

Embriología del Sistema Nervioso

Nervous System Embriology

Ángel Rodríguez*; Susana Domínguez**; Mario Cantín*** & Mariana Rojas**

RODRIGUEZ, A. R.; DOMINGUEZ, S.; CANTIN, M. & ROJAS, M. Embriología del sistema nervioso. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 2(1):385-400, 2015.

RESUMEN: En este estudio se revisa en forma breve los eventos y procesos principales que conducen a la formación del sistema nervioso en mamíferos. A fines de la gastrulación, comienzan una serie de procesos morfogénicos fundamentales con la formación de la placa neural (inicio de la neurulación) que culminan con la consecución de un sistema nervioso normal. Los primordios embriológicos ectodérmicos que participan en la formación del sistema nervioso son el neuroectoblasto, las células de la cresta neural y las placodas que van evolucionando en función de fenómenos inductivos provenientes principalmente de la notocorda, la placa precordial y el ectoderma. Durante el período embrionario se consolida el plan de desarrollo definitivo del sistema nervioso: 1) se completa la formación del tubo neural una vez que se cierran los neuroporos craneal y caudal; 2) se invaginan las diferentes placodas para contribuir a formar los órganos de los sentidos y los ganglios sensitivos de la cabeza; 3) células de las crestas neurales migran para dar origen a los constituyentes sensitivos y neurovegetativos del sistema nervioso periférico y 4) se desarrollan las vesículas encefálicas, de las cuales van a derivar todos los constituyentes del encéfalo. En el período fetal el sistema nervioso incrementa su masa y consolida su organización funcional definitiva.

PALABRAS CLAVE: Sistema nervioso; Embriología; Desarrollo; Neuroembriología.

INTRODUCCIÓN

En el origen y desarrollo del sistema nervioso se va desarrollando un programa genético de acuerdo al cual emergen en forma más o menos secuencial en el tiempo una serie concatenada de procesos embriológicos fundamentales que se inician con la inducción primaria y eventos asociados, seguido por la neurulación primaria; neurulación secundaria; proliferación celular; migración celular; agregaciones celulares; diferenciación celular (neuronal, glial); establecimiento de conexiones; muerte celular programada (apoptosis) y desarrollo progresivo de patrones integrados (Carlson, 2005). Cualquier falla en el desarrollo de este programa puede alterar la formación de un sistema nervioso normal.

El Sistema nervioso se origina tempranamente en el embrión, fundamentalmente a partir

de tres estructuras de origen ectodérmico: 1) La placa neural junto con 2) las crestas neurales que derivan de un "neuroectoderma primitivo presomítico", correspondiente a la zona del epiblasto denominada neuroectoblasto y 3) las placodas que se forman a partir del ectoderma definitivo durante el período somítico. Los primeros eventos que conducen a la formación del sistema nervioso son: la inducción primaria, la neurulación primaria y la neurulación secundaria.

Inducción primaria. El sistema nervioso inicia su desarrollo en el embrión presomítico gatillado por el efecto inductor de la notocorda (llamado el inductor primario). A fines de la gastrulación el efecto inductor de la notocorda mediado por moléculas de activación tales como nogina, cordina y el factor 8 de crecimiento de los fibroblastos (FGF-8) (Carlson; Mason, 2007),

* Departamento de Morfología, Facultad de Medicina, Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

** Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

*** Centro de Investigación en Morfología Aplicada, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

provoca un crecimiento en altura de las células del neuroectoblasto y un alargamiento de este territorio en el sentido cefalocaudal, dando origen así a la placa neural.

Neurulación primaria. La neurulación es el proceso mediante el cual se forma el tubo neural. La neurulación es un proceso fundamental en el desarrollo embrionario ya que a partir del tubo neural se forma el sistema nervioso central. Las células de las crestas neurales, que se desprenden tempranamente del tubo neural, dan origen a gran parte del sistema nervioso periférico. La mayor parte del tubo neural se forma mediante el mecanismo de neurulación primaria (Gilbert, 2005) (Fig. 1).

La neurulación primaria se inicia con la formación de la placa neural. Pronto, cambios en la expresión de moléculas de adhesión celular (MAC) (Carlson; Gilbert) en las células de la placa neural causan la migración del núcleo hacia la base celular y una redistribución del citoesqueleto; de modo que las células neuroepiteliales se ensanchan en la base y se estrechan en la zona apical (Gilbert). El cambio en la forma de las células neuroepiteliales provoca el hundimiento de la placa neural en el plano medio y el sollevamiento concomitante de los bordes laterales lo que, a inicios del período somítico, convierte a la placa neural en el surco o pliegue neural (Gilbert). Los bordes libres del surco neural se van aproximando en-

tre sí, a medida que este se va invaginando, hasta que se fusionan en la línea media cerrando el tubo neural en ciertos puntos específicos a lo largo del eje corporal. Una vez que se ha cerrado el tubo neural, el ectoderma se reconstituye totalmente en la línea media (Fig. 1).

Poco antes de la fusión de los bordes libres del surco neural para formar el tubo neural, las células situadas más lateralmente en estos bordes (células de las crestas neurales (Fig. 1) se separan del tubo neural, pierden las características epiteliales, adquieren características ameboides y migran hacia el mesoderma circundante. Las zonas cefálica y caudal donde aún permanece abierto el surco neural constituyen los neuroporos. Una vez que se cierran los neuroporos, primero el cefálico y posteriormente el caudal, a mediados del período somítico, finaliza el proceso denominado neurulación primaria. Luego, el tubo neural es invadido por vasos sanguíneos, los cuales arrastran en sus paredes las células mesodérmicas que se diferenciarán después a microglíocitos. La estructura que cierra el extremo rostral del tubo neural es la lámina terminal (Fig. 2).

La falla en el cierre de los neuroporos genera anomalías en el desarrollo del sistema nervioso, algunas de ellas extremadamente graves ya que no permiten la viabilidad del feto. La falla en el cierre del neuroporo caudal causa diferentes tipos de mielosquisis: espina bífida, meningocele, mielomeningocele o raquisquis. La falta del cierre del neuroporo anterior genera encefalocele, meningocele, meningo-encefalocele, meningohidroencefalocele, anencefalia, acrania, dependiendo del grado de compromiso de la alteración. Se ha demostrado que los suplementos de ácido fólico (vitamina de origen vegetal) pueden reducir la incidencia de los defectos del tubo neural (Evans & Hutchins, 1997; O’Rahilly & Müller, 2001; Carlson).

La notocorda no alcanza a llegar hasta el extremo cefálico del embrión somítico, área en que posteriormente se formará el prosencéfalo (Fig. 1). Luego, el desarrollo del extremo cefálico del tubo neural que se extiende más rostralmente respecto al extremo anterior de la notocorda depende del efecto inductor de la placa precordial, que influye decisivamente en la formación del prosencéfalo. En consecuencia,

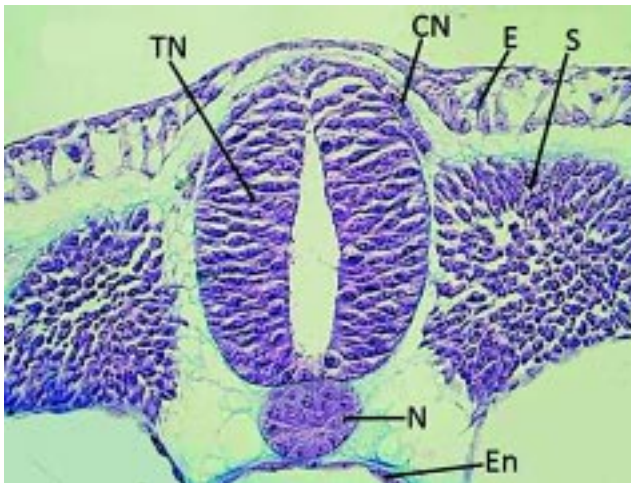


Fig. 1. Corte transversal de embrión de pollo de principios del período somítico. TN= tubo neural; CN= crestas neurales; E= ectoderma; S= somito N= notocorda; En= endoderma. 400x.

