

# EL CEREBELO

## De Cajal a la señalización molecular

Escribe

**Marta Jones**



*Doctora en Medicina  
Jefe de Sala de Neuropatología.  
Servicio de Patología del Hospital de Niños  
"Superiora Sor María Ludovica" de La Plata.  
E-mail: marcelinjones@hotmail.com*

### Introducción

**De a poco se entiende lo que las neuronas entretejen**

El cerebelo es un órgano filogenéticamente arcaico cuya existencia se remonta a la época en

que hacen su aparición los vertebrados. Su corteza trilaminar, semejante en todos ellos, ha permanecido casi invariable a lo largo de la escala zoológica creciendo, desde los peces hasta los mamíferos, a través de un mismo plan primitivo de celularidad y conectividad <sup>(1,2)</sup>. La historia de los aportes a su desarrollo y estructura tiene su punto clave recién a principios del siglo XX, cuando Santiago Ramón y Cajal describe, otorga nombres y dibuja exhaustivamente todos sus componentes refrendado por la en-

tonces innovadora técnica del cromato argéntico de Golgi modificado por el mismo Cajal <sup>(3,4)</sup>. A partir de esos años se pone en marcha una verdadera revolución en los conceptos sobre las células del sistema nervioso, se enuncia la teoría neuronal y se sientan las bases anatómicas para una descripción más exacta de la fisio-

logía cerebral <sup>(5)</sup>. Las contribuciones posteriores, como veremos más adelante, han sido numerosas <sup>(6-11)</sup>.

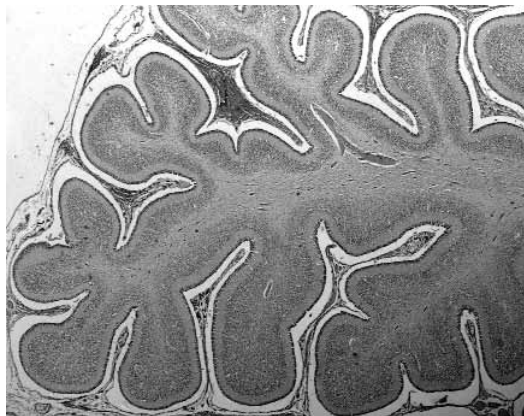
Cabalgando sobre el desarrollo tecnológico de las últimas décadas ha resurgido actualmente el interés por el estudio de este órgano.

Su histoarquitectura, así como su histogénesis pausada, permiten abordarlo mucho más fácilmente de lo que podría ocurrir con el resto de las estructuras intracraneales, especialmente el cerebro <sup>(12,13)</sup>. Un órgano concebido estructuralmente como geométrico y funcionalmente como matemático, muestra que el origen de cada componente cortical puede ser seguido en tiempo y espacio a través de su migración hasta el sitio final de sinaptogénesis <sup>(2,14,15)</sup>. Más aún, los cuerpos y prolongaciones neuronales y gliales se preservan mejor y son más evidentes en las técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas que los de su contrapartida cerebral.

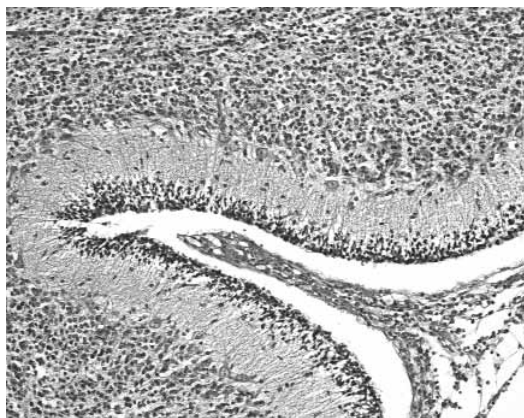
Pese a sus conocidas proyecciones en estructuras como el diencéfalo y el telencéfalo, el cerebelo fue concebido por Cajal como desconectado de "toda actividad psíquica o de un orden elevado" <sup>(3)</sup>. La función clásica otorgada fue la regulación y coordinación de la actividad muscular y el equilibrio. A partir de nuevos descubrimientos sobre su fisiopatología se le atribuyen roles en el desarrollo y modulación de la función cognitiva y, por nombrar sólo algunas situaciones, se reconoce su participación en la patogenia del autismo, se describen las relaciones con el síndrome de Down, sus hallazgos en el síndrome

alcohólico-fetal y la importancia de su patología en el síndrome de muerte súbita infantil <sup>(1,16-18)</sup>.

