



Universidad de Valladolid
Facultad de Ciencias de la Salud de Soria

Atención Integral a Pacientes Pluriatóxicos
Máster oficial Universidad de Valladolid

Universidade de Valladolid

ResearchGate
<https://www.researchgate.net/profile/Diego-Fernandez-Lazaro>

ORCID
stands for Open Researcher and Contributor ID
<https://orcid.org/0000-0002-6522-8896>

Twitter: @fdezlazaro
Instagram: @Fdezlazaro

Desarrollo del Sistema Nervioso Central
Formación del tubo neural y principales estructuras, proliferación y diferenciación celular y morfógenos

Dr. Prof. Diego Fernández-Lázaro
diego.fernandez.lazaro@uva.es Tel: 975129185

Diego Fernández Lázaro

Índice

1. Formación del tubo neural
2. Formación de las principales estructuras
3. Proliferación y diferenciación celular
4. Moléculas implicadas en el desarrollo (morfógenos)

DESARROLLO DEL SNC.

2.1 FORMACIÓN DEL TUBO NEURAL

El embrión, en torno a los **13 días de desarrollo**, se encuentra en estado de **blastocisto**. En este momento, el embrión está en un **estadio bilaminar**, puesto que se distinguen dos capas que darán lugar al embrión: el **epiblasto** (suelo de la cavidad amniótica) e **hipoblasto** (techo del saco vitelino). Realmente, tanto el epiblasto como el hipoblasto son necesarios para el desarrollo, pero el tejido que forma el embrión deriva el epiblasto.

GASTRULACIÓN.

En torno a la **tercera semana de desarrollo**, el embrión bilaminar, se va a transformar en una **estructura trilaminar**. Las tres laminas que se forman se denominan ectodermo, mesodermo y endodermo. Para ello, el **hipoblasto va a liberar moléculas** que van a viajar **hacia el epiblasto**, induciendo la formación de estas tres capas.

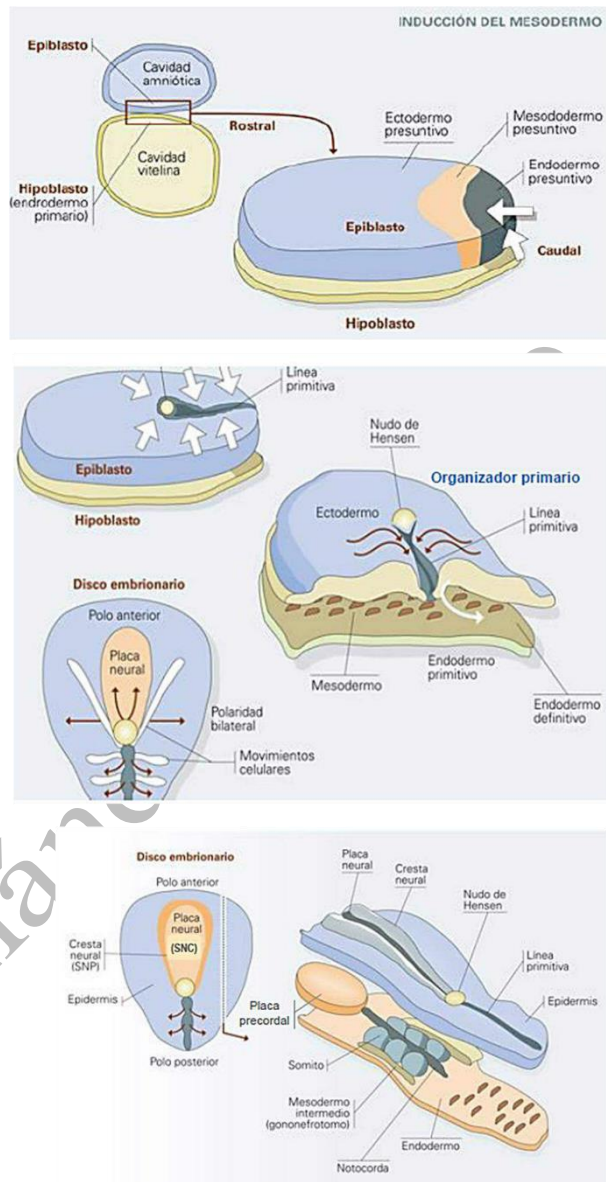
Las células del epiblasto van proliferando, por lo que necesitan migrar y ocupar nuevas posiciones en el embrión. La migración provoca que las células se invaginen a nivel de la línea media, formando la **línea primitiva**, una línea que divide el embrión por la mitad, que va a empezar **desde caudal hacia rostral**, y va a establecer el eje de formación del embrión. Por esta línea las células se van a ir invaginando, y van a formar las tres capas: endodermo, mesodermo y ectodermo.

Además, en el centro del embrión existe una zona denominada **Nodo de Hensen**, que es el organizador primario, es decir, que va a regular la migración del sistema.

La **parte rostral al Nodo de Hensen** se denomina **placa neural**, y a partir de esta se va a **desarrollar el sistema nervioso**.

Otra estructura fundamental para el desarrollo del SNC, es la **notocorda**, que se encuentra en el **mesodermo**, en la zona de la línea media, y es fundamental para el desarrollo del embrión ya que funciona como **estructura de soporte**. No va a dar lugar a la columna vertebral pero hace su función en los estadios iniciales. Donde acaba la notocorda se produce la separación entre mesencéfalo y diencéfalo y por delante de la notocorda se encuentra la placa precordial.