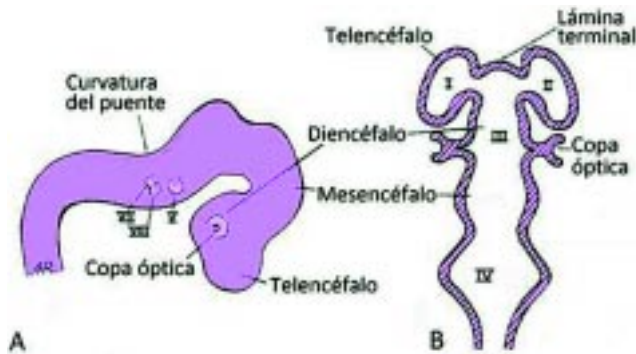


Fig. 2. Embrión de mamífero de inicios del período metamórfico. Inicio de formación de las vesículas encefálicas definitivas. A. Visión lateral. B. Visión frontal. En el telencéfalo se observa el inicio de formación de las vesículas cerebrales a ambos lados de la lámina terminal.

desde el punto de vista de los fenómenos inductivos que guían la evolución del tubo neural, se reconocen en esta estructura dos zonas: una zona precordial, que depende su desarrollo del efecto inductor de la placa precordial y una zona epicordal que depende del efecto inductor de la notocorda.

Neurulación secundaria. A principios del período somítico se desarrolla una condensación de tejido mesenquimático, a continuación del neuroporo caudal, en la región de la cola, llamada eminencia caudal. Posteriormente esta formación se canaliza y se une al resto del tubo neural, a inicios del período metamórfico (Evans & Hutchins; Carlson). La neurulación secundaria da origen a los segmentos más caudales de la médula espinal: sacrales y coccígeos. Las mielodisplasias son malformaciones congénitas derivadas de alteraciones de la neurulación secundaria; un tipo de mielodisplasia es el síndrome de la médula espinal anclada (Evans & Hutchins).

Diferenciación Cefalocaudal del Tubo Neural. Encefalización. El desarrollo del embrión se caracteriza por un gradiente de crecimiento cefalocaudal, según lo cual se desarrolla en forma más acelerada el extremo cefálico del embrión. Este fenómeno es especialmente notorio en el desarrollo del tubo neural, cuyo extremo cefálico, ya a inicios del período somítico, comienza a expandirse rápidamente, dando origen a las vesículas encefálicas; proceso que se conoce como encefalización.

El gradiente de crecimiento cefalocaudal es guiado fundamentalmente por los genes de caja homeótica (Carlson; Gilbert). Dichos genes codifican para factores de transcripción que activan cascadas de genes que regulan la diferenciación cefalocaudal y la segmentación, no solo del sistema nervioso, sino que de todos los primordios sistémicos de disposición longitudinal y organización metamérica en el embrión, como el esqueleto axial, la musculatura esquelética, los arcos faríngeos, el riñón primitivo, etc. (Müller & O`Rahilly). Otras moléculas reguladoras del desarrollo embrionario son las cadherinas (glicoproteínas de adhesión celular), estas moléculas son fundamentales en la segregación y distribución de las células y en la organización de la conformación del sistema nervioso y sus componentes estructurales (Gilbert).

Vesículas encefálicas. El crecimiento acelerado de la región cefálica del tubo neural durante el período somítico redonda en la formación de las tres vesículas encefálicas primitivas: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. A

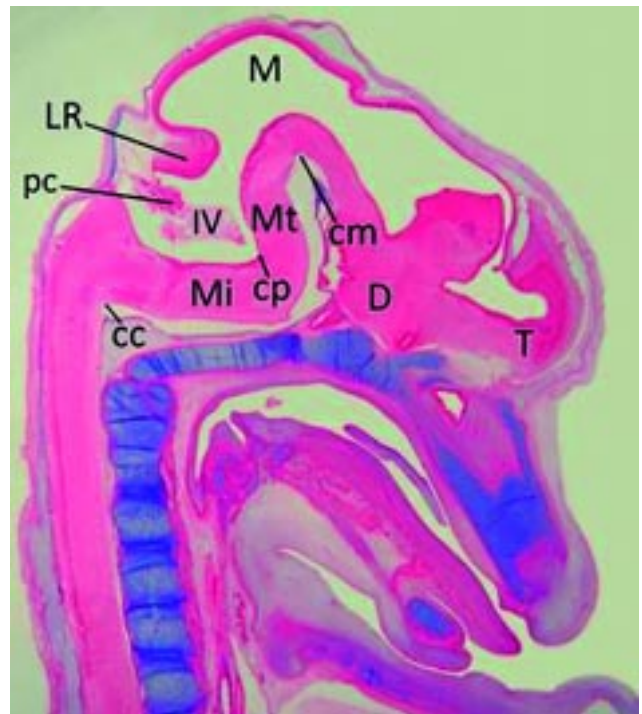


Fig. 3. Feto de caprino. Vesículas encefálicas definitivas en corte sagital apoyadas sobre el condrocraqueo cartilaginoso. Cc= curvatura cervical; IV= cuarto ventrículo; pc= plexos coroideos; Mi= mielencéfalo; cp= curvatura pontina; Mt= metencéfalo; LR= labio rómboide; M= mesencéfalo; cm= curvatura mesencefálica; D= diencéfalo; T= telencéfalo. 40 x.

inicios del período metamórfico el prosencéfalo se divide dando origen al telencéfalo y al diencefalo y el rombencéfalo también se divide y da origen al metencéfalo y al mielencéfalo; el mesencéfalo permanece sin dividirse. Es decir se constituyen las cinco vesículas encefálicas definitivas de las cuales se van a originar todos los componentes anatómicos del encéfalo durante el período metamórfico (Figs. 2, 3 y 4).

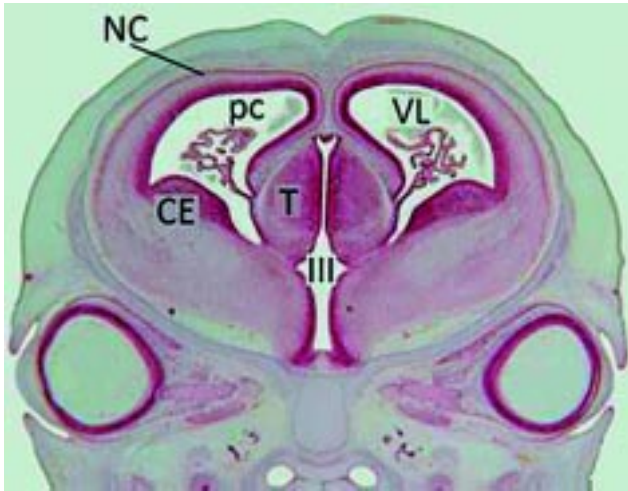


Fig. 4. Embrión metamórfico de bovino. Vesículas encefálicas en un corte frontal. NC= neocortex; CE= cuerpo estriado; pc= plexos coroideos; VL= ventrículo lateral; T= tálamo; III= tercer ventrículo. 40x.

Debido al gran tamaño que adquieren las vesículas encefálicas se deben adecuar al menor tamaño de la cabeza embrionaria, de modo que el extremo cefálico del sistema nervioso se pliega primero hacia ventral, en el sentido del eje corporal, mediante dos curvaturas, encefálica o mesencefálica y cervical. Posteriormente aparece un tercer plegamiento, ahora hacia dorsal, la curvatura pontina (Figs. 2 y 3). A inicios del período metamórfico el telencéfalo también se expande lateralmente para dar origen a las vesículas cerebrales (Figs. 2 y 4), futuros hemisferios cerebrales. De las vesículas encefálicas definitivas van a derivar todos los componentes anatómicos de encéfalo (Carlson) (Tabla I).

Histogénesis Temprana del Tubo Neural

Proliferación celular en la pared del tubo neural.

En un principio el tubo neural corresponde a un neuroepitelio de tipo prismático simple constituido por células neuroepiteliales, pero pronto debido a la activa proliferación de sus células adquiere las características de un neuroepitelio pseudoestratificado, en cuyo espesor los núcleos celulares se disponen a diferentes alturas. El lumen del tubo neural es el neurocele y por fuera está rodeado por un tejido mesenquimático. En etapas posteriores, el líquido que llena el neurocele se convierte en el

Tabla I. Derivados adultos de las vesículas encefálicas definitivas y de la región caudal del tubo neural.

