o artísticas asombrosas y específicas. Alrededor de un uno por ciento de los individuos con autismo presentan capacidades eruditas. Éstas pueden tomar muchas formas, pero las siguientes son habituales entre estos raros individuos: prodigios de memoria, decir el día de la semana de cualquier fecha futura o pasada, identificar números primos (cualquier número divisible sólo por sí mismo y 1), dibujar y tocar instrumentos musicales (véase Bonnel *et al.*, 2003).

Las capacidades de erudición pueden ser el fenómeno más misterioso de todos en la neurociencia. Veamos los siguientes casos (Ramachandran y Blackeslee, 1998; Sacks, 1985).

Algunos casos de eruditos asombrosos

N. padecía un grave autismo; su CI se situaba entre 60 y 70. Apenas podía unir dos palabras. Pese a todo, a los 6 años era capaz de hacer dibujos, con calidad de ga-

lería, de personas, animales y otros temas complejos.

Implicaciones clínicas

Un erudito podía decir la hora del día con la exactitud de segundos sin mirar nunca su reloj. Incluso cuando dormía era capaz de murmurar la hora exacta.

Otra erudita podía especificar la anchura de los objetos. Por ejemplo, se le preguntó cuál era el ancho de una roca que yacía a unos 6 metros de profundidad, «Exactamente, 0.6 metros con 29.8 centímetros», respondió. Estaba en lo cierto; de hecho, siempre lo estaba.

T. era un chico de 13 años, autista y ciego, que ni siquiera podía atarse los zapatos. Nunca había recibido formación musical, pero podía interpretar en el piano la pieza más difícil tras haberla oído sólo una vez, incluso si estaba tocando de espaldas al piano. Una vez tocó una canción con una mano y otra con la otra mano, mientras cantaba una tercera.

Un par de gemelos con autismo tenían problemas para hacer sumas y restas sencillas y ni siquiera podían comprender la multiplicación y la división. Pese a ello, si se les daba cualquier fecha de los últimos o próximos 40.000 años podían especificar el día de la semana en que caería. Su memoria de dígitos a corto plazo era asombrosa: eran capaces de repetir correctamente una lista de 300 dígitos después de haberla oído solamente una vez. Una caja de cerillas se cayó al suelo: «Ciento once», gritaron inmediatamente los dos a la vez. Había 111.

Estos y muchos otros casos bien documentados de eru-

ditos siguen siendo un misterio. Las capacidades eruditas no se desarrollan mediante aprendizaje de memoria o práctica; parece ser que surgen espontáneamente. Incluso los eruditos con capacidades lingüísticas no pueden explicar sus propias proezas. Parece ser que reconocen naturalmente patrones implícitos y relaciones que escapan a otros. Sólo podemos mirar estos casos con asombro y especular que, de alguna manera, el daño de ciertas partes de su cerebro ha llevado a un exceso de desarrollo compensatorio de otras partes. Por ejemplo, se ha sugerido que las capacidades eruditas se producen cuando el daño del hemisferio izquierdo desencadena una mejora funcional compensatoria del hemisferio derecho (Treffert y Wallace, 2002)

Base neural del autismo Dos líneas de investigación demuestran que los factores genéticos influyen en el desarrollo del autismo (véase Rodier, 2000). En primer lugar, se ha encontrado que el autismo se hereda en la familia; varios estudios han demostrado que hermanos de

personas con autismo tienen un cinco por ciento de probabilidad de ser diagnosticados de este trastorno. Eso está bastante por encima de la tasa en la población general, pero bastante por debajo del 50% de probabilidad que podría esperarse si el autismo estuviera causado únicamente por un solo gen dominante, o el 25% de probabilidad que sería de esperar si se debiera únicamente a un solo gen recesivo. En segundo lugar, varios estudios han señalado que el desarrollo del autismo está estrechamente relacionado en gemelos monocigóticos: si un gemelo es diagnosticado de autismo, el otro tiene un 60% de probabilidad de recibir el mismo diagnóstico. Aunque esta alta correlación demuestra que el autismo tiene una base genética, también indica que no es totalmente genético. Si lo fuera, la tasa de concordancia sería del 100% en individuos con genes idénticos. En conjunto, estas dos líneas de investigación sugieren que el autismo está desencadenado por varios genes que interactúan con el ambiente (véase Zoghbi, 2003).

Dada la variabilidad de un paciente a otro de tanto los síntomas como la genética del autismo, no es de sorprender que el daño cerebral asociado con el trastorno sea también variable. El daño se ha observado más frecuentemente en el cerebelo y partes relacionadas del encéfalo, pero generalmente tiende a estar extendido por todo el encéfalo (véase Machado *et al.* 2003; Müller *et al.*, 2001; Müller *et al.*, 2003).

