

Regresión y reconstrucción: estrategias de formación de sinapsis en el cerebro en desarrollo



La sinaptogénesis es el proceso mediante el cual las neuronas forman conexiones durante el desarrollo del cerebro. Para ello, las neuronas emplean dos estrategias: la “regresiva” y la “construccionista”, mismas que aquí se describen.

Gabriel Gutiérrez Ospina, Eileen Uribe Querol
y Norma Sánchez Avendaño

El cerebro está constituido, entre otros elementos, por cientos de miles de neuronas. Estas neuronas se relacionan entre sí a través de uniones especiales, denominadas *sinapsis*. Debido a que las sinapsis son utilizadas por las neuronas para comunicarse y transferir información, los neurobiólogos hemos dedicado mucho esfuerzo para tratar de entender cómo se forman, funcionan y modifican estas uniones interneuronales. En el presente trabajo, comentaremos específicamente las estrategias generales que parecen seguir las neuronas para establecer sinapsis durante el desarrollo del cerebro. A este proceso se le conoce como *sinaptogénesis*, y no debe ser confundido con los eventos celulares que ayudan a dirigir a las fibras nerviosas hacia su órgano blanco; esto último se conoce como *navegación axonal*.

DESARROLLO CEREBRAL Y ELIMINACIÓN DE SINAPSIS

Durante el desarrollo cerebral, las neuronas emiten fibras en dirección a las regiones que inervarán (con las que formarán

conexiones), ayudándose de diferentes señales que guían su crecimiento (navegación axonal). Una vez alcanzado el territorio “blanco”, estas fibras generan un número excesivo de sinapsis sobre las neuronas que se localizan en dicho territorio (sinaptogénesis). La sobreproducción de sinapsis es el resultado de una elevada concentración de moléculas llamadas factores de crecimiento, liberadas por las neuronas localizadas en el territorio inervado. Si este número de sinapsis persistiera hasta la vida adulta, la función del cerebro maduro se vería profundamente dificultada. Así, una vez alcanzada una densidad crítica de sinapsis, la producción de factores de crecimiento por las neuronas inervadas disminuye progresivamente, hasta alcanzar una concentración mínima que les permite retener el número de sinapsis que requieren para funcionar adecuadamente (figura 1). La

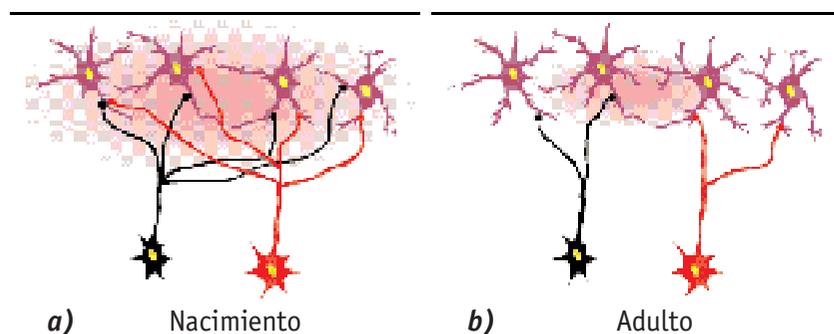


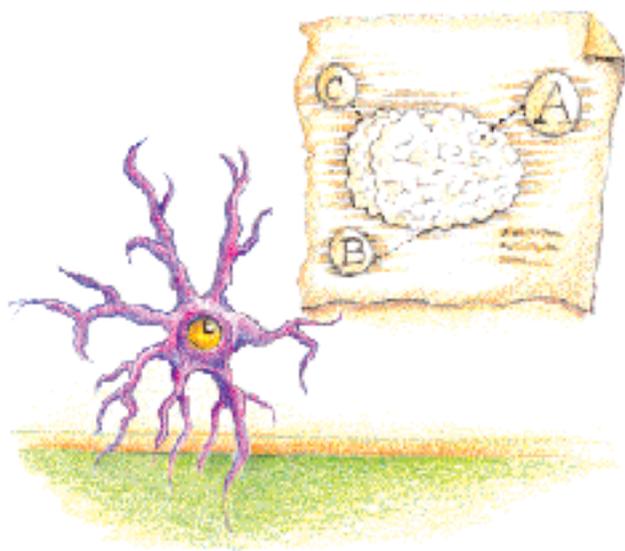
Figura 1. Esquema que ilustra los eventos sobresalientes que caracterizan al modelo regresivo para la formación de contactos sinápticos en el cerebro en desarrollo. **a)** En la fase inicial, un gran número de aferentes invaden el territorio blanco, y establecen contactos de manera difusa con las neuronas que en él se encuentran. Se supone que este comportamiento es inducido por el exceso de factores de crecimiento (sombreado rosa) en el territorio blanco. **b)** En etapas tardías del desarrollo, la disponibilidad de los factores de crecimiento en el territorio blanco disminuye. Esta situación conduce a una competencia entre las fibras y a la consolidación o eliminación diferencial de las sinapsis.