Vesículas encefálicas primitivas	Vesículas encefálicas definitivas	Derivados adultos	Derivados del neurocele
Prosencéfalo	Telencéfalo	Hemisferios cerebrales: Corteza, núcleos basales, lóbulo olfatorio.	Ventrículos laterales, plexos coroideos
	Diencefalo	Tálamo, hipotálamo, epitálamo, subtálamo, Neurohipófisis, cuerpo pineal.	Tercer ventrículo, plexos coroideos
Mesencéfalo	Mesencéfalo	Mesencéfalo: colículos, tegmento, pedúnculos cerebrales.	Acueducto cerebral
Rombencéfalo	Metencéfalo	Protuberancia: puente, tegmento; Cerebelo.	Cuarto ventrículo
	Mielencefalo	Médula oblonga (Bulbo raquídeo).	Cuarto ventrículo, plexos coroideos
Región caudal del tubo neural	Médula espinal	Médula espinal.	Canal central (del epéndimo)

líquido cerebroespinal que encontramos en el sistema nervioso adulto. La pared del tubo neural presenta dos membranas limitantes: externa e interna. La membrana limitante externa (MLE) es una membrana basal que une la pared del tubo neural al mesénquima circundante. La membrana limitante interna (MLI) corresponde al conjunto de medios de unión entre las células neuroepiteliales que yacen en contacto con el neurocele. Durante el proceso proliferativo de las células neuroepiteliales, el núcleo se desplaza continuamente dentro de las células entre ambas membranas limitantes a medida que transcurre el ciclo celular, provocando cambios en la forma de las células y dándole al epitelio el característico aspecto pseudoestratificado (Fig. 1).

En la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular, las células neuroepiteliales están unidas a ambas membranas limitantes y los núcleos se ubican cerca de la MLE. A medida que avanza la mitosis el núcleo se va desplazando paulatinamente hacia la región apical de las células, que en esta etapa son de tipo bipolar. Una vez que el núcleo se encuentra cerca de la

MLI, la célula alcanza la fase M del ciclo celular (metafase). En este estado, la célula cambia su forma, su prolongación externa se desprende de la MLE, se acorta y la célula se transforma en apolar. Al momento de la metafase, las células pueden disponer la placa ecuatorial del huso mitótico de dos maneras: horizontal (paralelo a la MLI) o vertical (perpendicular a la MLI). Si la disposición es vertical, se forman dos células hijas en la telofase, ambas adosadas a la MLI que entran nuevamente en el ciclo celular. Si la disposición es horizontal, la célula hija que queda adosada a la MLI puede entrar nuevamente al ciclo celular. La otra célula hija, la que queda sobre la célula hermana, separada de la MLI, migra en dirección de la MLE y por la acción de factores inductores, tales como la proteína nestina, adquiere la propiedad de un blasto progenitor bipotencial. Estas células forman la capa intermedia o del manto del neuroepitelio. Las células bipotenciales tienen la capacidad de diferenciar dos tipos de células progenitoras, bajo la acción de una proteína neurofibrilar se diferencian a neuroblastos y por efecto de la proteína glial fibrilar ácida se diferencian a glioblastos (Gilbert) (Fig. 5).

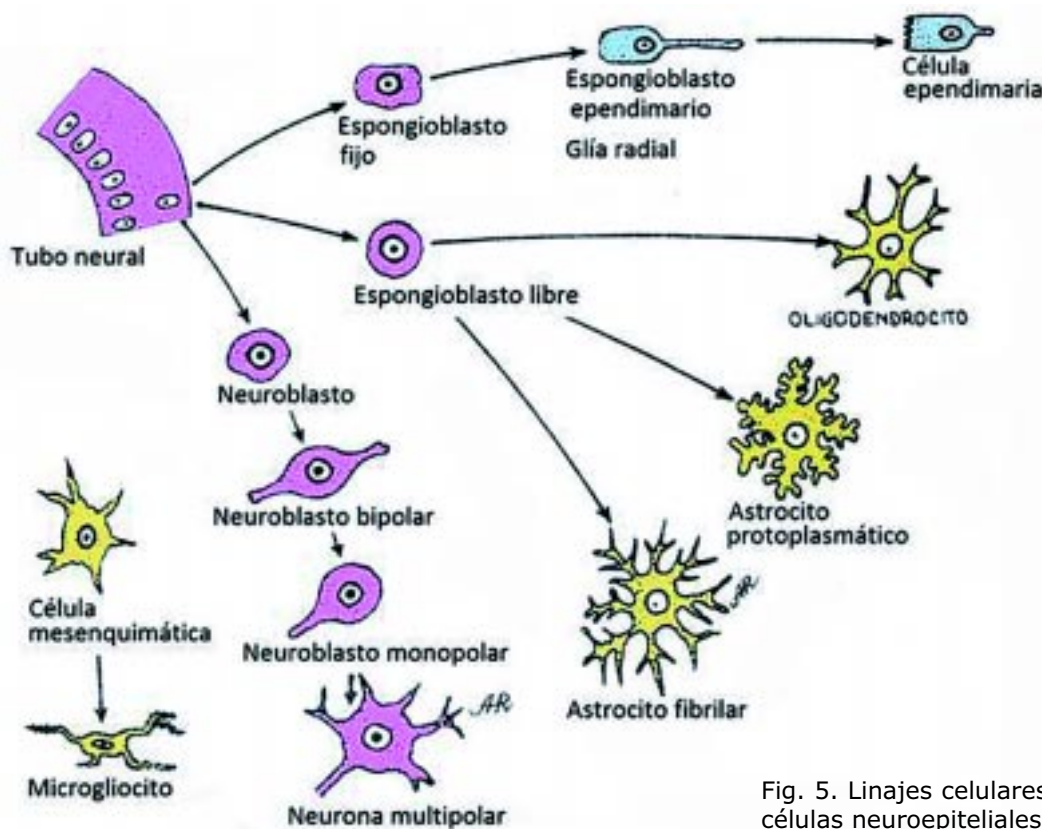


Fig. 5. Linajes celulares derivados de las células neuroepiteliales del tubo neural.

Los neuroblastos pierden su capacidad proliferativa y se diferencian a neuroblastos bipolares, los cuales presentan dos prolongaciones que contactan respectivamente con las MLI y MLE del tubo neural. Los neuroblastos retraen su prolongación interna y se convierten en neuroblastos unipolares. Estos acumulan gran cantidad de retículo endoplásmico rugoso (sustancia de Nissl o cromatofílica) y comienzan a generar múltiples prolongaciones, transformándose en neuroblastos multipolares, los que emiten prolongaciones que pronto se diferenciarán en axones y dendritas. Las primeras neuronas que aparecen son las neuronas motoras de la médula espinal. Posteriormente se desarrollará el resto de las neuronas del sistema nervioso central. Los glioblastos (que mantienen latente su capacidad de multiplicarse) dan origen a todos los tipos de células gliales del sistema nervioso central (astrocitos, oligodendrocitos y células endimarias), excepto los microgliocitos que derivan del mesoderma (Fig. 5).

La activa proliferación y reordenamiento de las células neuroepiteliales del tubo neural cambia el aspecto de su pared, de manera que durante el período metamórfico adquiere un aspecto netamente estratificado. Ahora la pared del tubo neural presenta tres capas que, de adentro hacia fuera son: 1) ventricular o endimaria, 2) intermedia o del manto y 3)

marginal. La capa ventricular reviste el neurocele; sus células están en continua multiplicación y una vez que ésta cesa la capa se transforma en el epitelio endimario. La capa intermedia, que concentra a los cuerpos de los neuroblastos y glioblastos, da origen a la sustancia gris. La capa marginal, contiene las prolongaciones de los neuroblastos y glioblastos y da origen a la sustancia blanca (Fig. 6). Estas tres capas continúan evolucionando siguiendo un patrón similar en los diferentes segmentos que constituyen la región epicordal del tubo neural (comprendido entre el extremo caudal del tubo neural y la vesícula mesencefálica). En la zona precordal del tubo neural (prosencefalo) y en el primordio del cerebelo, las tres capas continúan evolucionando pero siguiendo patrones de desarrollo diferentes al epicordal.

Diferenciación dorsoventral del tubo neural.