Teniendo en cuenta el patrón difuso y variable del daño cerebral relacionado con el autismo, está claro que cualquier línea de investigación que se centre en un área del encéfalo no aportará respuestas definitivas acerca del trastorno. No obstante, la siguiente línea de experimentos fue un prometedor comienzo. Strömland y sus colaboradores (1994) descubrieron que una mujer embarazada que tomaba *talidomida*, la píldora contra las náuseas del embarazo que causó una epidemia de anomalías congénitas en los años 1960, aumentaba en gran medida la probabilidad de que el niño naciera con autismo. Ya que la prescripción de *talidomida* estaba restringida a las primeras semanas de gestación, esta relación sugiere que el autismo está producido por un error del desarrollo neural que ocurre en dicho período.

Los *embriólogos* (científicos que estudian los embriones) obtienen importantes claves al saber cuando sucede algo. Saber que el autismo inducido por la *talidomida* se produce justo en las primeras semanas del desarrollo embriológico ha centrado la atención en las neuronas motoras de los pares craneales que controlan la cara, la boca y los ojos, ya que pocas neuronas aparte de esas están formadas en la cuarta semana. De hecho, se ha demostrado que el autismo inducido por *talidomida* y el autismo típico se asocian con diversas anomalías de la cara, boca y control ocular (véase, p.ej., Strömland *et al.*, 1994).

Otra clave procede del análisis del aspecto físico de los individuos con autismo —esté o no el trastorno inducido

por la *talidomida*—. Suelen tener buen aspecto; sin embargo, se observan unas cuantas anomalías físicas menores en la estructura de las orejas: tienen forma cuadrada, se sitúan demasiado bajas en la cabeza, están giradas ligeramente hacia atrás y la parte superior cuelga por encima (véase la Figura 9.11). Esto dio la idea de que el autismo está desencadenado por un suceso anormal que ocurre entre 20 y 24 días después de la concepción, cuando se están desarrollando los oídos. Es de señalar que la mayoría de los casos de autismo inducidos por *talidomida* no presentaron las extremidades achaparradas y deformes típicas de la mayor parte de los casos de anomalías congénitas inducidas por *talidomida*; pero sí las anomalías de la estructura externa de los oídos.

Rodier (2000) tuvo la oportunidad de llevar a cabo una autopsia del encéfalo de una mujer con autismo y bajo la influencia de las investigaciones sobre el autismo inducido por *talidomida* centró su examen en el tronco del encéfalo. Hizo un notable descubrimiento. El tronco del encéfalo de la mujer era más corto de lo normal, como si una sección de él no se hubiera desarrollado. Los núcleos de esta sección estaban, o bien poco desarrollados (núcleo facial), o ausentes por completo (oliva superior) (véase la Figura 9.12).

Cuando Rodier examinó el acortado tronco del encéfalo de la mujer con autismo experimentó una «potente impresión de reconocimiento»: había visto esta configuración antes. Entre los montones de papeles acumulados en el suelo de su despacho encontró un artículo sobre el cerebro de los ratones *knockout* [a los que se les ha supri-



FIGURA 9.11 Un niño con autismo en el que se pueden apreciar las anomalías típicas de la estructura del oído.