La tendencia biológica a que las partes filogenéticamente más antiguas aparezcan antes en la ontogénesis se cumple también en el cerebelo: las estructuras vermicianas arcaicas se desarrollarán antes que los hemisferios neocerebelosos. En el humano, el brote primordial cerebeloso aparece en la 4ta. semana de gestación -embrión de 4 mms (Carnegie), estadio XIII- como promontorios laterales escasamente visibles en el techo (placa alar) del cerebro posterior, y completan su formación durante el período post-natal <sup>(19)</sup>.



**Figura 1.** Microfotografía de folias cerebelosas correspondientes a recién nacido (38 SEG; 7 días de vida). HE x50.



**Figura 1a.** Detalle de corteza cerebelosa. HE x200.

Su histogénesis, consecuente con un calendario fijo e inmutable en condiciones normales, es un modelo de migración neuronal y ha sido usado, precisamente por ello, para extrapolar datos y conclusiones a otros territorios anatómica y funcionalmente más complejos como el cerebro.

### **Sinopsis embriológica: reproducirse, viajar, establecerse y producir... un sino celular neural**

Se acepta que el cerebelo se forma a partir de dos compartimientos de *proliferación* que guardan un orden témporo-espacial: primero, la zona

ventricular de la placa alar metencefálica (da origen a las células de Purkinje y a los núcleos profundos); y luego, la zona superior del labio rómbico (da origen a los precursores de las células granulares) <sup>(20)</sup>. Más tarde, otra zona germinal secundaria privativa del cerebelo, la capa granular externa, dará origen a elementos que *migrarán* hacia adentro (capa granular interna) para completar la formación de la corteza cerebelosa <sup>(2)</sup>. Siguiendo una de las inamovibles leyes de la neurogénesis, por ser las de mayor tamaño tanto las grandes neuronas de los núcleos profundos como las células de Purkinje, unas y otras se originan antes y son las primeras en migrar <sup>(2,21)</sup>. Luego lo harán sucesivamente las neuronas que conforman el circuito local cortical (ver después), y las células gliales. Luego vendrá la *neuritogénesis* y la conexión (*sinaptogénesis*) de cada elemento con su blanco apropiado, y más

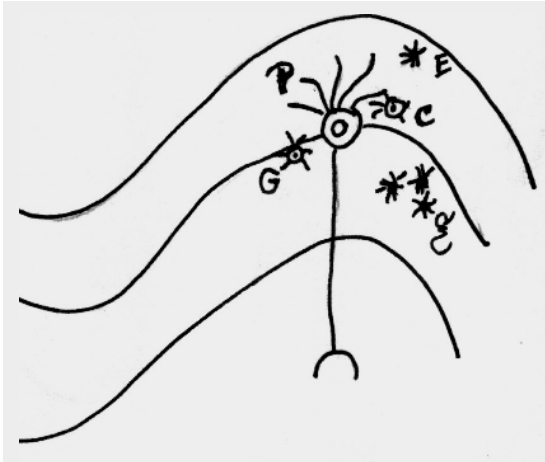


Figura 2. Esquema representativo de los principales tipos de células de la corteza cerebelosa.  
 P: célula de Purkinje. C: célula en cesto. E: célula estrellada. G: célula de Golgi. g: grano.

tarde la *mielinización*.

La capa de granos externa, patrimonio exclusivo del cerebelo inmaduro, comenzará a desaparecer a las 30 SEG hasta completar la estructura cortical definitiva aproximadamente a los dos años de vida.

Desde un punto de vista anatómico, las distintas partes del cerebelo no se desarrollan al mismo tiempo <sup>(8)\*</sup>.

El cerebelo humano del recién nacido es idéntico al del adulto excepto por el tamaño; por supuesto la diferenciación celular, la migración y la mielinización continúan después del nacimiento, pero sin cambio en su apariencia exterior <sup>(19)</sup>.