En la región epicordal del tubo neural, a medida que se multiplican las células neuroepiteliales en la capa endimaria, se van ubicando en la capa del manto. La continua adición de células a esta capa, genera dos engrosamientos en cada lado del tubo neural, uno dorsal y otro ventral, separados por un surco longitudinal que se forma en el plano ecuatorial a cada lado del tubo neural, el surco limitante. Los engrosamientos dorsales corresponden a las placas alares y los engrosamientos ventrales corresponden a las placas basales. En las pla-

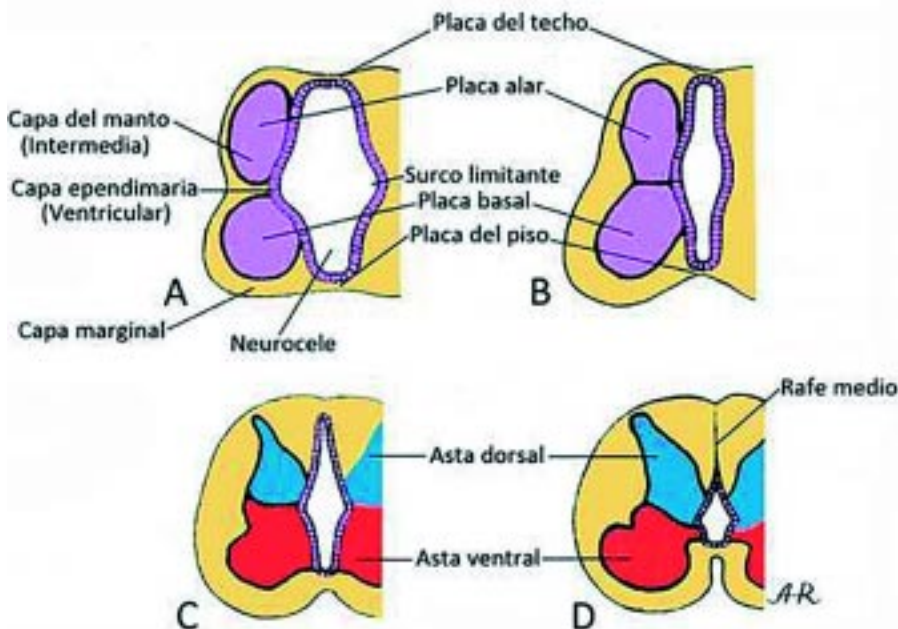


Fig. 6. Diferenciación dorsoventral del tubo neural a nivel de la futura médula espinal.

cas alares se desarrollan centros nerviosos sensitivos (futuros núcleos aferentes somáticos y viscerales). En las placas basales se forman centros nerviosos motores (futuros núcleos eferentes somáticos y viscerales). La zona dorsal en el plano medio es la placa del techo, de la cual deriva el septo medio dorsal de la médula espinal. La porción ventral en la línea media es la placa del piso que da origen a la fisura media ventral y a la comisura blanca anterior de la médula espinal (Fig. 6).

La diferenciación dorsoventral de la médula espinal está determinada por señales inductoras dorsalizantes y ventralizantes que operan a través de gradientes de concentración molecular a lo largo del eje dorsoventral del tubo neural. Este proceso se inicia tempranamente en la placa neural, con la expresión de factores de transcripción que contienen homeosecuencias representadas por Pax-3, Pax-7, Msx-1 y Msx-2, mucho antes de que se forme el tubo neural. Por otro lado, la región del epidermoblasto (ectoderma primitivo) adyacente a la región lateral de la placa neural expresa BMP-4 y BMP-7 (Bone Morphogenetic Protein). Estas moléculas activadoras, al elevar los niveles de Pax-3, Pax-7, Msx-1 y Msx-2, ejercen un efecto inductor dorsalizante sobre las células de la región lateral de la placa neural (futura región dorsal del tubo neural), lo que provocará la formación de la placa del techo y de la placa alar una vez que se produce el cierre del tubo neural. Posteriormente, la producción secundaria de BMPs por la placa del techo mantiene la expresión de Pax-3 y Pax-7 en la región dorsal e induce la diferenciación de neuronas sensitivas secundarias en la placa alar (Carlson; Gilbert).

La ventralización del tubo neural es guiada por la notocorda. La notocorda libera Shh (sonic hedgehog). Esta molécula de activación actúa sobre la línea media de la placa neural (futura región ventral del tubo neural) inhibiendo la expresión de Pax3 y Pax-7, lo que conlleva a la formación de la placa del piso y de la placa basal. Una vez constituida, la placa del piso comienza a producir Shh. El factor de transcripción Pax-6 y el Shh producido tanto por la notocorda como por la placa del piso provocan la diferenciación de las neuronas motoras en la placa basal. Además, la placa del piso, mediante la acción de moléculas específicas, puede

atraer algunos axones de neuronas comisurales de la placa alar, que cruzan de un lado a otro a nivel de dicha placa formando comisuras, así como repeler el crecimiento de otros axones (Carlson).

La médula espinal, mantiene un plan de formación derivado de la conformación básica del tubo neural. La capa ventricular, una vez que cesa su actividad proliferativa, origina el epéndimo que, además de revestir el canal central medular, reviste los ventrículos cerebrales y forma los plexos coroideos. De la capa intermedia o del manto, donde se encuentran los somas de los neuroblastos, se forma la sustancia gris. En esta zona las placas basales se transforman en las astas ventrales de la médula espinal, aquí los neuroblastos se diferencian a neuronas motoras que, a través de sus prolongaciones axónicas abandonan la médula conformando las raíces ventrales de los nervios espinales; por su parte las placas alares se transforman en las astas dorsales de la médula espinal, sus neuroblastos se diferencian en neuronas de asociación (sensitivas secundarias) (Carlson). Las raíces dorsales de los nervios espinales se originan a partir de prolongaciones axónicas originadas desde los ganglios espinales, las cuales ingresan a la médula espinal a través de las astas dorsales y hacen sinapsis con las neuronas de asociación. Finalmente, la capa marginal origina la sustancia blanca, esta zona queda conformada por prolongaciones axónicas provenientes de diferentes fuentes: desde la capa intermedia, desde los ganglios espinales y desde el encéfalo (Fig. 6). En general, la mielinización de las prolongaciones axónicas empieza a mediados del período fetal y finaliza después del nacimiento.

La médula espinal se extiende a todo lo largo de la columna vertebral durante el período embrionario y hasta el tercer mes fetal en la especie humana. Los nervios espinales atraviesan los forámenes intervertebrales en su nivel de origen. Al avanzar la edad, la columna vertebral y la duramadre crecen más rápido que la médula espinal, por lo cual el extremo terminal de la médula se desplaza hacia rostral, debido a lo cual al nacimiento su extremo caudal se encuentra a nivel de la tercera vértebra lumbar y en el adulto termina a nivel de la primera vértebra lumbar, mientras que la duramadre y el

espacio subaracnoideo se extienden hasta la segunda vértebra sacra. Hacia caudal la médula espinal se continúa con una prolongación filiforme de la piamadre denominada filum terminale que se une al periostio de la primera vértebra coccígea. Las raíces de los nervios espinales más caudales forman la cauda equina (cola de caballo).

Desarrollo del Miencéfalo y del Metencéfalo. El miencéfalo y el metencéfalo están separados en el embrión, en el sentido longitudinal, por la curvatura pontina. El miencéfalo da origen al bulbo raquídeo o médula oblonga y el metencéfalo da origen a la protuberancia y al cerebelo. Dado que el miencéfalo y el metencéfalo derivan del rombencéfalo, presentan en general un desarrollo parecido. Las paredes laterales del rombencéfalo experimentan una eversión, provocada por el ensanchamiento del neurocele para formar el cuarto ventrículo, esto provoca un cambio de posición de las placas alares y basales, de manera que ahora la placa alar se ubica en posición lateral y la placa basal en posición medial con respecto al surco limitante. La zona que incluye las placas alar y basal va a constituir posteriormente el tegmento o calota en el bulbo raquídeo y la protuberancia (Fig. 7).

A partir de la placa alar se forman cuatro grupos de núcleos sensitivos que, dispuestos en forma sucesiva de medial a lateral son: 1) aferentes viscerales generales (AVG); 2)

aferentes viscerales especiales (AVE); 3) aferentes somáticos generales (ASG) y 4) aferentes somáticos especiales (ASE). Algunos neuroblastos de la placa alar migran hacia ventral para formar núcleos suprasegmentarios, como el complejo olivar en el mielencéfalo y los núcleos pontinos en la protuberancia (Fig. 7). En la placa basal se constituyen tres grupos de núcleos motores, dispuestos en forma sucesiva de medial a lateral: 1) eferentes somáticos generales (ESG); 2) eferentes viscerales especiales (EVE) y 3) eferentes viscerales generales (EVG). Todos estos núcleos se desarrollan cerca del piso del IV ventrículo y permanecen en el adulto en sus inmediaciones, excepto los núcleos EVE que ulteriormente migran hacia ventral (Carlson) (Fig. 7).