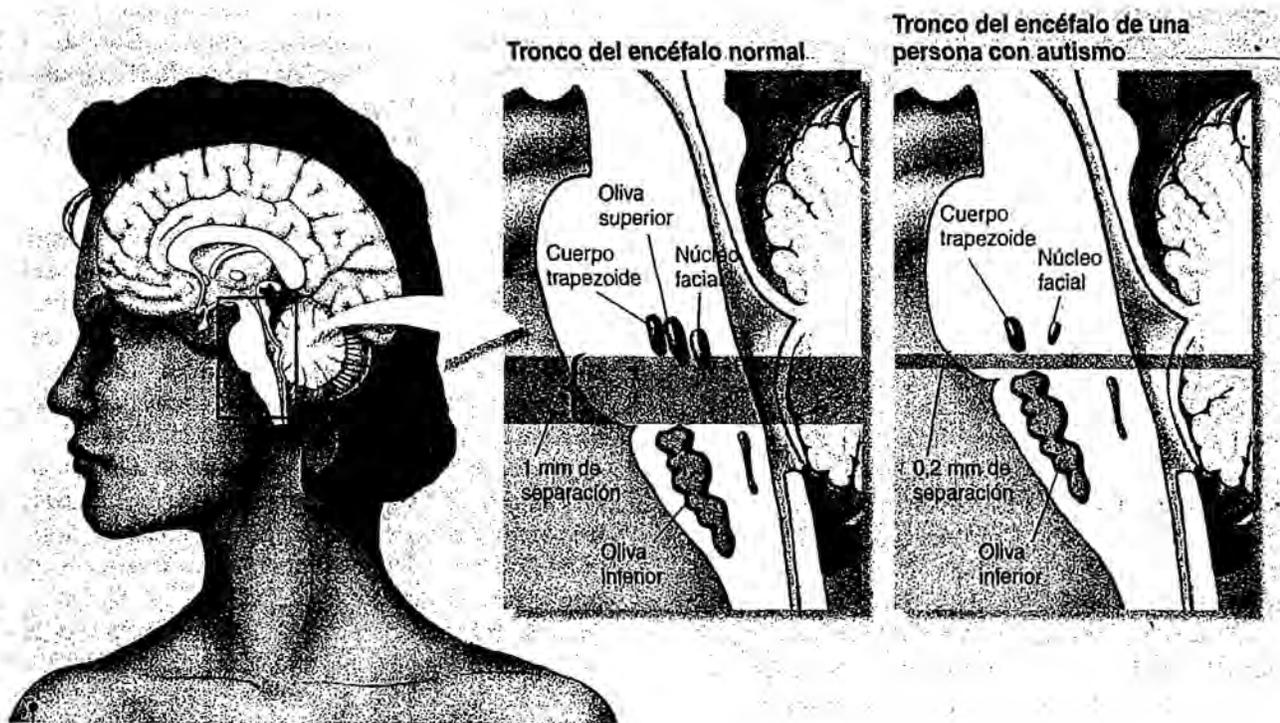


FIGURA 9.12 Se ha encontrado que el tronco del encéfalo de una mujer con autismo era más corto y en él faltaba una banda de tejido en la unión de la protuberancia y el bulbo raquídeo. (Modificado de Rodier, 2000.)

mido un gen], manipulados genéticamente para que les faltara la expresión del gen conocido como *Hox 1*. Estos ratones presentaban un acortamiento del tronco del encéfalo, un núcleo facial subdesarrollado y carecían de oliva superior. Además, los ratones tenían malformaciones del oído y movimientos oculares anómalos. Rodier (2000) descubrió posteriormente que algunas personas tienen una variante del *Hox 1*, que se localiza en el cromosoma 7, y que la variante prevalece en las personas con autismo—se encuentra en un 40% de las personas con autismo, en comparación con un 20% de la población general—.

Consideremos esta serie de experimentos en perspectiva. En primer lugar, es poco probable que las desviaciones del desarrollo que ocurren en el mesencéfalo sean responsables de todos, o incluso de la mayoría, síntomas del autismo. En segundo lugar, el gen *Hox 1* se ha visto implicado sólo en algunos casos de autismo.

Reflexión crítica

Síndrome de Williams

El síndrome de Williams, al igual que el autismo, es un trastorno del desarrollo asociado con retraso mental y un patrón notoriamente desigual de capacidades y discapacidades. El síndrome de Williams se da en aproximadamente 1 de cada 20.000 nacimientos (véase Rourke *et al.*, 2002).

Por el contrario a las personas con autismo, retraídas, emocionalmente insensibles y no comunicativas; las que

padecen el síndrome de Williams son sociables, empáticas y comunicativas. Son sus capacidades lingüísticas lo que más ha llamado la atención. Aunque manifiestan un retraso en el desarrollo del lenguaje y deficiencias del lenguaje en la vida adulta (Bishop, 1999; Paterson *et al.*, 1999), su capacidad lingüística es notable si se tiene en cuenta su característicamente bajo CI, cuyo promedio se sitúa en torno a 60. Por ejemplo, cuando se le preguntó acerca de los garabatos infantiles que había hecho en una hoja de papel, un adolescente con síndrome de Williams y grave retraso mental, cuyo CI era de 49, lo identificó como a un elefante e hizo el siguiente comentario (Bellugi *et al.*, 1999):

Aplicaciones clínicas

Qué es un elefante es un animal. Qué hace el elefante, vive en la selva. También puede vivir en el zoo. Y qué tiene el elefante, tiene grandes orejas grises, orejas de abanico, orejas que pueden volar con el viento. Tiene una trompa larga que puede recoger hierba o heno... si están de mal humor puede ser terrible.... Si el elefante se enfada puede pisar fuerte, embestir. A veces los elefantes pueden embestir. Tienen largos colmillos. Uno no quiere un elefante como animal doméstico. Quiere un gato, o un perro o un pájaro... (p. 199)