### Sinopsis histológica:

#### la compleja morfología neuronal o lo que se ve de lo que funciona

La corteza, formada desde afuera hacia adentro por la capa molecular, la capa de células de Purkinje y la capa de granos interna,

encierra cinco tipos celulares básicos que cumplen funciones bien definidas (Figura 1). La gran célula de Purkinje es emisaria de los estímulos corticales, y las cuatro neuronas más pequeñas conforman el circuito local: la célula en cesto, las pequeñas neuronas o granos o células granulosas, las células de Golgi y las células estrelladas <sup>(22)</sup> (Figura 2). La sustancia blanca central está compuesta por fibras nerviosas aferentes (llamadas musgosas y trepadoras) y fibras eferentes (constituídas por los axones de las células de Purkinje). En su seno se observan los 4 núcleos grises profundos: el más visible el núcleo dentado u oliva superior, y más pequeños el núcleo emboliforme, el globoso y el fastigial.

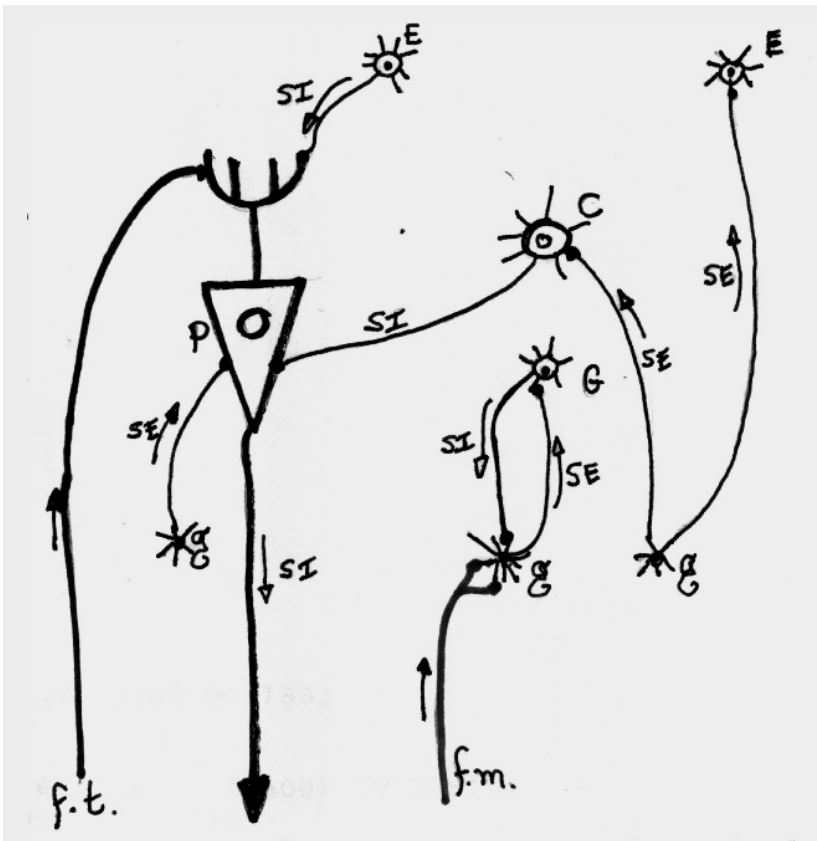


Figura 3. Esquema representativo de las señales aferentes y eferentes del cerebelo, del circuito intracortical y del sentido de propagación del impulso.  
 SI: sinapsis inhibitoria. SE: sinapsis excitadora; f.m.: fibras musgosas; f.t.: fibras trepadoras.  
 Para nomenclatura de las células ver texto en la figura 2.

### Sinopsis funcional:

#### lo que no se ve, pero igualmente funciona

A través de un complicado interjuego de sinapsis el cerebelo recibe la imagen corporal en forma de una representación cortical semejante a la cerebral, y devuelve a cambio una balanceada

modulación de los movimientos, el equilibrio, el tono postural y otras funciones más específicas y sofisticadas. Recibe señales de la médula espinal, el nervio vestibular, el tronco encefálico y la corteza cerebral, que terminan en los núcleos grises profundos cerebelosos y en la corteza a través de las fibras excitadoras musgosas y trepadoras <sup>(22)</sup>. Las fibras musgosas hacen sinapsis ampliamente en los granos. Las fibras trepadoras no se ramifican abundantemente como las musgosas: terminan puntualmente en una célula de Purkinje.