actividad neuronal parece jugar un papel fundamental en este proceso, pues la coincidencia espacio-temporal de los patrones de señales eléctricas entre la neurona que inerva y la que es inervada potencia la liberación y disponibilidad local de factores de crecimiento. Esto, a su vez, favorece la permanencia de algunas sinapsis y la eliminación de otras. A

lo largo de los años, se ha sugerido que la estrategia de eliminación sináptica es utilizada por distintos grupos de neuronas que establecen sinapsis con otros grupos neuronales localizados en la corteza cerebral, la médula espinal, el tálamo y el mesencéfalo, así como con las células que inervan los músculos que permiten el movimiento voluntario.

No obstante la gran aceptación que goza esta visión regresiva del desarrollo de las sinapsis entre los neurocientíficos, existe una serie de aspectos que son difíciles de conciliar con una imagen regresiva del desarrollo cerebral. Hay evidencia reciente que muestra que algunos factores de crecimiento, cuando están presentes en concentraciones fisiológicas, inducen la retracción selectiva de las prolongaciones neuronales, e incluso provocan la muerte neuronal. Se han documentado incrementos, en lugar de reducciones, en la disponibilidad de factores de crecimiento durante periodos en los que se supone que ocurre la eliminación de sinapsis. Por otro lado, aún no es claro si la mayor parte de los contactos que se establecen entre las neuronas en desarrollo constituyen realmente sinapsis, pues muchos de ellos carecen de los marcadores moleculares y estructurales que las caracterizan.

La eliminación sináptica tampoco parece ser compatible con el incremento, a lo largo del desarrollo, del tamaño de las neuronas y la complejidad de los circuitos neuronales. Finalmente, estudios sobre los mecanismos de la memoria y el aprendizaje indican que ambos procesos ocurren en paralelo a la formación de nuevas sinapsis en el cerebro. Esta observación es contraintuitiva si uno asume que los circuitos neuronales se forman como resultado de la eliminación de sinapsis durante el desarrollo del cerebro. De hecho, es precisamente durante el desarrollo que el individuo aprende y memoriza la mayor parte de la información que le será necesaria para conducir en su entorno.



EL DESARROLLO DEL CEREBRO Y LA CONSTRUCCIÓN SINÁPTICA

A finales del siglo pasado, distintos grupos de investigación, entre ellos el nuestro, aportaron evidencia que muestra que las neuronas forman sinapsis durante el desarrollo cerebral siguiendo una estrategia diferente a la regresión sináptica. La premisa básica de esta “nueva” estrategia es que las neuronas establecen sinapsis de manera puntual, precisa y progresiva (figura 2). Así, los circuitos neuronales aumentan su complejidad a lo largo del desarrollo a través de un proceso de adición de sinapsis. Nosotros hemos mostrado que esta generación selectiva y progresiva de sinapsis depende de la disponibilidad creciente de factores de crecimiento a lo largo del desarrollo. Así, en esta concepción “construccionista” de la formación de la circuitería cerebral, la eliminación de sinapsis jugaría un papel menor en la modelación de los circuitos neuronales. Efectivamente, si existe un incremento controlado y paulatino en la disponibilidad local de factores de crecimiento, el elemento que induce la eliminación sináptica (la reducción del acceso a factores de crecimiento) queda cancelado. Algunos ejemplos de grupos de neuronas que parecen seguir la estrategia “construccionista” se localizan en los ganglios periféricos sensoriales, la corteza cerebral, algunos núcleos talámicos y los bulbos olfatorios.