La notocorda es muy importante para la **formación del SNC**. De ella salen **señales** que hacen que el ectodermo se transforme en sistema nervioso y si no llegan, no se va desarrollar correctamente el SN.



INDUCCIÓN PRIMARIA. En la inducción primaria el **mesodermo libera factores que determinan el destino de las 3 capas embrionarias.** Tejidos que se desarrollan de cada una de estas tres capas.

- **Ectodermo:** sistema nervioso central y periférico y epidermis.
- **Mesodermo:** tejido conjuntivo, músculo y hueso,
- **Endodermo:** sistema respiratorio, tubo digestivo, glándulas e hígado.

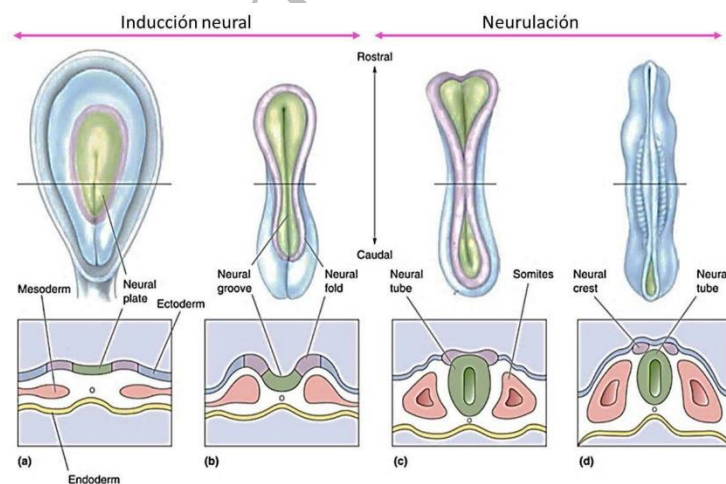
INDUCCIÓN NEURAL. La **notocorda mesodérmica** induce la formación de la **placa neural** y **las crestas neurales** en el ectodermo suprayacente.

La **placa neural** se va a transformar en el **surco neural** que posteriormente **dará lugar al tubo neural.** Las dos partes más elevadas del pliegue del surco neural se denominan **cresta neural.**

- A partir del **surco neural** se desarrollará el **sistema nervioso central.** El surco neural se va a cerrar formando el tubo neural.
- A partir de las **crestas neurales** se desarrollará el **sistema nervioso periférico.** Las células de la cresta neural pierden adherencia y viajan a los lados.

NEURULACIÓN. Es la formación del tubo neural a partir de la placa neural. El tubo neural se

cierra primero por el medio, y luego de forma similar a una cremallera por la zona anterior y por la posterior, por tanto, en un momento del desarrollo queda una zona abierta anterior y otra posterior, formando los neuropolos anterior y posterior.

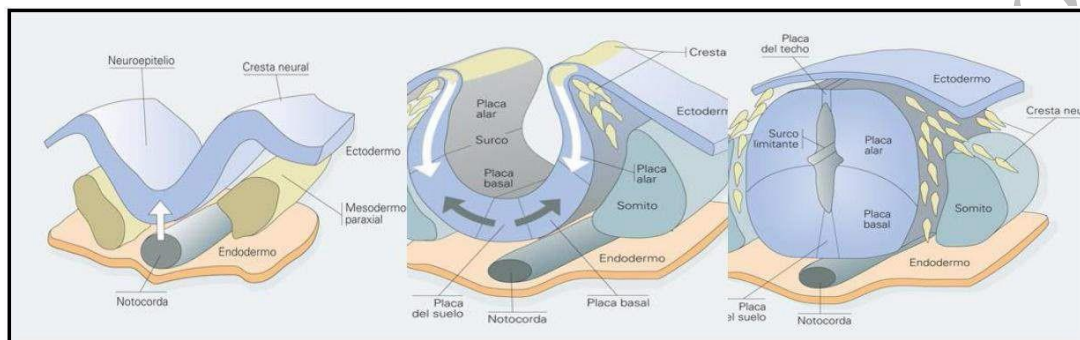


DEFECTOS DEL CIERRE DEL TUBO NEURAL.

- **Parte caudal:** dependiendo de la gravedad, hay distintos tipos de espina bífida.
 - **Espina bífida oculta:** La masa nerviosa permanece en su sitio, pero no hay columna vertebral normal
 - **Meningocele:** Hay protrusión pero la masa nerviosa permanece en su sitio
 - **Myelomeningocele:** Hay protrusión y la masa nerviosa sale.

A. Parte rostral (anencefalia): esto se suele producir por déficit de ácido fólico, ya que de este deriva el tetrahidrofolato, un co-enzima de las metiltransferasas esencial en la síntesis de ADN. Por tanto, si no hay suficiente ácido fólico, se dan alteraciones que se suelen producir en la 3-4 semana del desarrollo del bebe.

Una vez que se ha cerrado el tubo neural, podemos distinguir varias partes. Las zonas laterales se llaman **placas basales** que darán lugar a las **astas ventrales**, y las **placas alares** que darán lugar a las **astas dorsales**. Además, la **placa del techo** y la **placa del suelo** también son importantes porque van a partir señales importantes para la **diferenciación** de las distintas partes del tubo neural.