Las notables capacidades de lenguaje de los niños con síndrome de Williams se han comprobado asimismo mediante pruebas objetivas (Bellugi *et al.*, 1999). A modo de ejemplo, en una prueba, se les pidió a niños con síndrome

de Williams que nombraran tantos animales como pudieran en 60 segundos. Las respuestas incluyeron koala, yac, cabra montés, cóndor, chihuahua, brontosaurio e hipopótamo. Cuando se les pidió que miraran una foto y contaran una historia sobre ella, los niños con síndrome de Williams por lo general desplegaban una animada narración. Al contar la historia, cambiaban el tono, el volumen, el ritmo y el vocabulario de su discurso para atraer a la audiencia. Por desgracia, las habilidades verbales y sociales de estos niños llevan a menudo a los profesores a sobrestimar sus capacidades cognitivas, y por eso no siempre reciben el apoyo académico suplementario que necesitan.

Las personas con síndrome de Williams tienen otras facultades cognitivas, muchas de las cuales implican a la música (Lenhoff *et al.*, 1997). Aunque la mayoría no pueden aprender a leer música, algunas tienen un tono perfecto, o casi perfecto, y un extraordinario sentido del ritmo. Muchas retienen melodías durante años y algunas son músicos profesionales. Como grupo, las personas con síndrome de Williams muestran más interés por la música, y más reacción emocional a ella, que la población general. Un niño con síndrome de Williams dijo: «La música es mi modo preferido de pensar». Otra facultad cognitiva de las personas con síndrome de Williams es su destacada capacidad de reconocer caras.

Así como cualquier grupo de individuos con un CI medio de 60, los que tienen síndrome de Williams muestran varias alteraciones cognitivas graves. Sobre este telón de fondo, destacan sus facultades. Sin embargo, hay una clase de problemas cognitivos que son dignos de atención porque son incluso más graves en ellos que en otras personas con un CI similar: tienen un profundo menoscabo de la cognición espacial. Por ejemplo, les cuesta mucho recordar la localización de unos cuantos cubos colocados sobre un tablero de prueba; su lenguaje relacionado con el espacio es deficiente y su capacidad para dibujar es casi nula (Jordan *et al.*, 2002).

El síndrome de Williams también se asocia con una serie de problemas de salud, entre los que se incluyen varios relacionados con el corazón. Irónicamente, el estudio de uno de estos trastornos en personas que no tenían el síndrome condujo a identificar un factor genético importante del síndrome. Se encontró que este trastorno cardíaco era resultado de una mutación en un gen del cromosoma 7 que controla la síntesis de *elastina*, una proteína que otorga elasticidad a muchos órganos y tejidos. Conscientes de que el mismo problema cardíaco es prevalente en pacientes con síndrome de Williams, los investigadores evaluaron el estado de este gen en dicho grupo. Sorprendentemente, encontraron que el gen en una de las dos copias del cromosoma 7 faltaba en el 95% de personas con síndrome de Williams. También faltaban otros genes; debido a un accidente de reproducción se

había borrado toda una región del cromosoma 7. Una vez que se hayan identificado los otros genes de esta región y se hayan determinado sus funciones, se comprenderá más plenamente la etiología del síndrome de Williams.

En general, las personas con síndrome de Williams presentan un marcado subdesarrollo de la corteza occipital y parietal, lo que podría explicar su deficiente capacidad espacial; una corteza frontal y temporal normales, lo que podría explicar que mantengan intacta su capacidad de lenguaje; y anomalías en el sistema límbico, lo que podría explicar su cálida simpatía (véase Bellugi *et al.*, 1999).

Sin saberlo, el lector puede haberse topado con casos de síndrome de Williams. Muchas culturas se caracterizan por cuentos que implican personajillos: pequeños duendes, elfos, genios, etc. Increíblemente, las descripciones y los dibujos de estas criaturas les retratan virtualmente idénticos a las personas con síndrome de Williams, a quienes a menudo se describe con aspecto de elfos. Suelen ser de corta estatura y tener una nariz pequeña y respingona, orejas ovaladas, bocas grandes con labios carnosos, ojos saltones y una barbilla pequeña (véase la Figura 9.13). En consecuencia, muchos creen que los cuentos populares sobre los elfos pueden haberse basado en un principio en personas con síndrome de Williams. Hasta las típicas características comportamentales de los elfos —cuentacuentos envolventes, músicos talentosos, amables, dignos de confianza y sensibles a los sentimientos de los demás— casan con las de las personas con síndrome de Williams.

