

Claves del desarrollo del cerebro posterior

El rombencéfalo constituye la región cerebral más conservada a lo largo de la evolución

ADRIA VOLTES, JAVIER TERRIENTE Y CRISTINA PUJADES

En los vertebrados, el cerebro se divide en tres vesículas: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. Este último da lugar a regiones adultas anatómicamente distintas, a saber, el cerebelo, el puente y la médula oblonga. Sus funciones incluyen el control de procesos fisiológicos básicos, entre otros, la respiración, el ritmo cardíaco, la circulación sanguínea o la coordinación motora. El cerebelo tiene un período de desarrollo muy largo: desde el principio de la embriogénesis hasta los primeros años postnatales. Este proceso prolongado lo hace vulnerable a un gran espectro de trastornos del desarrollo.

Aunque todavía falta información sobre las malformaciones del rombencéfalo, entre otros motivos, debido a que las técnicas de imagen diagnóstica actuales no permiten una categorización clara de estas

alteraciones, los avances en neuroimagen, la optimización de técnicas moleculares y el estudio del desarrollo neural en organismos modelo van a permitir desvelar novedosos aspectos sobre las patologías que se originan en el rombencéfalo durante la vida fetal. Estos estudios contribuyen asimismo a incrementar nuestra comprensión sobre la evolución del programa genético que sustenta las características anatómicas y fisiológicas del sistema nervioso de los vertebrados.

El desarrollo embrionario del rombencéfalo y sus anomalías

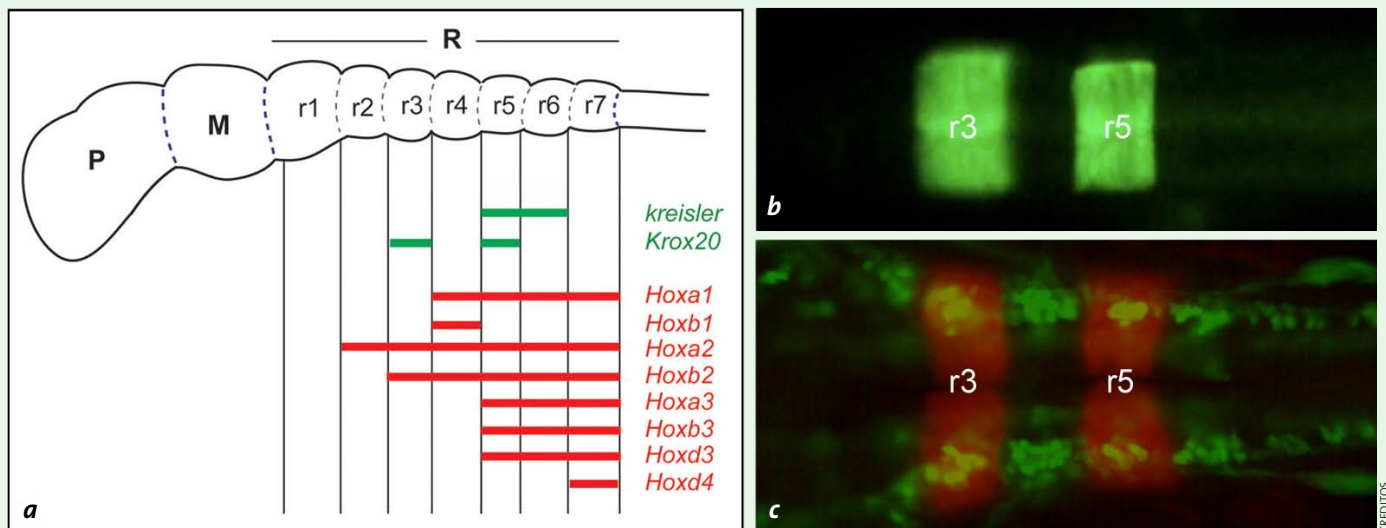
Durante el desarrollo embrionario, el sistema nervioso central toma forma de un epitelio tubular, el tubo neural, el cual a su vez se divide en las tres vesículas cerebrales y la médula espinal. Muy

temprano, durante la embriogénesis, el rombencéfalo se subdivide de forma transitoria en siete segmentos o metámeros: los rombómeros. La identidad de cada rombómero viene determinada por un código combinatorio de genes, como si fueran coordenadas cartesianas. Entre las familias de genes implicadas en conferir identidad encontramos la familia *Hox* (que informa a las células de su posición a lo largo del eje anteroposterior) o genes de segmentación (*kreisler* o *Krox20*), implicados en especificar varios segmentos.