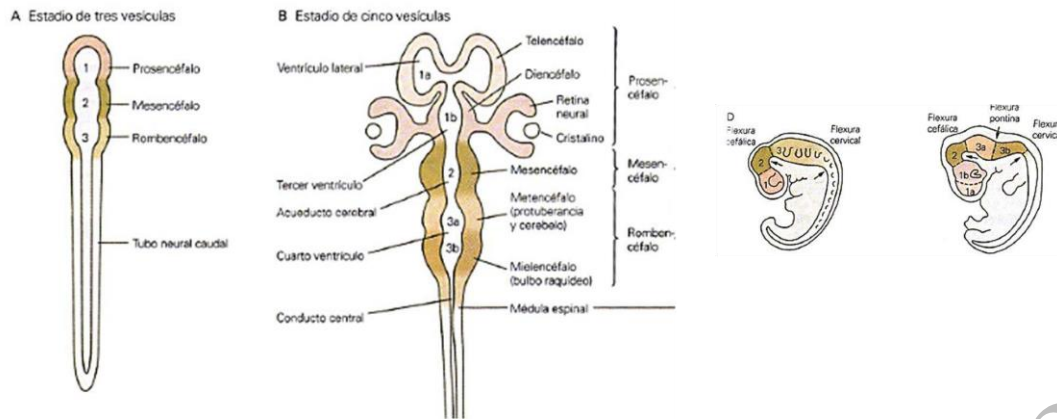
2.2 FORMACIÓN DE LAS PRINCIPALES ESTRUCTURAS

ESTADIO TRIVESICULAR. Progresivamente, el tubo neural, que está lleno de líquido cefalorraquídeo se va diferenciando y se forman primero tres vesículas (estadio de tres vesículas):

- **Prosencéfalo**
- **Mesencéfalo**
- **Rombencéfalo**
- Tubo neural caudal, que dará lugar a la médula espinal.

ESTADIO PENTAVESICULAR. La diferenciación prosigue y el embrión pasa a un estadio de cinco vesículas:

- El **prosencéfalo**. Da lugar al telencéfalo y al diencéfalo. Además, en esta etapa surgen las vesículas ópticas también en el prosencéfalo, que posteriormente darán lugar al nervio óptico y a la retina, que por tanto, serán estructura pertenecientes al SNC.
- El **mesencéfalo** no se divide
- El **rombencéfalo** se diferencia en dos estructuras: las más rostral es el **metencéfalo**, de donde sale el **punte** (o protuberancia) y el **cerebelo**; y la más caudal **mielencéfalo**, que da lugar al **bulbo raquídeo**..

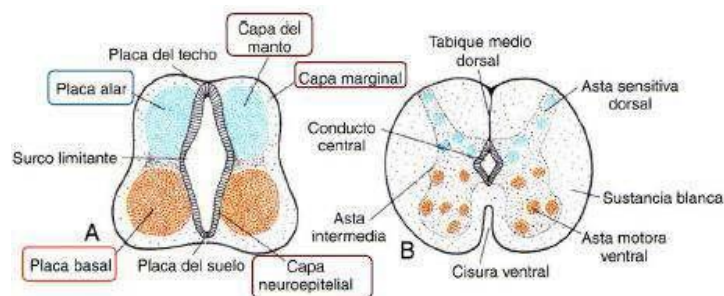


ESTADIO DE TRES VESÍCULAS	ESTADÍO DE CINCO VESÍCULAS	PRINCIPALES ESTRUCTURAS MADURAS DERIVADAS
Prosencéfalo	Telencéfalo	Corteza cerebral, ganglios basales, formación del hipocampo, núcleo amigdalino, bulbo olfatorio
	Diencefalo	Tálamo, hipotálamo, subtálamo, epitálamo, retina, nervios y cintillas ópticas
Mesencéfalo	Mesencéfalo	Mesencéfalo
Rombencéfalo	Metencéfalo	Protuberancia y cerebelo
	Mielencéfalo	Bulbo raquídeo
Parte caudal del tubo neural	Parte caudal del tubo neural	Médula espinal

A. DESARROLLO DE LA MÉDULA ESPINAL

Es la estructura que menos varía desde el estadio embrionario hasta el adulto, manteniendo la segmentación. A los lados del tubo neural se encuentran los **somitos**, que forman parte del mesodermo, y a partir de ellos se desarrollarán las **vértebras**. Cada segmento de la médula espinal se denomina **metámero**, y cada metámero se **asocia con un único par de raíces nerviosas espinales**. El hueco del tubo neural pasa a denominarse **canal central**.

El tejido del tubo neural de la parte superior, que forma parte de la **placa alar** va a dar lugar a las **astas dorsales** (por donde llega información sensorial), mientras que el tejido que forma parte de la **placa basal** dará lugar a las **astas ventrales** (por donde sale información motora). Por tanto, las células de la **placa alar** darán lugar a neuronas **sensoriales** mientras que las de la **placa basal** darán lugar a neuronas **motoras**.



B. DESARROLLO DEL ROMBENCÉFALO

El rombencéfalo está subdividido en distintas regiones denominadas **rombómeros**. Los **cinco primeros rombómeros** forman el **metencéfalo**, y del **rombómero 6 al 11**, forman el **mielencéfalo**. Estos rombómeros son particulares ya que la **expresión génica es exclusiva** de cada uno de ellos, es decir, que determinados genes relacionados con el desarrollo se expresan de forma diferencial en cada rombómero.

Cada rombómeros **no se asocia con un único par de raíces nerviosas craneales puesto** que hay migración celular. Hay pares craneales que proceden de varios rombómeros

DESARROLLO DEL TRONCO ENCEFÁLICO:

● MIELENCÉFALO (BULBO).