Implicación clínica

El estudio de uno de estos trastornos en personas que no tenían el síndrome condujo a identificar un factor genético importante del síndrome. Se encontró que este trastorno cardíaco era resultado de una mutación en un gen del cromosoma 7 que controla la síntesis de *elastina*, una proteína que otorga elasticidad a muchos órganos y tejidos. Conscientes de que el mismo problema cardíaco es prevalente en pacientes con síndrome de Williams, los investigadores evaluaron el estado de este gen en dicho grupo. Sorprendentemente, encontraron que el gen en una de las dos copias del cromosoma 7 faltaba en el 95% de personas con síndrome de Williams. También faltaban otros genes; debido a un accidente de reproducción se



FIGURA 9.13 Las personas con síndrome de Williams se caracterizan por su aspecto de duende, menudo y delicado.

Revisión de los temas

En este capítulo se ha hecho hincapié marcadamente en el tema de las implicaciones clínicas y el de la perspectiva evolutiva. Uno de los mejores modos de entender los principios del desarrollo normal es considerar qué sucede cuando algo va mal: conforme a ello, el capítulo dio comienzo con el trágico caso de G. y finalizó con una exposición del autismo y el síndrome de Williams. El tema de la perspectiva evolutiva se ha destacado porque gran parte de la información de la que se dispone sobre el desarrollo neural humano normal y los trastornos del desarrollo ha derivado del estudio de otras especies.

La lengüeta de reflexión crítica sobre la biopsicología ha aparecido pocas veces en este capítulo, pero el tema ha estado omnipresente. Las lengüetas de reflexión crítica

sobre la biopsicología han marcado análisis que recalcan dos puntos. Primero, el desarrollo neural siempre es consecuencia de interacciones entre los genes y la experiencia, más que de la genética o del ambiente en sí mismos. Segundo, es importante no reaccionar de forma exagerada a los impresionantes avances recientes en el estudio del desarrollo neural: se han dado pasos importantes, pero aún queda un largo camino para lograr un total conocimiento.

El tema de la neurociencia cognitiva ha surgido raramente en este capítulo. No ha sido hasta hace poco que el potencial de las técnicas de neuroimagen se ha aplicado al estudio del desarrollo neural y los trastornos del desarrollo neural.

Implicaciones clínicas

Perspectiva evolutiva

Reflexión crítica

Neurociencia cognitiva

EN EL CD

Para lecturas adicionales sobre el Capítulo 9, véase la copia impresa.

Cuestiones para reflexionar

1. ¿Qué puede enseñarnos el caso de G. sobre el desarrollo normal?
2. La muerte neuronal es una fase necesaria en el desarrollo neural. Discútase esto.
3. Incluso el cerebro adulto manifiesta plasticidad. ¿Cuál piensa el lector que es el significado evolutivo de esta capacidad?

4. Discútase el significado evolutivo del lento desarrollo del cerebro humano.
5. El autismo y el síndrome de Williams son opuestos en varios sentidos y puede ser fructífero estudiarlos juntos. Discútase esto.

EN EL CD

¿Estudiando para un examen? Intente hacer los ejercicios de práctica del Capítulo 9.

Palabras clave

Agrupamiento, 240
 Apoptosis, 244
 Autismo, 251
 Cambio de localización en el soma, 239
 Células ganglionares retinianas, 240
 Células madre [hemocitoblastos], 237
 Cono de crecimiento, 240
 Conos de crecimiento pioneros, 241
 Cresta neural, 240
 Eruditos, 252

Factor de crecimiento nervioso (FCN), 244
 Fasciculación, 242
 Hipótesis de la quimioafinidad, 241
 Hipótesis del gradiente topográfico, 243
 Mesodermo, 237
 Migración, 238
 Migración mediada por neuroglia, 239
 Migración radial, 238
 Migración tangencial, 238

Moléculas de adherencia celular (MACs), 240
 Necrosis, 244
 Neurogénesis, 249
 Neuroglíocitos radiales, 239
 Neurotrofinas, 244
 Pauta de dentro a fuera, 240
 Perseveración, 246
 Placa neural, 237
 Plenipotencial, 237
 Pluripotencial, 237
 Proliferación neuronal, 237
 Sinaptogénesis, 243
 Síndrome de Williams, 254

Tectum óptico, 241
 Tubo neural, 237
 Zona ventricular, 238

EN EL CD

¿Necesita ayuda para estudiar las palabras clave de este capítulo? Revise las fichas informáticas breves del Capítulo 9.