El circuito intracortical es complejo. Las células estrelladas y las células en cesto inhiben a las células de Purkinje. Otras sinapsis adyacentes a las anteriores y provenientes de los granos las excitan. Los granos proveen estímulos excitadores a todas las neuronas corticales cerebelosas. Por su parte, los axones de las células de Golgi inhiben a las células granulosas en forma de una retroalimentación ("feed-back") negativa lateral (Figura 3).

Toda la vía eferente está representada por el axón de la célula de Purkinje que termina en el núcleo dentado ipsilateral; aunque esta célula es inhibidora, en realidad se trata de un control negativo que modula la actividad de las neuronas blanco de las células de Purkinje <sup>(6)</sup>.

Las vías eferentes incluyen conexiones con el tálamo (y de allí a la corteza cerebral), el núcleo rojo, el aparato vestibular y la formación reticular.

**Concepciones nuevas:**

**contacto correcto + tiempo apropiado = función modular asegurada**

Muchos de los datos arriba menciona-

dos están muy bien estudiados y son conocidos en detalle merced a estudios minuciosos realizados durante la segunda mitad del siglo pasado <sup>(2,6-11,13)</sup>. Sin embargo, pese a su vigencia, algunas concepciones han cambiado o bien los nuevos descubrimientos han echado luz sobre fenómenos que se hallaban en una senda correcta de interpretación.

El esquema modular de las cortezas girencefálicas es superponible al concepto anatómico y funcional de mi-

crozonas, las cuales quedarían delimitadas por eliminación sináptica entre las células de Purkinje y los granos cerebelosos <sup>(1,23,24)</sup>. La maduración del SNC ocurre merced a una migración celular primaria seguida de una regresión en el número de células. Esta regresión está basada en el fenómeno de supervivencia neuronal: sólo sobreviven las neuronas que realizan conexiones correctas; la muerte, programada en este caso, ocurre por apoptosis.