En el desarrollo del bulbo, se parte del tubo neural con su canal en el centro. El surco limitador se **abre hacia los lados en forma de V**, y las células que estaban en la **placa alar** (que dan lugar a neuronas de tipo sensorial) se colocan en los **laterales**, mientras que las células de la placa **basal** (que dan lugar a neuronas **motoras**) quedan en el **centro**, cercanas a la línea media.

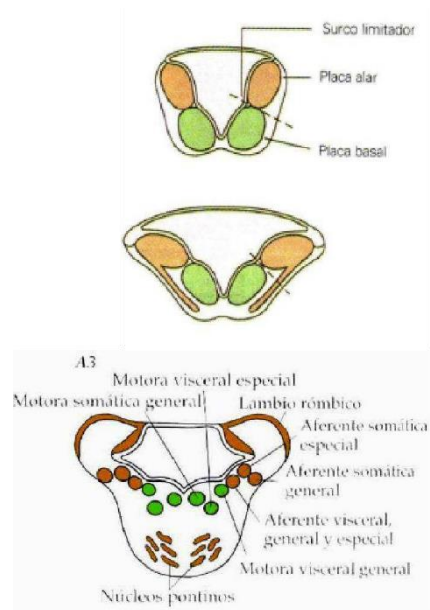
METENCÉFALO (CEREBELO Y PROTUBERANCIA)

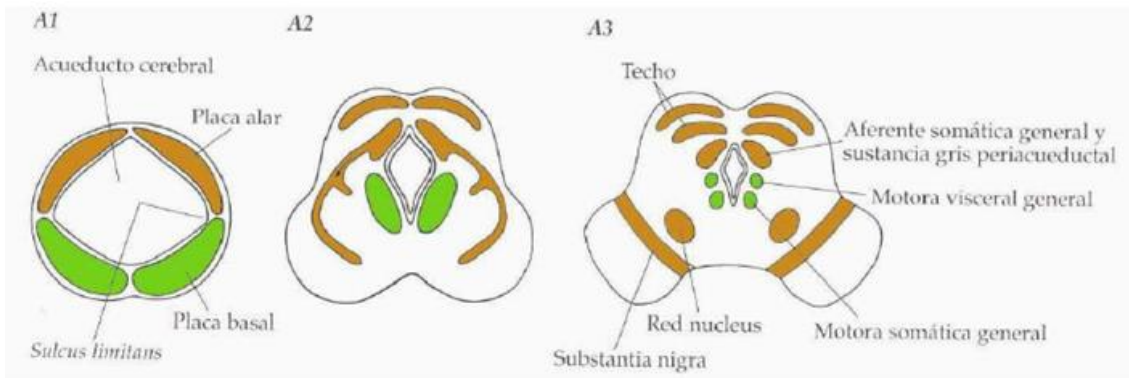
Hay una apertura en forma de V, de forma que las células sensoriales se colocan lateralmente y las motoras de forma central. Arriba hay una zona denominada **lambio rúbico**, a partir de la cual se desarrolla el **cerebelo**. Hay uno a la derecha y otro a la izquierda por tanto el cerebelo se desarrolla a partir de dos estructuras, que al final se unen por el vermis.

C. DESARROLLO DEL MESENCÉFALO (TRONCO ENCEFÁLICO)

La diferencia más importante es que el canal central se hace mucho más pequeño y pasa a llamarse **acuoducto cerebral**. Las células de la placa alar, quedan en su sitio y además, migran hacia abajo, mientras que las células de la placa basal quedan contiguas al acuoducto cerebral.

- La parte más **dorsal** se denomina **techo** y en él hay dos estructuras:
 - **Colículo superior**: es importante para el procesamiento de la información visual y para controlar los movimientos oculares.
 - **Colículo inferior**: importante para procesar la información auditiva, que va por vía talámica.
- El suelo del mesencéfalo es el **tegmento** y en él hay neuronas muy importantes para el **control del movimiento**, las de la sustancia negra.





D. DESARROLLO DEL PROENCÉFALO: TELECÉFALO Y DIENCÉFALO

Son las estructuras que más cambian durante el desarrollo, porque hay una gran proliferación y migración celular, lo que provoca que se desarrollen estructuras tan grandes como los hemisferios cerebrales.

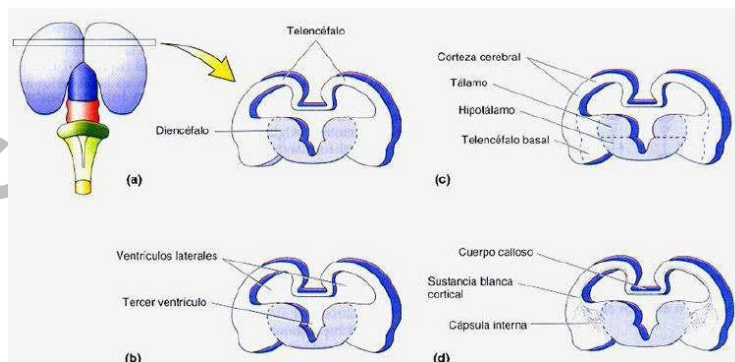
● DIENCÉFALO.