Al separarse por dorsal las paredes laterales del rombencéfalo, la placa del techo se estira y adelgaza, proceso que se acentúa por la formación de la curvatura pontina. Al principio la placa del techo está constituida solo por células neuroepiteliales endimarias, pero más tarde cuando la piamadre se forma y contacta su superficie externa, se transforma en la tela coroidea del 4º ventrículo. Luego aparecen los recesos laterales y un surco transversal, la fisura coroidea, a través de la cual el tejido invaginado constituye los plexos coroideos del IV ventrículo. La porción de la tela coroidea ubicada entre la fisura coroidea y el cerebelo forma el velo medular inferior. A mediados del período fetal aparecen tres agujeros en la tela

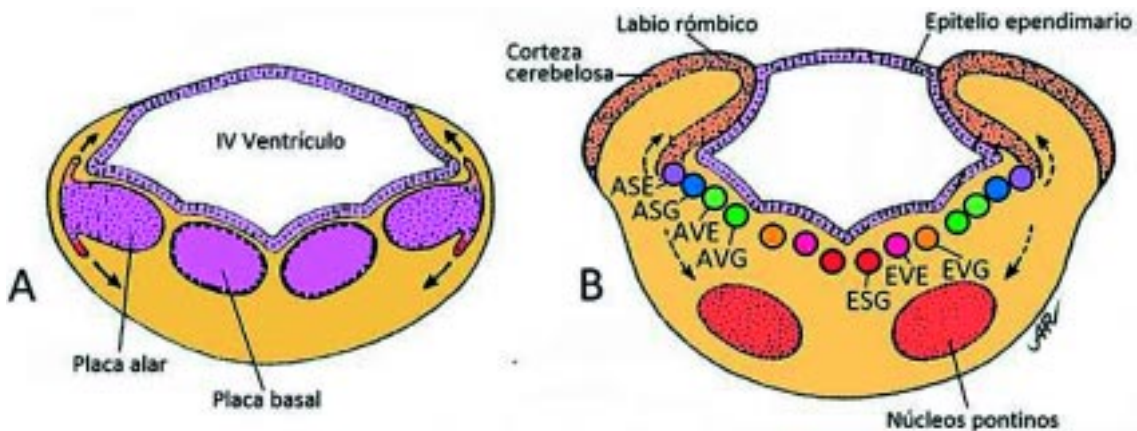


Fig. 7. Corte transversal del metencéfalo en desarrollo. Derivados de la placas alar: Centros segmentarios sensitivos AVG, AVE, ASG y ASE (núcleos de pares craneales) y centros suprasegmentarios. Derivados de la placa basal: Centros segmentarios motores ESG, EVE y EVG (núcleos de pares craneales).

coroidea que comunican el 4to ventrículo con el espacio subaracnoideo en formación: una apertura medial y dos aperturas laterales.

Desarrollo del Cerebelo. El cerebelo es un centro nervioso exclusivamente suprasegmentario. En el adulto el cerebelo se estructura internamente en base a los siguientes componentes que, dispuestos desde la superficie hacia la profundidad son: corteza, sustancia blanca subcortical y en su parte más profunda, cerca del techo del 4to ventrículo, cuatro núcleos centrales a cada lado. Los núcleos centrales son: del fastigio o del techo, globoso, emboliforme y dentado. La corteza está formada por tres capas, que de afuera hacia adentro son: molecular, de las neuronas de Purkinje y granulosa.

El cerebelo deriva de la porción dorsal de la placa alar. Esta parte de la placa alar crece hacia dorsal y forma en el metencéfalo el labio rómbico (Fig. 7). Su porción craneal crece hasta unirse con su homólogo contralateral para formar la placa del cerebelo (Evans & Hutchins). A inicios del período fetal, la placa del cerebelo presenta tres partes, un pequeño vermis en la línea media y dos esbozos de hemisferios cerebelosos, uno a cada lado. Posteriormente se forman dos surcos transversales en la placa cerebelosa, el surco posterolateral que separa el nódulo y los flóculos del lobo posterior y el surco primario que separa el lobo posterior del lobo anterior.

Histogénesis de la corteza del cerebelo. Las migraciones celulares que van a generar la configuración interna definitiva del cerebelo ocurren de manera diferente a lo que se observa en el resto del tubo neural. Al principio, la pared de la cual forma parte el labio rómbico presenta tres capas: ventricular o endimaria, del manto (recuérdese que la placa alar forma parte de esta capa) y marginal. La capa del manto en el labio rómbico está constituida por células neuroepiteliales y neuroblastos procedentes de la capa ventricular.

La primera manifestación del surgimiento de un esbozo de la corteza cerebelosa corresponde a la formación de una capa granulosa externa o capa germinal, constituida por células neuroepiteliales y neuroblastos que han migrado desde la capa del manto a la parte más

superficial de la capa marginal (Gilbert). Las células neuroepiteliales de la capa granulosa externa proliferan profusamente; de manera que la superficie dorsal del cerebelo se expande como abanico sobre la capa del manto, motivo por el cual la superficie del cerebelo se pliega y toma el aspecto foliado característico.

Debido al continuo crecimiento en espesor de la placa del cerebelo pronto aparece una zona intermedia entre la capa del manto y la capa granulosa externa. Esta zona contiene los somas de la glía radial; estas células corresponden a glioblastos bipolares que se mantienen unidos a las dos membranas limitantes del tubo neural y que sirven de apoyo a las células neuroepiteliales y neuroblastos durante su migración (Gilbert). Las prolongaciones axónicas de los neuroblastos internos, así como los que provienen de otras áreas del sistema nervioso se van a ir concentrando poco a poco en esta zona para dar origen a la sustancia blanca del cerebelo.

Una nueva proliferación y emigración de células neuroepiteliales desde la capa ventricular a la parte más profunda de la capa marginal, crea una nueva capa, la capa granulosa interna. Estas células se diferencian ulteriormente a neuronas de Purkinje y de Golgi (Evans & Hutchins) (Fig. 8).

Dos etapas caracterizan el desarrollo posterior de la capa granulosa externa. En la primera etapa, que ocurre durante el período fetal, la mayor parte de sus células neuroepiteliales se diferencian a pequeños neuroblastos (de aspecto parecido a las células pseudounipolares) y a células gliales que ahora emigran, guiados por la glía radial, hacia adentro, atravesando la zona donde se están diferenciando las células de Purkinje y se alojan en la zona de la capa granulosa interna que se ubica por debajo de las células de Purkinje. Estas células corresponden a los granos del cerebelo (Fig. 8). Una vez que cesa la migración de estas células, la capa granulosa interna se transforma en la capa granulosa de la corteza definitiva (Fig. 8). En la segunda etapa, que ocurre después del nacimiento, las escasas células que no emigraron desde la capa granulosa externa, se diferencian a neuronas en cesta y estrelladas y a gliocitos, de manera que esta capa pierde su aspecto

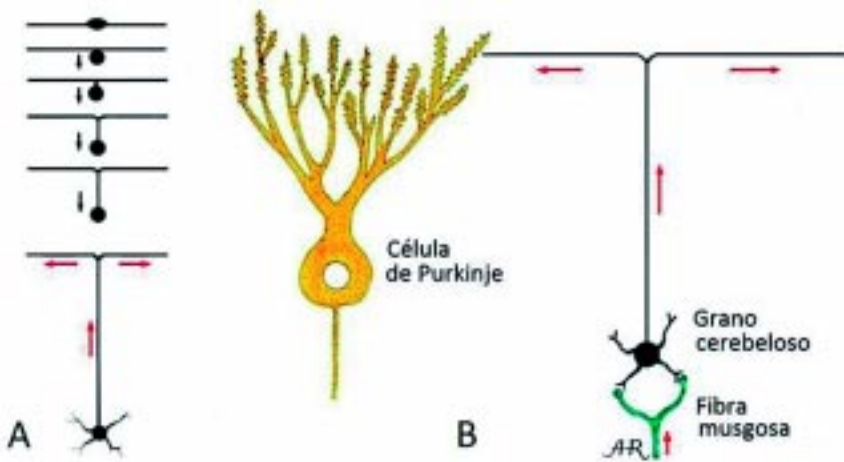


Fig. 8. Desarrollo de la corteza cerebelosa. A, manera como los neuroblastos de la capa granulosa externa modifican su forma para migrar hacia la profundidad del cerebelo guiados por la glía radial; B, relaciones sinápticas definitivas entre las células de Purkinje, los granos del cerebelo y las fibras musgosas. Las flechas rojas indican la dirección de los impulsos nerviosos aferentes.

granuloso y se transforma en la capa molecular de la corteza definitiva.

Concomitante con la diferenciación de la corteza cerebelosa, las células remanentes de la capa del manto se multiplican en la zona más profunda de la placa del cerebelo, para formar los núcleos centrales del cerebelo.