Una de las interrogantes que surgen con relación al reconocimiento de la existencia de la estrategia “construccionista” es por qué no ha sido bien aceptada por la mayoría de los neurobiólogos contemporáneos. Pensamos que esto se debe, al menos en parte, a la prevalencia de la filosofía “darwinista” para explicar el desarrollo neuronal. En esta visión, la eliminación de los elementos neuronales y conexiones nerviosas menos aptas (¿aquellas que no son utilizadas?) es necesaria para “esculpir” la geometría final de los circuitos neuronales. La mayor parte de la evidencia experimental referente a la formación de sinapsis ha sido interpretada bajo esta óptica, si bien los mismos resultados pueden ser interpretados en otro contexto. En los renglones subsiguientes describiremos algunos ejemplos que ilustran este punto.

Durante el desarrollo, el ganglio cervical superior es inervado

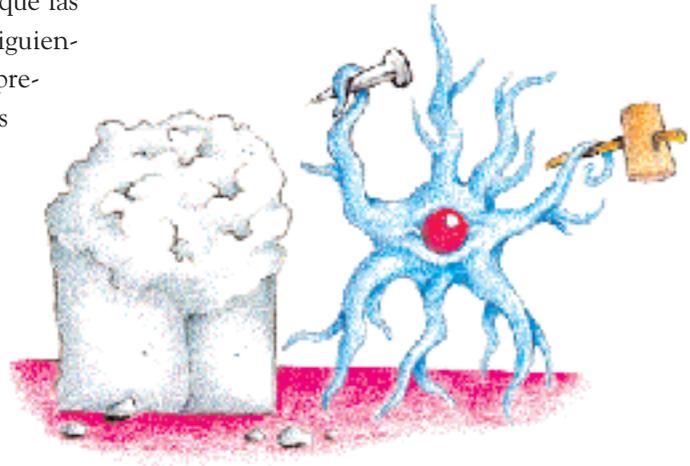
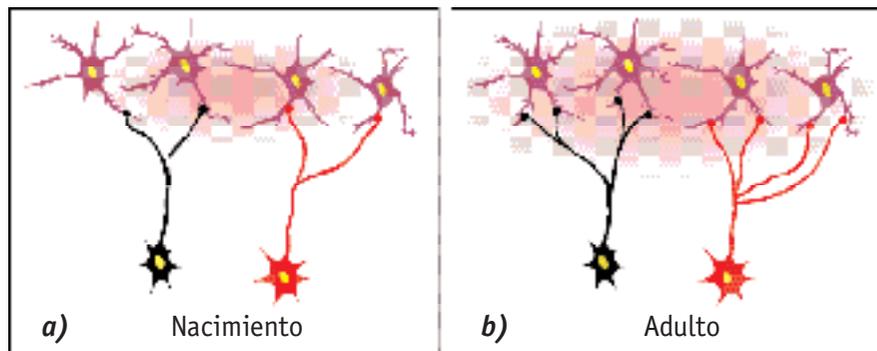
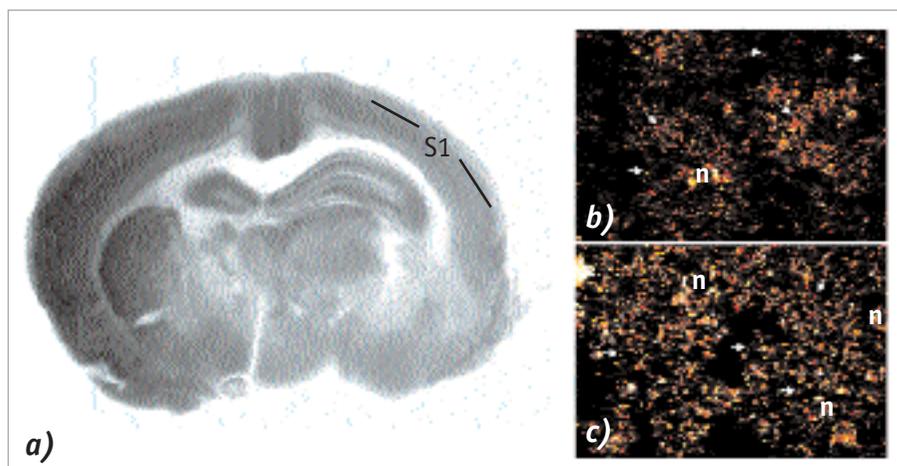


Figura 2. Esquema que ilustra los eventos sobresalientes que caracterizan al modelo construccionista para la formación de contactos sinápticos en el cerebro en desarrollo. **a)** En la fase inicial, un número discreto de fibras invaden el territorio blanco, y establecen contactos de manera selectiva con las neuronas que en él se encuentran. Se supone que este comportamiento es inducido por una restricción al acceso de factores de crecimiento (sombreado rosa) en el territorio blanco. **b)** En etapas tardías del desarrollo, la disponibilidad de los factores de crecimiento en el territorio blanco aumenta progresivamente. Esta situación conduce a una elaboración paulatina de los árboles terminales de las fibras nerviosas, sin que ésta sea mediada por la competencia entre ellas ni moldeada mediante la eliminación sináptica.