En el diencéfalo ocurre una segmentación que da lugar a **tálamo**, **hipotálamo**, **epitálamo** y **retina**

● TELECÉFALO

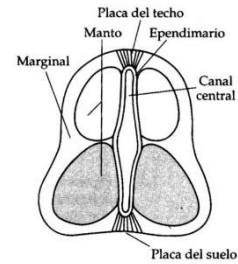
Inicialmente es muy fino, y se desarrolla mucho para dar lugar a los **hemisferios cerebrales**. Además, también se desarrollan el núcleo **caudado**, el **putamen**, el **globo pálido** y la **amígdala**. Además, se desarrollan otras estructuras (sustancia blanca):

- El **cuerpo calloso**, haces de fibras que unen y comunican ambos hemisferios cerebrales.
- La **cápsula interna**, fibras que comunican corteza y tálamo y viceversa.



2.3 PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN CELULAR

Cuando el tubo neural está formado, está compuesto por tres capas de células, que desde la más interna (más pegada al tubo neural) a más externa son:

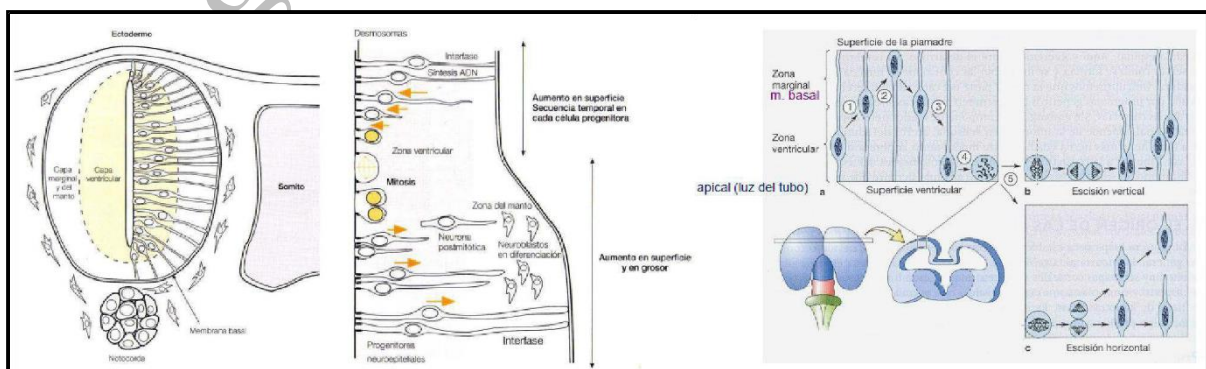


- **Capa de células ependimarias o neuroepitelio:** son las **células madre** que dan lugar a todas las células que forman el sistema nervioso (tanto neuronas como oligodendrocitos y astrocitos, la microglía no tiene origen en este tipo de tejido, son células que proceden de la sangre e invaden el sistema nervioso)
- **Capa del manto:** las células que se van formando, van migrando hacia afuera, y van a ir colocándose en la siguiente capa, la capa del manto.
- **Capa marginal:** capa más externa.

Si recordamos la estructura de la médula espinal, vemos que el **manto** es el equivalente de la **sustancia gris** (donde se van a colocar los **somas** de las neuronas que se van produciendo), mientras que la **capa marginal** será la **sustancia blanca**, donde se localizan los **axones**.

Las células madre emiten dos prolongaciones por las que van a estar en **contacto** con la **pared que da hacia el ventrículo o canal central** (zona ventricular) y con la **membrana basal** (zona marginal, que mira hacia la pia madre que la recubre) y su **soma** va a estar colocado en **distintas capas**, es decir, a distintas alturas, ya que este se va desplazando según en la fase de la división celular en la que se encuentre. Esto le da un aspecto estratificado, cuando en realidad, es **pseudoestratificado**.

Para dividirse las células tienen que establecer las conexiones con la pared del ventrículo y la membrana basal, pero después de la síntesis de ADN, las células retraen en polo que está pegado a la membrana basal y se producen dos células hijas, que pueden o bien ser células madre, o bien una se puede diferenciar y la otra mantenerse como célula madre

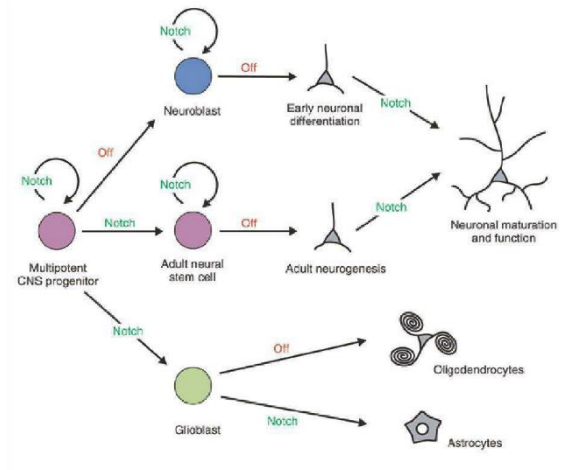


En los primeros días del desarrollo va a haber mucha proliferación y poca diferenciación, pero conforme avanza el desarrollo, hay menos proliferación y más diferenciación.

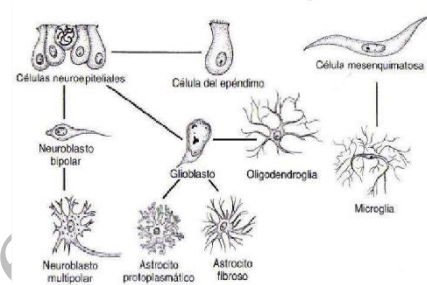
Según el **plano de corte** en torno al cual se dividan las células (según se dividan en vertical

o en horizontal) la división será simétrica o asimétrica:

- Si las células se dividen en el **plano vertical**, la división va a dar lugar a dos **células hijas idénticas**, que serán células madre y que se mantendrán unidas a la superficie del ventrículo. A esta división se le denomina división **simétrica**. Por tanto, al principio habrá muchas de estas divisiones.