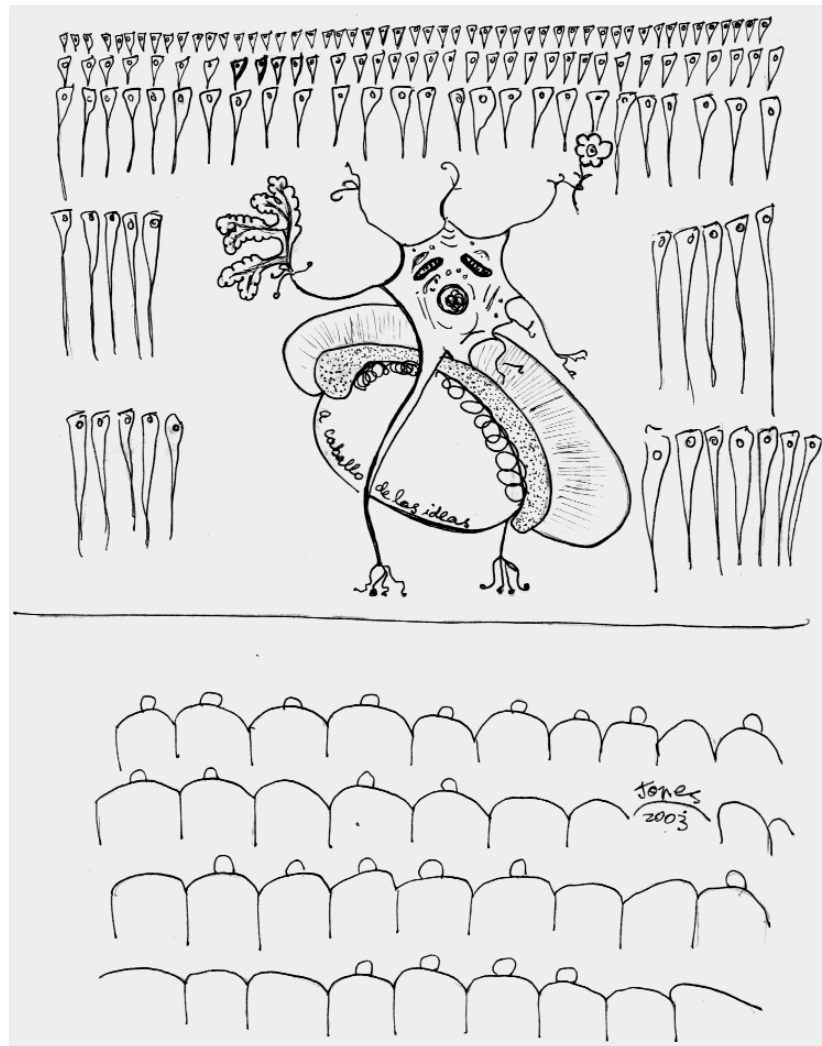


Figura 4. Arriba el telón! Tragedia neuronal en 4 actos.

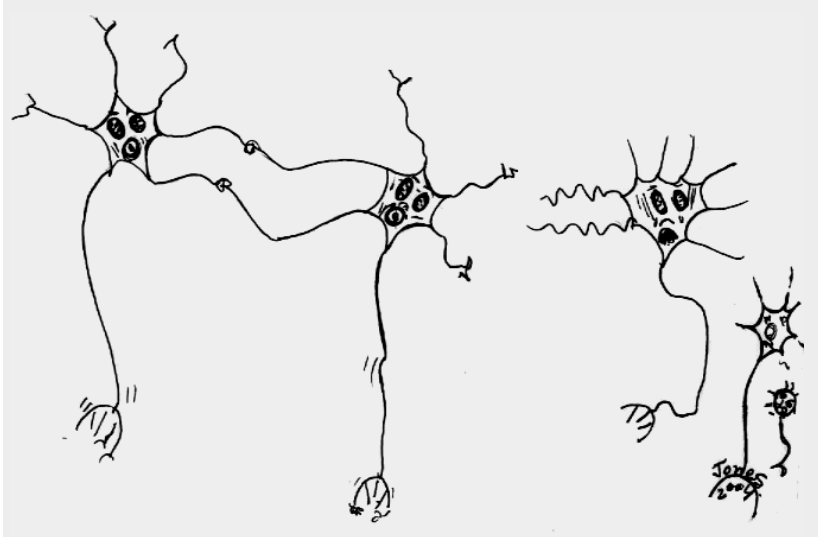


Figura 5. Acto I. Sólo sobreviven aquellas neuronas que encuentran su partenaire y realizan conexiones correctas.

### La célula de Purkinje o la hegemonía encadenada

La célula de Purkinje, con un rol protagónico y siendo una estructura clave para la comprensión del engrama cortical, es la neurona más importante y constituye la única vía de salida de los impulsos corticales cerebelosos<sup>(2,25)</sup>. En las últimas décadas se la tiñó, impregnó, inmunomarcó, y especialmente se la cuantificó. Actualmente, aunque los estudios morfométricos continúan identificando las señales de los marcadores en su soma, prolongaciones y membrana celular, básicamente ha acaparado, junto a los granos cerebelosos, una buena parte de las investigaciones en el campo molecular<sup>(26)</sup>. Así, se han detectado receptores para neurotrofinas trkA, trkB y trkC, tirosina-hidroxilasa y fenil-etanolamina-N-metiltransferasa, positividad para insulina-like I, calbindina y sensibilidad a la acción de factores neurotróficos derivados de las células gliales<sup>(27-30)</sup>. Aún cuando la célula de Purkinje es nece-

saria para la sobrevivencia de las neuronas del núcleo dentado y de los granos, ella en sí misma está sujeta a un programa de muerte celular durante el desarrollo normal<sup>(31,32)</sup>. Desde este punto de vista, la apoptosis es evaluada como un fenómeno importante y más frecuente que la proliferación durante la primera semana de vida postnatal en la corteza cerebelosa humana<sup>(33)</sup> (Figuras 4 a 6). Considerada el organizador primario por

excelencia, los criterios sobre su vitalidad han ido desde un hipotético ámbito de protección de su programa de desarrollo hasta el actual concepto de vulnerabilidad selectiva ligada a la hiperproducción de sintetasa del óxido nítrico (NOS) que poseen algunas neuronas en desarrollo<sup>(2,34)</sup>. Un hecho es cierto: su maduración no depende de factores externos sino de su propio esquema de sucesos<sup>(35)</sup>; pero, una vez instalada la lesión, la célula más vulnerable es sin duda la neurona de Purkinje seguida por los pequeños granos cerebelosos<sup>(36)</sup>.