Los mecanismos que median la “decisión” de las neuronas acerca de la estrategia que seguirán para formar sinapsis son aún poco claros

Figura 3. a) Fotomicrografía que ilustra el aspecto de una rebanada del cerebro de rata que contiene, entre otras estructuras, a la corteza somatosensorial (S1). Esta rebanada fue mantenida en cultivo por 45 días. **b), c)** Fotomicrografías obtenidas en el microscopio confocal que ilustran la cantidad relativa de terminales nerviosas (flechas) activas identificadas mediante la incorporación del colorante supravital FM1-43. Las imágenes fueron obtenidas en la corteza somatosensorial de rebanadas de cerebro mantenidas en cultivo por 12 **b)** y 40 días **c)**. Nótese el incremento en el número de terminales marcadas conforme la edad en cultivo avanza. También se observan marcados algunos cuerpos neuronales (n).



por muchas fibras preganglionares. Conforme el animal madura, el número de fibras preganglionares disminuye dramáticamente. Estos datos, a primera vista, sugerirían una eliminación de sinapsis. No obstante esta interpretación, se ha observado que, acompañando a la reducción en el número de fibras preganglionares, hay un aumento en el número de sinapsis establecidas entre las fibras preganglionares que permanecen y las neuronas ganglionares.

Otro ejemplo de estos problemas de interpretación se ha observado tanto en la corteza cerebral visual de carnívoros y primates, como en la corteza cerebral somatosensorial de roedores. En ambas regiones, experimentos realizados con trazadores radioactivos o fluorescentes sugirieron, inicialmente, que las fibras talámicas se ramifican de manera difusa en las cortezas visual y somatosensorial. Sin embargo, estudios recientes realizados con ayuda de mejores técnicas para el trazado de fibras nerviosas han mostrado que las fibras talámicas inervan a la corteza de manera precisa y que su complejidad aumenta a lo largo del desarrollo postnatal. En el laboratorio no solamente hemos confirmado estas observaciones, sino también hemos obtenido evidencia preliminar que indica que, en la corteza somatosensorial de los roedores, éste crecimiento preciso de las fibras se acompaña de un aumento en su número de terminales (figura 3).

¿REGRESIONISTA O CONSTRUCCIONISTA? ÉSTE ES EL DILEMA

Los mecanismos que median la “decisión” de las neuronas acerca de la estrategia que seguirán para formar sinapsis son aún poco claros. Como se mencionó, sin embargo, es probable que las neuronas localizadas en los territorios blanco regulen el número de

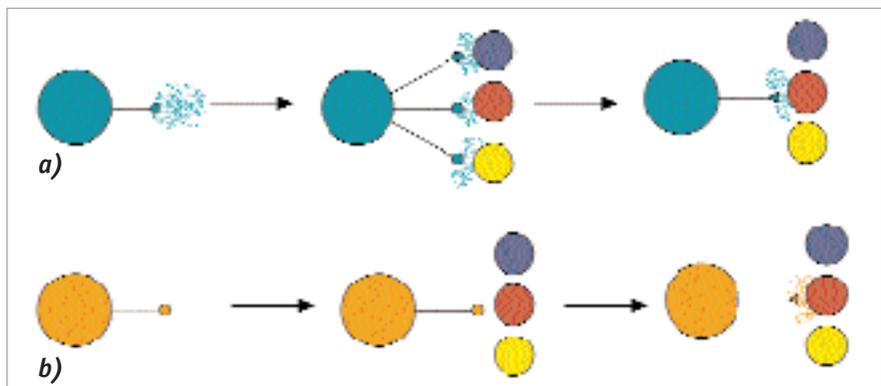
sinapsis que se establecen sobre ellas al modular cuidadosamente la disponibilidad local de los factores de crecimiento. Debido a que las fibras nerviosas parecen “buscar” ávidamente estos factores, la restricción o el libre acceso a ellos podría definir el tipo de estrategia que las fibras seguirían para establecer contactos con las neuronas blanco. Así, en el esquema “regresionista”, la reducida disponibilidad