- Si la célula se divide según el **plano horizontal**, la división dará lugar a dos células hijas: una de ellas asociada a la pared del ventrículo, que se mantendrá como célula madre, y otra que no está pegada a la pared del ventrículo, y que por tanto se **diferenciará** y se colocará en la zona que le corresponde del manto.



Hay moléculas que controlan este tipo de divisiones como **Notch** y **Numb**. **Notch** es imprescindible para que se **mantenga la proliferación** (cuando está presente las células proliferan), mientras que **Numb inhibe a Notch**. Por tanto, cuando el **balance es superior hacia Numb**, Notch se inhibe y la célula se **diferencia**, y cuando el balance es **positivo hacia Notch** la célula madre sigue **proliferando**.

TIPOS CELULARES A PARTIR DE CÉLULAS NEUROEPITELIALES.

Las células neuroepiteliales dan lugar a:

- **Neuronas**, para lo que primero deben diferenciarse en neuroblastos
- **Células de la glía**, para lo cual, primero se diferencian en glioblastos que darán lugar a astrocitos y oligodendrocitos
- **Células del epéndimo**. Según avanza el desarrollo, las células neuroepiteliales, van perdiendo su capacidad de división, y quedarán tapizando el ventrículo. Se denominan células del epéndimo y presentan cilios hacia la luz del ventrículo.

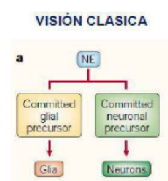
La **microglía** procede de células mesenquimatosas. Son células del sistema inmunológico que invaden el SNC.

CÉLULAS MADRE NEURALES DURANTE EL DESARROLLO DEL SNC

Las células neuroepiteliales van cambiando de aspecto y de nombre durante el desarrollo. En las primeras fases las células madre van proliferando y diferenciándose, pero en la 3-4 semana de desarrollo, estas células madre empiezan a expresar marcadores típicos de células gliales como Vimentina, siendo conocidas en a partir de este momento como **células de la glía radial**, células que actúan como células madre durante el periodo embrionario más avanzado, y que se pueden diferenciar tanto en neuronas como células de la glía.

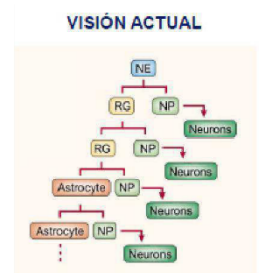
En el momento del **nacimiento**, las células de la **glía radial desaparecen** ya que se han ido transformando para dar neuronas o macroglía. Por eso, en el cerebro adulto, no se forman nuevas neuronas, con la excepción de la zona **subventricular del bulbo olfatorio y el hipocampo**, en donde sí hay **formación de nuevas neuronas** (parece que gracias a astrocitos).

Además, las **prolongaciones** de las células de la glía radial que llegan a la pared basal, son utilizadas por las neuronas que están moviéndose en el manto para **colocarse en su localización final**.



Visión clásica: La visión clásica era que las células neuroepiteliales se dividían en los precursores gliales y los neuronales.

Visión actual: La visión de hoy en día es que en las primeras fases del desarrollo las células neuroepiteliales dan lugar a células de la glía radial y progenitores neurales (que dan lugar a neuronas). A su vez, las células de la glía radial pueden dar lugar a progenitores neurales y células de la glía radial.



Conforme avanza el desarrollo, las células de la glía radial no dan lugar a más glía radial sino que dan lugar a astrocitos, capaces de dar lugar a más astrocitos y progenitores neuronales.

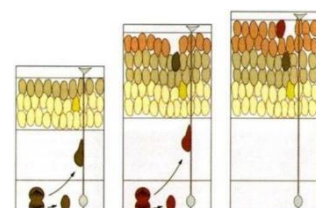
Por tanto, las células madre neurales van a ir cambiando dependiendo del momento del desarrollo embrionario: neuroepiteliales, células de la glía radial y el individuo adulto en SVZ y SGZ serán astrocitos.

MIGRACIÓN DE LOS NEUROBLASTOS

Los neuroblastos tienen que desplazarse y colocarse en el sitio adecuado, generalmente utilizando la glía radial como andamio para desplazarse sobre ella. Existen dos tipos de migración:

● RADIAL

Ocurre desde el centro del tubo neural hacia afuera, y en este tipo, los **neuroblastos se ayudan de las células de la glía radial**. Las capas se van constituyendo desde la más profunda hasta la



más superficial, por lo que conforme se van organizando, las células de las capas más superiores tienen que atravesar capas de células ya formadas.

● TANGENCIAL

Hay algunos tipos de células que migran de forma tangencial. Hay una ruta de gran importancia que es la **ruta migratoria rostral**, en las que los neuroblastos que se generan, migran tangencialmente hacia el **bulbo olfatorio**, y cuando llegan hasta este, abandonan la ruta y migran de forma radial para colocarse en las distintas capas del bulbo olfatorio.