La habilidad de las células de Purkinje para compensar las lesiones estimulando la cascada de genes asociados con el crecimiento es inversamente proporcional a la formación de mielina,

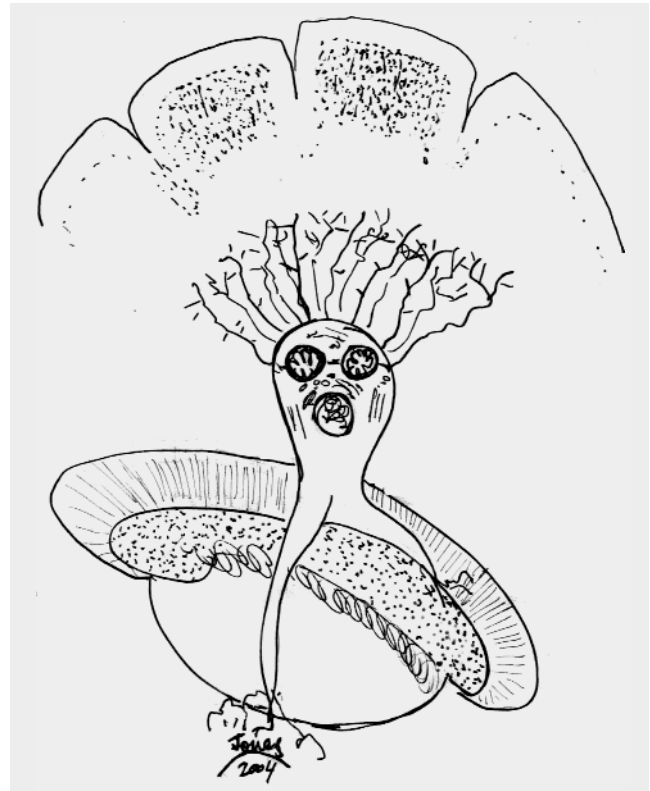
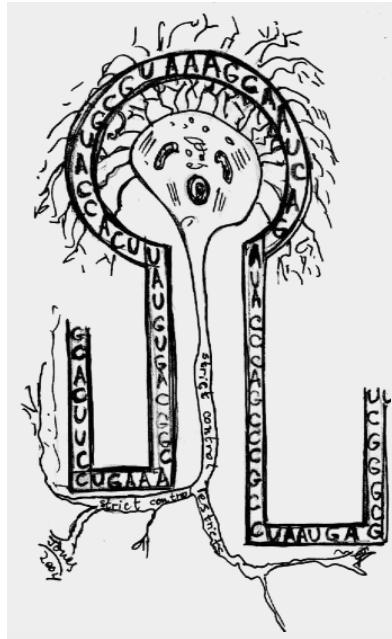


Figura 6. Acto II. Las conexiones cerebelosas con el tálamo y de allí a la corteza cerebral son importantes para la cognición.

al establecimiento de conexiones intracorticales y, en suma, al tiempo de desarrollo post-natal; pasado este período, un estricto control genético restringe su capacidad regenerativa dejándola desprotegida y atrapada en los mismos mecanismos que evitarían un eventual crecimiento desmesurado de dendritas y cilindroejes en situaciones de enfermedad <sup>(25.2)</sup> (Figuras 7 y 8).