de factores de crecimiento conduciría a una competencia entre las fibras. Como consecuencia de esta competencia, las fibras que tuvieran un buen acceso al codiciado factor de crecimiento permanecerían y consolidarían sus sinapsis. En contraste, las fibras menos afortunadas, aquellas que no fueran expuestas a suficientes cantidades del factor de crecimiento liberado por las neuronas blanco, serían removidas y sus contactos eliminados. Por otro lado, para aquellos grupos de neuronas que “decidirán” seguir el esquema “construccionista” para elaborar sus sinapsis, la historia sería diferente. Las neuronas blanco podrían incrementar gradualmente la disponibilidad local de factores de crecimiento promoviendo así la adición paulatina y controlada de sinapsis. Esto evitaría la redundancia sináptica y la necesidad ulterior de eliminar un gran número de sinapsis en etapas posteriores del desarrollo. Si bien hay evidencia experimental que apoya la existencia de ambos mecanismos durante el desarrollo cerebral, aún desconocemos una infinidad de detalles que deben de ser aclarados antes de tener respuestas más definitivas.

Por ejemplo, en el esquema anterior, parecería que las neuronas que inervan son elementos pasivos cuyas fibras están dispuestas a seguir las instrucciones dictadas por las neuronas blanco al modificar la disponibilidad local de factores de crecimiento. Existe evidencia que sugiere, sin embargo, que las neuronas que inervan podrían auto-instruir el crecimiento de sus fibras y regular la respuesta de las neuronas blanco (figura 4). En estudios realizados en neuronas del caracol de tierra se ha mostrado que aquellas neuronas que secretan neurotransmisores desde las puntas de sus fibras en crecimiento, o cuyas fibras secretan tan pronto como establecen contactos con sus células blanco, persiguen una estrategia “regresionista” para formar sus conexiones. En contraste, algunos grupos de neuronas cuyas fibras no empiezan a secretar neurotransmisores sino hasta transcurridas varias decenas de minutos después de que contactan a sus células blanco, elaboran sinapsis de manera selectiva y progresiva. Aún no se sabe si estas reglas son aplicables al sistema nervioso de los mamíferos en desarrollo. Cabe destacar, sin embargo: 1) que las fibras de neuronas obtenidas del cerebro de distintos mamíferos poseen las proteínas asociadas a la secreción regulada de neurotransmisores antes de que contacten a sus neuronas blanco; 2) que estas fibras

Algunos grupos de neuronas cuyas fibras no empiezan a secretar neurotransmisores sino hasta transcurridas varias decenas de minutos después de que contactan a sus células blanco, elaboran sinapsis de manera selectiva y progresiva

Figura 4. Esquemas que ilustran la posible participación de la secreción en el proceso de selección de la estrategia que seguirán las fibras nerviosas para establecer sinapsis sobre las neuronas del territorio “blanco”. **a)** Aquellas neuronas que liberan cantidades significativas de neurotransmisores desde sus conos de crecimiento conforme se aproximan al territorio “blanco”, o bien que secretan neurotransmisores (sombreado en color) tan pronto contactan a sus células blanco, seguirán una estrategia “regresionista”. **b)** En contraste, las neuronas que no secretan neurotransmisores en cantidades detectables desde sus conos de crecimiento, sino hasta varias decenas de minutos después de haberse puesto en contacto con sus células blanco, seguirán una estrategia “construccionista”.



son capaces de secretar diferentes neurotransmisores conforme crecen hacia su territorio blanco, y 3) que estos neurotransmisores regulan, al unirse a receptores específicos, el crecimiento de las fibras nerviosas. Así, las observaciones descritas hacen probable que los resultados obtenidos en las neuronas del caracol pudieran ser aplicables a las neuronas en desarrollo de los mamíferos.