Desarrollo del Mesencéfalo. La notocorda y el surco limitante se extienden hasta el mesencéfalo. La placa alar da origen a un núcleo ASG, el núcleo mesencefálico del trigémino. La placa basal da origen a dos núcleos ESG: somatomotor del III par u oculomotor y troclear o del IV par y un núcleo EVG, el núcleo visceromotor del III par. La zona ventral de la capa marginal, se expande y da origen a los pedúnculos cerebrales, donde posteriormente se van a desarrollar las grandes vías motoras provenientes de la corteza cerebral.

Neuroblastos provenientes de la placa alar migran hacia dorsal y ventral para formar centros nerviosos suprasegmentarios: hacia dorsal forman el tectum, constituido por los colículos anteriores (centros superiores visuales) y los colículos posteriores (centros superiores auditivos) y hacia ventral dan origen al núcleo rojo y a la sustancia negra (centros superiores que participan en circuitos motores). En el istmo o límite entre el mesencéfalo y el metencéfalo se encuentra el centro organizador del tronco encefálico donde se expresan proteínas inductoras como el Wnt1, En (engrailed), Fgf8, que actuarían en la diferenciación del tectum y del cerebelo.

Desarrollo del Diencefalo. Tempranamente en el desarrollo, en la zona más caudal del prosencéfalo, que posteriormente se diferencia en el diencefalo, surgen bilateralmente las evaginaciones ópticas; el extremo distal (copa óptica) de esta estructura da origen a la retina del bulbo ocular y su segmento proximal o tallo óptico se diferencia en el nervio óptico (Fig. 2).

En el diencefalo la placa alar forma las paredes laterales del tercer ventrículo. El surco hipotalámico divide la placa alar en una mitad dorsal a partir de la cual se forma el tálamo (Fig. 4) y una mitad ventral que da origen al hipotálamo (Evans & Hutchins). Debido a una acelerada proliferación celular el tálamo sobresale en la cavidad ventricular. En algunos casos esta expansión es muy grande lo que hace que los tálamos de ambos lados se unan en la línea media formando la masa intermedia o conexión intertalámica. La placa del techo da origen al cuerpo pineal o epífisis y en las zonas en que se adelgaza y queda solamente constituido por la capa ependimaria forma la tela coroidea y los plexos coroideos del tercer ventrículo. Posteriormente se forma en la parte dorsal del tálamo un surco epitalámico que separa el tálamo del epitálamo. Referente al desarrollo del sector más ventral del prosencéfalo se postula que en esta vesícula encefálica solamente se forman las placas alar y del techo de manera que todos los centros nerviosos superiores que aparecen en el prosencéfalo derivarían fundamentalmente de la placa alar. Sin embargo, existen evidencias que indicarían que la placa del piso contribuiría a formar el piso del hipotálamo y la neurohipófisis, a la cual se une un esbozo deri-

vado del techo del estomodeo llamado bolsa de Rathke para constituir la glándula hipófisis.

Desarrollo del Telencéfalo. En el adulto el telencéfalo corresponde a los hemisferios cerebrales. Cada hemisferio está constituido por la corteza cerebral, la sustancia blanca hemisférica, los núcleos de la base (cuyo componente más destacado es el cuerpo estriado) ubicados en la región ventral y una cavidad llamada ventrículo lateral (Fig. 4).

Las vesículas cerebrales aparecen a inicios del período metamórfico como evaginaciones laterales del prosencéfalo a ambos lados de la lámina terminal (Fig. 2). La cavidad de cada vesícula cerebral, el ventrículo lateral, está ampliamente comunicada con el tercer ventrículo mediante el foramen interventricular (de Monro). Cada vesícula crece rápidamente hacia anterior para formar los bulbos olfatorios y alrededor del diencéfalo en sentido dorsal, lateral y posterior, alcanzando su desarrollo máximo en los mamíferos superiores. A mediados del período fetal ya se pueden reconocer los esbozos de los principales lobos cerebrales en los mamíferos superiores. A fines del período fetal la continua expansión del palio (futura corteza cerebral) provoca la aparición de los primeros giros y surcos en los fetos de mamíferos superiores. Debido a un crecimiento menor de la pared lateral de los hemisferios en el feto humano se produce una depresión donde se forma el lobo de la ínsula, el cual comienza a ser cubierto por el mayor crecimiento de los lobos adyacentes, de tal manera que al nacimiento está ya totalmente oculto.

A inicios del período fetal la pared basal o ventral de las vesículas cerebrales comienza a crecer y sobresalir en el ventrículo lateral para formar el cuerpo estriado (Fig. 4). El cuerpo estriado crece y se divide en dos partes por la aparición de un conjunto grande de fibras nerviosas que conectan la corteza cerebral con centros nerviosos inferiores en desarrollo, la cápsula interna. La porción dorsomedial del cuerpo estriado da origen al núcleo caudado y la porción ventrolateral se transforma en el núcleo lentiforme

La expansión de las vesículas encefálicas hacia dorsal forma un espacio entre ambas ve-

sículas, la fisura interhemisférica, en cuya parte más profunda se encuentra una zona en que se unen el telencéfalo con el diencéfalo. En esta zona se forma la fisura coroidea; aquí la pared solo está constituida por el epitelio endodermico, el cual se invagina acompañado por la piamadre para formar los plexos coroideos del ventrículo lateral (Fig. 4).

Comisuras cerebrales. En el adulto las comisuras cerebrales son zonas bien definidas de sustancia blanca constituidas por fibras comisurales que conectan áreas homólogas de ambos lados del sistema nervioso. La mayor parte de las comisuras del prosencéfalo derivan de la lámina terminal. La lámina terminal se continúa hacia arriba con la placa del techo del prosencéfalo y hacia abajo con su zona del piso, más gruesa. Después de la aparición de las vesículas encefálicas la lámina terminal se engruesa y se transforma en la placa comisural. En la placa comisural se forman de rostral a caudal: el quiasma óptico, la comisura anterior, el cuerpo caloso, el septum lucidum y la comisura hipocampal o fornix (Carlson).

Desarrollo del palio. El palio telencefálico presenta tres zonas con un origen filogenético diferente: el arquipalio (arquicorteza), ubicado en el fondo de la cisura interhemisférica, el paleopalio (paleocorteza), situado hacia lateral, por fuera del cuerpo estriado y el neopalio (neocorteza), que abarca la mayor parte del palio (Fig. 4). En los fetos de mamíferos superiores el arquipalio y el paleopalio, a medida que crece el hemisferio cerebral hacia atrás, hacia abajo y adelante para formar el lobo temporal, se desplaza hasta este último lobo, asociado a la fisura coroidea. El paleopalio se conecta hacia adelante con el tracto y bulbo olfatorios, este último adquiere un gran desarrollo en la mayor parte de los vertebrados, debido a que las pautas de conducta de muchas especies representantes de este grupo son mediadas grandemente por las aferencias olfatorias (animales macrosmáticos).

Histogénesis de la corteza cerebral. Debido a la mayor complejidad estructural del telencéfalo el patrón de desarrollo de su pared difiere del observado en resto del tubo neural. En el inicio de la histogénesis del palio, su pared está constituida por dos zonas, una zona