2.4 MOLÉCULAS IMPLICADAS EN EL DESARROLLO (MORFÓGENOS).

MORFÓGENOS

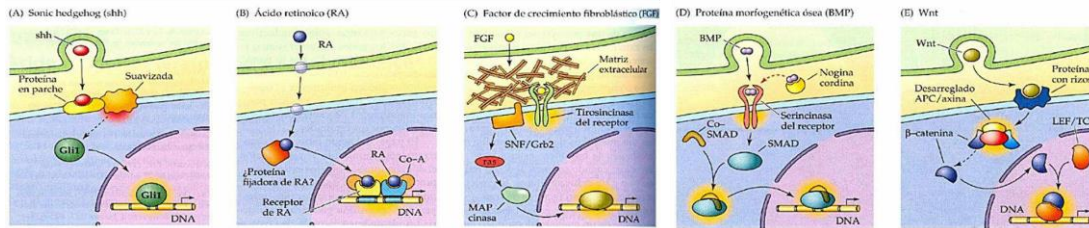
- Moléculas que **inducen la diferenciación** de determinadas regiones neurales
- Muchos de éstos también funcionan como **moléculas de guía axonal**, es decir, sirven para guiar a los axones a su destino.
- Algunos persisten tras el desarrollo (en los nichos donde se siguen produciendo neuronas en el adulto) y participan en el mantenimiento y/o en la regulación de la división y diferenciación de las células madre.

PRINCIPIOS GENERALES

- Las etapas iniciales del desarrollo neural están controladas por **moléculas de señalización extracelular difusibles**. La ventaja que tiene que sea difusible permite que haya un gradiente de concentración. Las zonas cercanas al lugar de liberación del morfógeno tendrán mayor concentración permitiendo que se desarrollen diferentes tipos de neuronas en función de la concentración de morfógenos.
- La actividad de estas señales **está integrada espacio-temporalmente**. Se liberan en un sitio y momento determinado del desarrollo.
- El **número de morfógenos es limitado**, pero en cada dominio progenitor se expresa a la vez una única combinación de los factores de transcripción
- Este **código es el que determina la especificidad de las distintas regiones**

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS MORFÓGENOS

Los morfógenos se liberan en un sitio determinado, y las neuronas (que pueden tener receptores o no para esa molécula) van a recibirla. Los **morfógenos** pueden activar diferentes **cascadas de señalización** (con segundos mensajeros) que desemboquen en la activación de **factores de transcripción**, que **modificarán la expresión genética de la neurona**. Por lo tanto, esto se resume en una regulación de la transcripción génica.



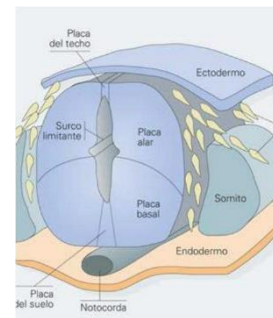
CONFIGURACIÓN DORSO-VENTRAL DEL SNC

La **notocorda**, la **placa del suelo** y la **placa del techo** participan en la regionalización del tubo neural. Durante el desarrollo del tubo neural, la **notocorda** manda señales que determinan el destino de las distintas zonas del tubo neural. Estas señales son **morfógenos** que van a participar en la **configuración dorso-ventral** del SNC, puesto que las células que estén en la parte ventral del tubo recibirán una mayor concentración de morfógenos que las que están en la parte dorsal.

Además, la **placa del suelo** y la **placa del techo**, también liberan morfógenos, generando un gradiente de concentración que provocará diferencias en la expresión genética en las células más cercanas y más lejanas a estas estructuras.

A. FAMILIA HEDGEHOG.

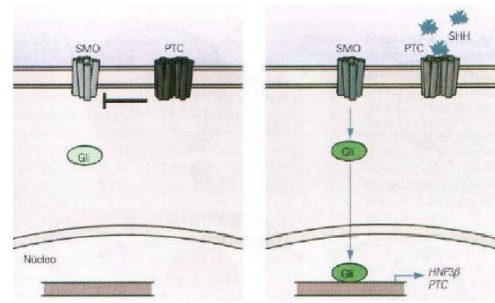
Familia de proteínas dentro de la cual destaca **Sonic Hedgehog (SHH)**. Al alterar determinados genes de la mosca, las crías presentaban espinas, y al gen que producía esto le llamaron Hedgehog. El miembro más destacado es Sonic Hedgehog. Hay muchas enfermedades infantiles con defectos en el tubo neural por alteraciones de este gen.



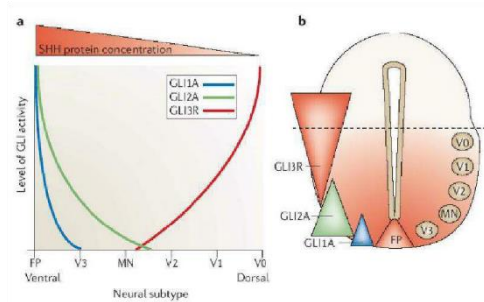
- Esencial para la **especificación de estructuras ventrales** a lo largo de todo el eje rostral-caudal
- Secretado por la **placa del suelo y la notocorda**, por lo que forma un **gradiente ventro-dorsal**.
- Su liberación es esencial para la inducción neural. Si no se libera SHH no se forma ni el tubo neural ni el SN.
- SHH por sí sola es capaz de inducir la diferenciación de las células de la placa del suelo, motoneuronas e interneuronas ventrales
- Su **eliminación bloquea la capacidad de la notocorda para inducir** casi todos los tipos celulares del **tubo neural ventral**
- Hay dos tipos de **receptores de SHH**
 - Smoothened (Smo)
 - Patched (Ptc), que inhibe a Smo.