COMENTARIOS FINALES

Con base a lo expuesto con anterioridad, la evidencia experimental acumulada en años recientes sugiere que distintos grupos de neuronas forman sinapsis siguiendo dos estrategias básicas. En una de ellas, las neuronas producen más sinapsis de las necesarias, por lo que en etapas subsiguientes del desarrollo una fracción significativa de ellas es eliminada. En la segunda estrategia, las neuronas elaboran sinapsis de manera precisa y paulatina. La falta de redundancia hace innecesaria la eliminación sináptica más tarde en el desarrollo. Como suele ser el caso en la investigación científica, cuando existen posturas aparentemente opuestas es muy probable que, para el caso de la formación de sinapsis en el cerebro, las neuronas desarrollen estrategias híbridas, en las que las dicotomías redundancia/eliminación y precisión/construcción participen selectivamente en la generación de los circuitos neuronales. Quizás en algunas regiones del sistema nervioso en donde parecen existir estrategias puras para generar sinapsis, en realidad existan ambas estrategias, pero con cierto predominio de una o la otra. Establecer estas relaciones en el futuro inmediato será de gran relevancia, pues dicho conocimiento nos permitirá entender mejor aspectos básicos y clínicos de la relación forma/función en el cerebro normal y enfermo.

Bibliografía

Crair, M. C., Gillespie, D. C., y M. P. Stryker (1998),

“The role of visual experience in the development in the cat visual cortex”, *Science*, 279, 566-570.

Gan, W., y J. W. Lichtman (1998), “Synaptic segregation at the developing neuromuscular junction”, *Science*, 282, 1508-1511.

Gutiérrez-Ospina, G, A. S. Calikoglu, P. Ye y A. J. D’Ercole (1996), “In vivo effects of insulin-like growth factor-I on the development of sensory pathways: analysis of the primary somatic sensory cortex (S1) of transgenic mice”, *Endocrinology*, 137, 5484-5492.

Hubel, D. H., T. N. Weisel, y S. LeVay (1977), “Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex”, *Phil Trans. R. Soc. London. B.*, 278, 377-409.

Katz, L. C., y J. C. Crowley (2002), “Development of cortical circuits: Lessons from ocular dominance columns”, *Nat. Rev. Neurosci.*, 3, 34-42.

Katz, L. C., y C. J. Shatz (1996), “Synaptic activity and the construction of cortical circuits”, *Science*, 274, 1133-1137.

LaMantia, A. S. y D. Purves (1989), “Development of glomerular pattern visualized in the olfactory bulbs of living mice”, *Nature*, 341, 646-649.

Litchman, J. (1977), “The reorganization of synaptic connections in the rat submandibular ganglion during post-natal development”, *J. Physiol.*, 273, 155-177.

Purves, D, White, L. E., y D. R. Riddle (1996), “Is neural development darwinian?”, *TINS*, 19, 460-463.

Purves, D. y A. S. LaMantia (1993), “Development of blobs in the visual cortex of macaques”, *J. Comp. Neurol.*, 334, 169-175.

Gabriel Gutiérrez Ospina es licenciado por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Obtuvo la maestría y el doctorado en Ciencias Fisiológicas en la misma Universidad. Recibió entrenamiento postdoctoral en las Universidades de Duke y Carolina de Norte, Carolina de Norte, Estados Unidos. Actualmente es investigador titular “A” T.C., en el Departamento de Biología Celular y Fisiología del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Su trabajo se centra sobre los mecanismos de formación y plasticidad de las conexiones neuronales. Es autor de numerosas publicaciones nacionales e internacionales en el área de su especialidad y ha impartido cátedra a nivel licenciatura, maestría y doctorado en diversas escuelas y facultades de la UNAM. Es nivel I del SNI y miembro regular de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, de la Academia de Ciencias de Nueva York y de la Sociedad para las Neurociencias, Estados Unidos.

gabo@servidor.unam.mx

Eileen Uribe Querol es licenciada en Investigación Biomédica Básica y maestra en Ciencias por la UNAM. Actualmente está cursando el programa de doctorado en Ciencias Biomédicas en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Su trabajo se centra sobre las estrategias que gobiernan la formación de conexiones neuronales empleando modelos *in vitro*. Ha impartido cátedra en bachillerato y en las licenciaturas de Medicina y Odontología en la Universidad del Valle de México.

equerol@rocketmail.com

Norma Sánchez Avendaño es licenciada en Biología por la Universidad Autónoma de Tlaxcala. Obtuvo la maestría en el Centro de Neurobiología de la UNAM y actualmente cursa el programa de doctorado en Ciencias Biomédicas en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Su trabajo pretende establecer el posible efecto de la liberación de neurotransmisores sobre las estrategias de formación sinápticas. Ha im-