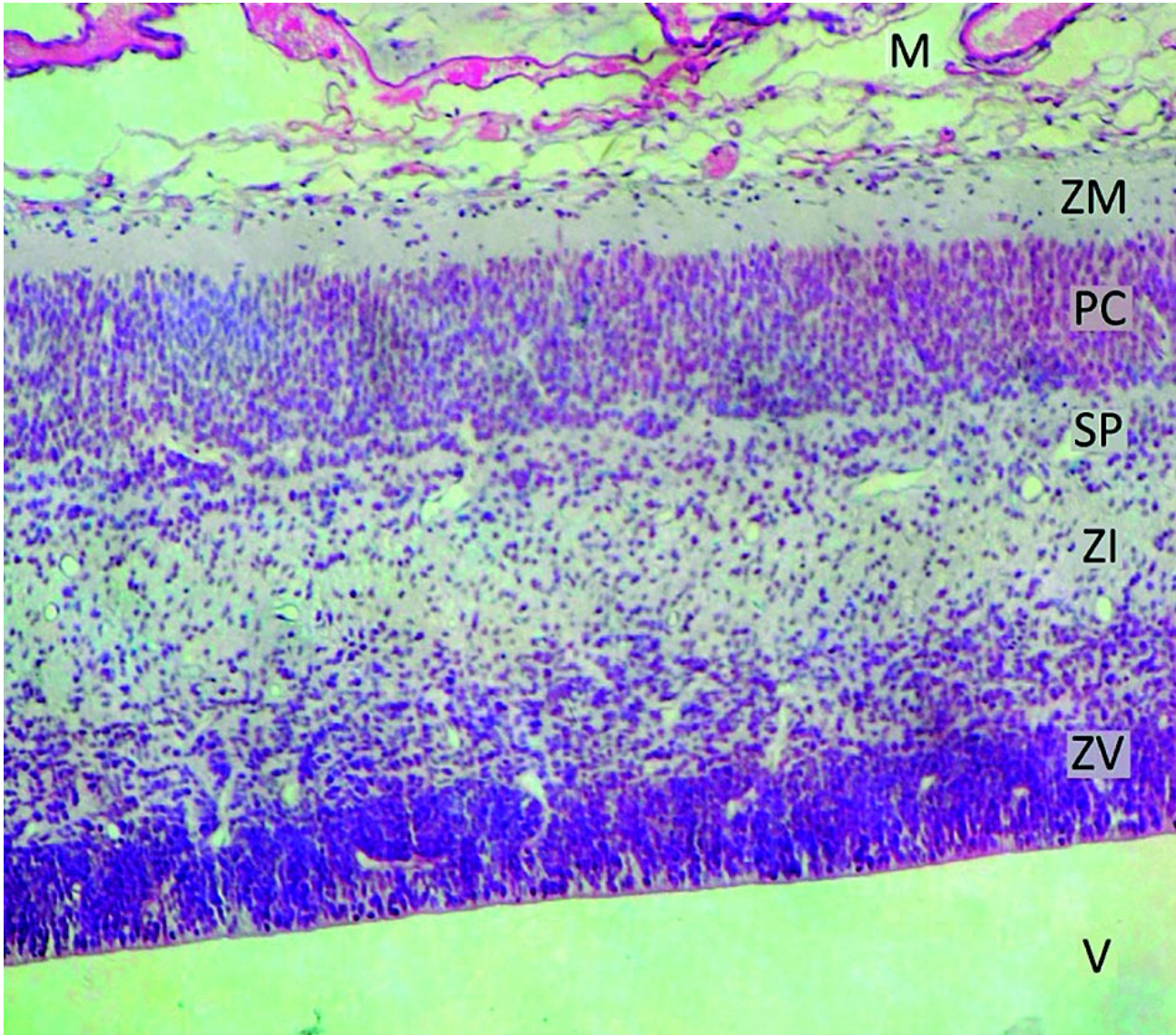


Fig. 9. Corte transversal de la neocorteza en feto de bovino. Etapa de placa cortical (PC). M= mesénquima; ZM= zona marginal; SP= subplaca; ZI= zona intermedia; ZV= zona ventricular; V= ventrículo. 100x.

profunda en contacto con el neurocele, rica en somas celulares, la capa ventricular o endimaria, donde proliferan las células neuroepiteliales y una zona superficial con escaso número de somas celulares. Atravesando todo el espesor de la pared se encuentra la glía radial (Rakic, 1972). En el caso del desarrollo del neopallio se pueden reconocer tres etapas: preplaca, placa cortical y adulta (Walsh & Reid, 1995; Gleeson & Walsh, 2000) (Fig. 10).

1) Etapa de preplaca. A fines del período metamórfico, las células neuroepiteliales que de-

jan de multiplicarse en la capa ventricular (neuroblastos) experimentan una primera migración hacia la zona superficial, donde estas células, junto con sus prolongaciones, forman una capa de naturaleza plexiforme, la preplaca (Marín-Padilla, 1978). En consecuencia, al inicio de esta etapa la pared dorsal del telencéfalo va a estar constituida por tres capas: ventricular, donde siguen proliferando los neuroblastos; intermedia poco notoria en un principio (donde se localiza el soma de la glía radial), va creciendo por el aumento del espesor de la pared de la neocorteza y preplaca.

2) Etapa de placa cortical. Esta etapa está marcada por la activa proliferación de células neuroepiteliales en la zona ventricular y la migración continua de neuroblastos guiados por las fibras de la glía radial, ubicadas en la zona intermedia. Los neuroblastos penetran en la zona central de la preplaca, formando en esta parte de la preplaca una nueva capa, la placa cortical. Los restos de la subplaca, es decir su parte más interna y su parte más externa, son ahora dos nuevas zonas de la neocorteza, la subplaca (Marin-Padilla) y la zona marginal, respectivamente. Las sucesivas migraciones de neuroblastos que penetran en la placa cortical van incrementando su espesor al depositarse siempre en las proximidades de la zona marginal, por encima de los estratos de neuroblastos precedentes (Angevine & Sidman, 1961). La etapa de placa cortical abarca aproximadamente la primera mitad del período fetal. Durante este período se reconocen cinco capas en el neuroepitelio, que adentro hacia fuera son: ventricular, intermedia, subplaca, placa cortical y zona marginal (Gleeson, & Walsh) (Figs. 9 y 10).

3) Etapa adulta. En la segunda mitad del período fetal se va conformando paulatinamente la organización estratificada definitiva de la neocorteza cerebral compuesta por seis capas. La zona marginal se diferencia en la capa 1 o molecular (donde los neuroblastos primitivos dan origen a las células de Retzius-Cajal). La primera migración de neuroblastos que dió ori-

gen a la placa cortical, más la subplaca, constituyen la capa 6 o de las células fusiformes. A continuación, la segunda migración de neuroblastos que entran a la placa cortical y se depositan sobre la capa 6, forman la capa 5. De esta manera, las sucesivas migraciones posteriores de neuroblastos van a constituir la capa 4, la capa 3 y finalmente la capa 2 (Walsh & Reid; Gleeson & Walsh) (Fig. 10). La diferenciación de la neocorteza finaliza aproximadamente a los dos años de edad en el hombre cuando termina la mielinización de sus fibras nerviosas.

Mielinización de las fibras nerviosas. La mielinización de las fibras nerviosas es un proceso que se inicia tardíamente en el período fetal y termina después del nacimiento. En este proceso, los glioblastos que acompañan a la prolongación axónica de los neuroblastos se van enrollando poco a poco alrededor del axón. A medida que ocurre este movimiento el citoplasma de la zona del glioblasto que se está enrollando es empujado hacia el centro del glioblasto, quedando en la zona de enrollamiento solo la membrana celular, constituyéndose así la vaina de mielina. El punto de inicio del enrollamiento recibe el nombre de mesaxon interno y la zona de término es el mesaxon externo (Gilbert).

Placodas. Las placodas son engrosamientos del ectoderma cefálico que se forman por inducción de las vesículas encefálicas del sistema nervioso. Normalmente, el destino de las

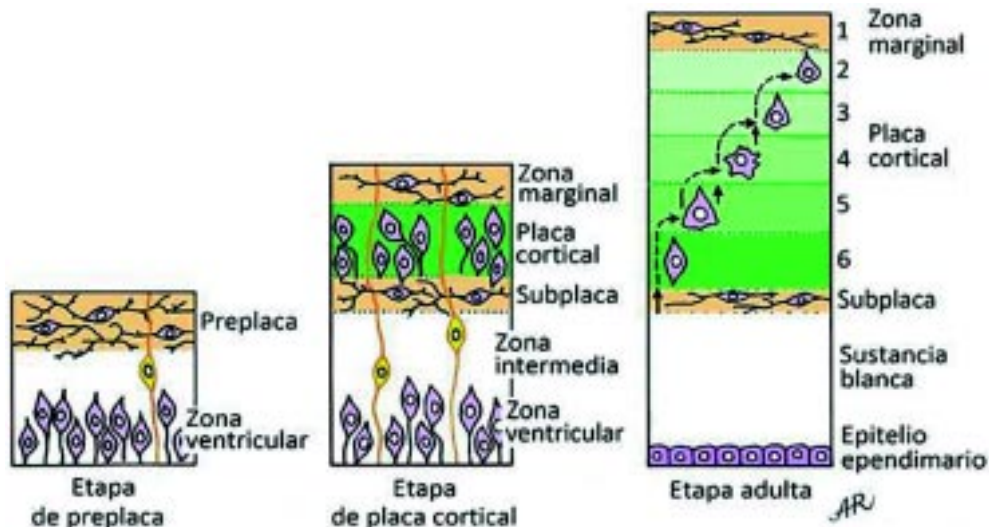


Fig. 10. Etapas en el desarrollo de la neocorteza en mamíferos (Modificado de Gleeson & Walsh, 2000).

placodas es invaginarse en el mesénquima circundante. Algunas placodas pasan a formar parte de los órganos de los sentidos y otras placodas van a contribuir a formar los ganglios sensitivos de la cabeza. Durante el período embrionario se constituyen las siguientes placodas: nasal u olfatoria (asociada al telencéfalo), óptica e hipofisiaria (asociadas al diencefalo), trigeminal, ótica y 4 placodas epibranchiales (asociadas al rombencéfalo) (Streit, 2007).