Cuando SHH se une a PTC, SMO deja de ser inhibido y activa el factor de transcripción Gli, que activa o reprime la expresión de determinados genes.

- Los **gradientes** de SHH son traducidos en **identidades celulares únicas** a través de la modulación de los factores de transcripción activadores y represores GLI
- **GLI1A y GLI2A** son **activadores** transcripcionales
- **GLI3R** actúa como un **represor**



Si reciben mucha cantidad de SHH se activan los GLI1A y GLI2A, si reciben menos cantidad de SHH se activan menos los activadores y se va activando mayor cantidad del represor, y se va a producir una respuesta diferente porque **se van a activar genes distintos dependiendo de la cantidad de SHH que reciba.**



Funciones:

- Segmentación ventral de la médula espinal
- Induce estructuras ventrales en el telencéfalo, diencéfalo, retina, mesencéfalo y tronco
- Participa en la foliación del cerebelo
- Actúa como guía axonal

Participa en el mantenimiento de células madre en el SNC adulto.

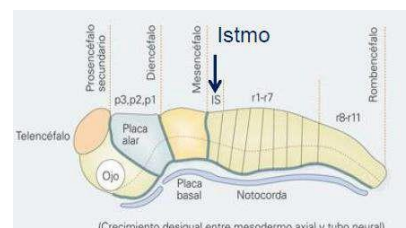
B. BMP (BONE MORPHOGENETIC PROTEIN)

- Papel en la **especificación de las estructuras dorsales**
- Se expresa en **las zona dorsales del tubo neural** (se libera desde la **placa del techo**) y en el ectodermo no neuronal adyacente, por lo que hay un gradiente con mayor concentración dorsal y menor ventral.
- Para que se produzca la inducción neural es necesaria la inhibición de BMP. Es antagonizado por **noggin**, **cordina** y **folistatina** (que se liberan desde la notocorda).

CONFIGURACIÓN ANTERO-POSTERIOR DEL SNC

A lo largo del eje antero-posterior también se liberan diferentes morfógenos que determinan que el tubo neural se diferencie en las diferentes estructuras del SNC (corteza, cerebelo, tronco, etc.)

ISTMO. En la zona que hay **entre el rombómero 1 y el mesencéfalo**, se encuentra el istmo. Esta zona es de gran importancia durante del desarrollo puesto que de aquí se van a **liberar morfógenos** que difundirán formando gradientes, y que serán recibidos por diferentes neuronas,



participando en su destino final.

B. FAMILIA FGF (FIBROBLAST GROWTH FACTOR)

Es importante en el eje rostro-caudal, al ser secretado por el **itsmo (FGF8)**.

En el eje rostro-caudal especifica estructuras **posteriores**.

C. ACIDO RETINOICO (VITAMINA A)

- *En médula espinal: especificación de interneuronas de la **parte más dorsal del tubo neural ventral (V1 y V0)***
- En el eje rostro-caudal especifica estructuras **posteriores**
- **Déficit** durante el desarrollo embrionario: ausencia al menos de V1 y anomalía craneofaciales.
- **Hipervitaminosis**: alteración de la expresión de los genes *Hox*

D. WNT (WINGLESS-RELATED MOUSE MAMMARY TUMOUR VIRUS INTEGRATION SITE)

- Se expresa por la **placa del techo y el ectodermo epidermal** adyacente
- Su señalización es necesaria para el desarrollo de la **cresta neural**, es decir, para el desarrollo del SNP.
- Se establece un gradiente que determina el **eje rostro-caudal**. Ese gradiente es utilizado por los axones para **senzar la distancia a su estructura diana durante su ruta migratoria**
- También participa en el **mantenimiento de progenitores neurales** en el animal adulto

E. NODAL

- *Papel importante en la organización **de las estructuras axiales de izquierda a derecha**.*
- *Necesaria para la correcta especificación de **estructuras ventrales***
- En los mutantes knockout Nodal -/- la expresión de HH está casi abolida
- En telencéfalo Nodal -/- y HH -/- tienen el mismo fenotipo: Nodal ejerce su función a través de la misma ruta que HH (punto en común en su ruta bioquímica).
- En hipotálamo su acción es independiente de HH

Importantes para el eje lateral. Hay moléculas que se expresan más en un lado que en otro, provocando una regionalización del sistema nervioso. Todas las estructuras del hemisferio derecho están presentes en el izquierdo pero su desarrollo no tiene por qué ser exactamente el mismo.

F. REELINA

- Controla la laminación de la corteza cerebral y la foliación del cerebelo (muy importante para el desarrollo de la corteza cerebral y la corteza cerebelosa, para la correcta estructuración de las capas).
- Necesario para la correcta migración de las células de las distintas capas corticales y de

las células de Purkinje en estadios tempranos

- También para la expansión de células granulares en el cerebelo, junto con SHH
- En **ausencia** de reelina aparece **lisencefalia**: ausencia o disminución de las circunvoluciones

G. GENES HOMEÓTICOS

Genes muy conservados en todas las especies que comparten el dominio homeobox (180 nucleótidos que se repiten). Están presentes en los rombómeros de forma diferencial estableciendo un código único en cada uno de los rombómeros. Si se pusiera en el rombómero 5 el patrón genético del rombómero 3, la estructura que se desarrollaría sería la correspondiente al rombómero 3.

Diego Fernández Lázaro