Según las distintas combinaciones génicas se adscribe a cada rombómero un programa genético específico, el cual se conoce como identidad molecular. El hecho de que la segmentación del rombencéfalo dependa de un programa genético durante el desarrollo embrionario explica la etiología de determinadas malformaciones congénitas. Un ejemplo lo encontramos en el síndrome Bosley-Salih-Alorainy (SBSA), cuyos síntomas consisten en deficiencias visuales y auditivas, debilidad facial, hipoventilación y retraso mental. A partir de estudios de

DESARROLLO EMBRIONARIO

El cerebro de los vertebrados se divide en tres vesículas: prosencéfalo (P), mesencéfalo (M) y rombencéfalo. Este último se divide en siete rombómeros (r). La identidad de cada rombómero viene determinada por una combinación génica, como señala el gráfico (A). En (B) aparece la expresión del gen *krox20* (verde) en el rombencéfalo de embriones de pez cebra. En (C) se observa la expresión del gen *krox20* (rojo) y el marcaje neuronal (verde) en un pez cebra.



genética humana en varias familias se ha descubierto que las mutaciones en el gen *Hoxa1* provocaban anomalías en la segmentación del rombencéfalo, las cuales originaban el SBSA.

La identidad de cada rombómero perfila el patrón de neurogénesis y gliogénesis posterior. Las distintas poblaciones de células neuronales y gliales presentan un tamaño y una distribución espacial determinados que se reitera en cada uno de ellos. En la región entre dos rombómeros se hallan las células de la frontera, una población de células distinta, con una morfología y expresión génica diferente. Sus funciones incluyen la restricción del movimiento celular entre diversos rombómeros y el control de la correcta distribución espacial de las poblaciones celulares adyacentes a partir de proteínas difusibles. Según hemos constatado y publicado en la revista *EMBO Journal*, justo en esta zona se encuentran cables de actomiosina que actúan como barreras mecánicas para evitar que las células de los distintos rombómeros se mezclen.

La región cerebral más antigua

Mediante análisis filogenéticos moleculares se ha determinado que los cefalocordados, representados por el anfioxo, constituyen el grupo animal más cercano a los vertebrados. El sistema nervioso de los anfioxos consta de un tubo celular que carece de subdivisiones entre prosencéfalo,

mesencéfalo y rombencéfalo. Sin embargo, existen poblaciones neuronales y algunos marcadores moleculares que sí presentan patrones de expresión comparables a los de vertebrados. Dichos marcadores, de nuevo los genes *Hox* y *Krox20*, indican que existe una región neural similar al rombencéfalo de los vertebrados. No obstante, estos genes no presentan un patrón de expresión en bandas como el que encontramos en los rombómeros, lo que sugiere que a pesar de compartir un antecesor común con vertebrados, el desarrollo de segmentos o rombómeros es un evento más tardío a lo largo de la evolución.

Los agnatos, o peces sin mandíbula (lampreas), son los primeros vertebrados donde se observan rombómeros que expresan genes de forma segmentada. Sin embargo, entre agnatos y gnatóstomos (vertebrados mandibulados) existen diferencias en el desarrollo rombencefálico. En los gnatóstomos, la generación de las neuronas de los núcleos motores de los nervios craneales reitera el patrón segmentado de los rombómeros, mientras que los núcleos motores de los agnatos no se corresponden con las fronteras romboméricas. Esto indica que durante el desarrollo del rombencéfalo existen dos programas genéticos paralelos: uno implicado en la segmentación del tejido y un segundo involucrado en la especificación de las neuronas de los núcleos motores. En vertebrados mandibulados, estos dos

programas convergen de forma que la especificación de motoneuronas se integra con la segmentación del tubo neural.

En resumen, el rombencéfalo constituye la parte del cerebro más conservada a lo largo de la evolución, probablemente debido a sus importantes funciones fisiológicas. Mediante el estudio del desarrollo de esta región cerebral en organismos modelo podremos inferir su función en humanos, así como entender el origen de aquellas patologías cuya base se encuentra en el desarrollo embrionario.

Adria Voltes, Javier Terriente y Cristina Pujades
Dpto. de ciencias experimentales y de la salud
Universidad Pompeu Fabra
Barcelona

Para saber más

Model organisms inform the search for the genes and developmental pathology underlying malformations of the human hindbrain. K. A. Aldinger et alii en *Seminars in Pediatric Neurology*, vol. 16, págs. 155-163, 2009.

Boundary formation and maintenance in tissue development. C. Dahmann, A. C. Oates y M. Brand en *Nature Review Genetics*, vol. 12, págs. 43-55, 2011.

An ancient mechanism of hindbrain patterning has been conserved in vertebrate evolution. E. Jiménez Guri y C. Pujades en *Evolution & Development*, vol. 13, n.º 1, págs. 38-46, 2011.

Cell segregation in the rhombomeric boundaries relies in physical mechanisms based in an actomyosin cable. S. Calzolari, J. Terriente y C. Pujades en *EMBO Journal*, vol. 33, n.º 7, págs. 686-701, 2014.