La potencialidad de las células de las placodas es muy variada: algunas diferencian neuroepitelios, como es el caso de la placoda olfatoria, que origina la mucosa olfatoria y la placoda ótica, que da origen al laberinto membranoso; la placoda óptica o cristaliniaria, que diferencia células que posteriormente se hacen transparentes y forman el lente del ojo; otras placodas participan en la formación de ganglios sensitivos de la cabeza, como es el caso de la placoda trigeminal, que forman el ganglio trigeminal; las placodas epibranchiales, que forman el ganglio geniculado del nervio facial y los ganglios superior e inferior de los nervios glosofaríngeo y vago y la placoda ótica que da origen a los ganglios vestibulares y coclear; por último, la placoda hipofisiaria (Whitlock, 2008), que se invagina en el techo del estomodeo para dar origen a la bolsa de Rathke, la cual a su vez evoluciona como la parte anterior de la glándula hipófisis.

Formación del Sistema Nervioso Periférico.

Se considera como sistema nervioso periférico el conjunto de estructuras nerviosas situadas por fuera de la membrana basal del tubo neural. El sistema nervioso periférico en el adulto está constituido por los nervios, los ganglios, los plexos nerviosos y las terminaciones nerviosas. Los nervios en general contienen fibras nerviosas mielínicas y amielínicas, sensitivas y motoras (somatomotoras y visceromotoras). Los ganglios nerviosos son de dos tipos: sensitivos y visceromotores o neurovegetativos y las terminaciones nerviosas pueden ser receptoras o efectoras.

Las estructuras embrionarias que dan origen a los diferentes componentes del sistema nervioso periférico son las crestas neurales, el tubo neural y las placodas. Las crestas

neurales tienen un rol protagónico en el desarrollo embrionario (Evans & Hutchins). No solamente contribuyen a formar el sistema nervioso periférico sino que sus células participan en la formación de la cara, el cuello, los órganos de los sentidos, las meninges, los dientes, los melanocitos, la médula suprarrenal, entre otras.

Con respecto al desarrollo del sistema nervioso periférico existen diferencias sustanciales entre el territorio cefálico y el territorio raquídeo. En el territorio cefálico participan en su constitución el tubo neural, las crestas neurales y las placodas; en cambio en el territorio raquídeo participan fundamentalmente solo las crestas neurales y el tubo neural.

La mayor parte del territorio cefálico (incluyendo parte del cuello) es inervado por los 12 pares de nervios craneales. Dependiendo de su función, las fibras nerviosas que conforman estos nervios tienen diferentes orígenes embriológicos:

1.- En la formación de las fibras sensitivas de primer orden de los pares craneales mixtos y los ganglios sensitivos respectivos participan las placodas, junto con las células de las crestas neurales (Evans & Hutchins; Streit). Es el caso de: a) el ganglio trigeminal y las fibras sensitivas de los ramos oftálmico, maxilar y mandibular del nervio trigémino; b) el ganglio geniculado y las fibras sensitivas del facial; c) los ganglios superior e inferior y las fibras sensitivas del nervio glosofaríngeo y por último d) los ganglios superior e inferior y las fibras sensitivas del nervio vago. Una situación similar ocurre en el caso de los ganglios vestibulares y coclear y las fibras sensoriales del nervio vestibulococlear que derivan de la placoda ótica y las neuronas olfatorias y el nervio olfatorio que se originan de la placoda nasal. Se exceptúan las fibras sensoriales que conforman el nervio óptico que se originan en la retina (derivado diencefálico).

2.- Las fibras somatomotoras, branquiomotoras y visceromotoras preganglionares de los pares de nervios craneales motores o mixtos derivan de la placa basal de las diferentes rombómeras (Müller & O'Rahilly, 2003) que conforman el rombencéfalo. Por ejemplo, las fibras branquiomotoras del nervio facial derivan de la rombómera N° 4. Se exceptúan las fibras mo-

toras del nervio oculomotor que se originan en el mesencéfalo.

3.- Las fibras nerviosas visceromotoras postganglionares y los ganglios parasimpáticos de los pares de nervios craneales mixtos derivan de las células de las crestas neurales. Ej. El ganglio ótico y las fibras parasimpáticas postganglionares del nervio glossofaríngeo que inervan la glándula parótida derivan de las células de las crestas neurales.

En el territorio raquídeo las fibras sensitivas que conforman las raíces posteriores de los nervios espinales y los ganglios espinales derivan de las células de las crestas neurales. Las fibras somatomotoras y visceromotoras simpáticas preganglionares y parasimpáticas preganglionares lumbosacras derivan del tubo neural. De manera similar a lo que ocurre en el territorio cefálico, las fibras visceromotoras simpáticas y parasimpáticas postganglionares derivan de las células de las crestas neurales.

RODRIGUEZ, A. R.; DOMINGUEZ, S. CANTIN, M. & ROJAS, M. Nervous system embryology. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 2(1):385-400, 2015.

SUMMARY: This study briefly reviews the main events and processes that lead to the formation of the nervous system in mammals. At the end of gastrulation, they begin a series of fundamental morphogenetic processes with the formation of the neural plate (start of neurulation) culminating in the attainment of a normal nervous system. Embryological ectodermal primordia involved in the formation of the nervous system are the neuroectoblast, the neural crest cells and placodes that will evolve based on inductive phenomena, mainly from the notochord, prechordal plate and ectoderm. During the embryonic period consolidates the final development plan of the nervous system: 1) it comes complete neural tube formation when closing the rostral and caudal neuropores, 2) the different placodes invaginate to help form the organs of senses and sensory ganglia of the head, 3) the neural crest cells migrate to give rise to sensory and autonomic constituents of the peripheral nervous system and 4) developing brain vesicles, which will derive all the constituents of the brain. In the fetal period nervous system increases its mass and ultimately strengthens their functional organization.

KEY WORDS: Nervous system; Embryology; Development; Neuroembryology.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Angevine, J. B. Jr. & Sidman, R. L. Autoradiographic study of the cell migration during histogenesis of the cerebral cortex in the mouse. *Nature*, 192:766-8, 1961.
- Carlson, B. *Embriología Humana y Biología del Desarrollo*. 2da ed. Madrid, Elsevier, 2005.
- Evans, O. B. & Hutchins, J. B. *Development of the nervous system* In: Fundamental Neuroscience. Haines D. E. (ed.). New York, Churchill Livingstone, 1997.
- Gilbert, S. F. *Biología del Desarrollo*. 7ª ed. Buenos Aires, Médica Panamericana, 2005.
- Gleeson, J. G. & Walsh, C. A. Neuronal migration disorders: from genetic diseases to developmental mechanisms. *Trends Neurosci.*, 23:352-9, 2000.
- Marin-Padilla, M. Dual origin of the mammalian neocortex and evolution of the cortical plate. *Anat. Embryol.*, 152:109-20, 1978.
- Mason, I. Initiation to end point: the multiple roles of fibroblast growth factors in neural development. *Nat. Rev. Neurosci.*, 8:583-96, 2007.
- Müller, F. & O'Rahilly, R. Segmentation in staged human embryos: the occipitocervical region revisited. *J. Anat.*, 203:297-315, 2003.
- O'Rahilly, R. & Müller, F. *Human Embryology & Teratology*. 3rd ed. New York, Wiley-Liss, 2001.
- Rakic, P. Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex. *J. Comp. Neurol.*, 145:61-83, 1972.
- Streit, A. The preplacodal region: an ectodermal domain with multipotential progenitors that contribute to sense organs and cranial sensory ganglia. *Int. J. Dev. Biol.*, 51:447-61, 2007.
- Walsh, C. & Reid, C. Cell lineage and patterns of migration in the cerebral cortex. *Ciba Found. Symp.*, 193:21-40, 1995.

Whitlock, K. E. Developing a sense of scents: Plasticity in olfactory placode formation. *Brain Res. Bull.*, 75:340-7, 2008.

Dirección para Correspondencia:
Dra. Mariana Rojas R.
Laboratorio de Embriología Comparada
Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo
Facultad de Medicina, ICBM
Universidad de Chile
CHILE

Email: dramrojas@hotmail.com

Recibido : 12-02-2015

Aceptado: 10-03-2015