**Bases genéticas y moleculares del desarrollo del cerebelo: lo que hoy se conoce poco pero se estudia mucho**

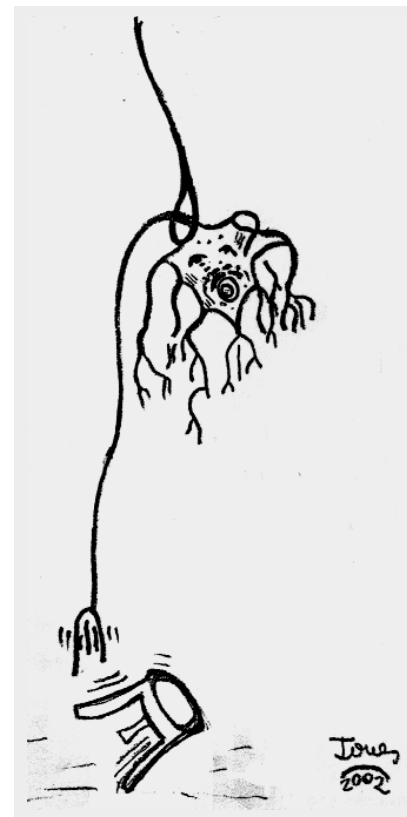
El SNC se desarrolla produciendo millones de células (*proliferación*) que deberán atravesar senderos específicos (*migración*) para llegar a sus sitios definitivos y realizar cada una la etapa de *diferenciación*. Ninguna célula en el SNC concluye sus días en el mismo lugar donde los empezó, y excepto para aquellas que constituyen el gliopitelio endotelial, todas deben recorrer largos y difíciles caminos hasta la estación terminal. Allí se establecerá el proceso de neuritogénesis, reconocimiento de los blancos\*<sup>2</sup> o "targets", y la consecuente sinaptogénesis. Para llegar a sus sitios correctos muchos elementos migrantes deben pasar junto a otros más viejos y ya establecidos, y cruzar ordenadamente prolongaciones o fibras de otras neuronas mientras atraviesan las distintas capas corticales. El caso del cerebelo es, además, particular, puesto que las células deben ir para luego volver desde la capa de granos externa en una etapa final de migración. Durante el viaje y aún después de él, muchas células morirán y otras estarán señaladas para sobrevivir. Establecidos los contactos comenzará un proceso de remodela-



**Figura 7.** Acto III. La célula de Purkinje, autónoma y hegemónica, queda atrapada en su propio mecanismo genético de control.

miento de los mismos que, si bien es intenso durante el último trimestre de gestación y los primeros años de vida post-natal, continúa luego en menor grado para concluir sólo cuando finaliza la vida del organismo. Resulta obvia la complejidad de los mecanismos genéticos que subyacen a la regulación de tan alta especialización. Genes determinados ejercen su acción a través de la producción de moléculas que regirán la inducción para la formación más primitiva de los primordios neurales (inducción neural); las células serán asignadas a determinados lugares (especificación regional) donde posteriormente cumplirán determinadas funciones (especificación neuronal); la migración, el crecimiento neurítico y la guía de los mismos a través de la ruta hacia su destino final, así como la supervivencia de las células y la formación y remo-

delamiento sinápticos también están determinados, regulados y modulados por distintas moléculas y factores <sup>(37)</sup>. Toda la maquinaria vital funciona con un complejo sistema de señalización al cual no sólo no escapa el SNC, sino que en su caso resulta ser especialmente complejo. Estos procesos reguladores ocurren en los diferentes estadios embriológicos del SNC, pero no se corresponden exactamente con etapas sucesivas del desarrollo. Más bien hay que entenderlos como concomitantes o superpuestos. Por ejemplo, la especialización neuronal ocurre du-



**Figura 8.** Acto IV. La neurona que no encuentra su partenaire, que no establece las vías sinápticas adecuadas, o que, lesionada, detecta una alteración del ADN en su mecanismo genético de control, elige el camino de la eliminación por un proceso conocido hoy como suicidio celular (apoptosis).

rante la proliferación, migración y aún en la sinaptogénesis.

La formación del cerebelo puede resumirse en 4 etapas <sup>(20)</sup>:

- 1) Caracterización del territorio cerebeloso en la zona limítrofe entre el cerebro medio y el cerebro posterior.
- 2) Formación de las dos zonas germinales que darán origen a los precursores neuronales.
- 3) Migración de los granos externos hacia la capa de granos internos.
- 4) Formación del circuito cerebeloso y posterior diferenciación y remodelamiento.

La existencia de un *centro organizador* situado en la unión entre el cerebro medio y el posterior aseguraría la regulación del patrón de desarrollo cerebeloso a través de una compleja trama molecular dotada de mecanismos de retroalimentación negativos y positivos <sup>(38)</sup>. Los genes HOX (Homeobox) codifican proteínas que actúan como factores de transcripción regulando la segmentación ántero-posterior del embrión en neurómeros; el grupo de genes 3'Hox controla el rombencéfalo y su segmentación en rombómeros <sup>(37)</sup>. Los genes PAX (paired-box) codifican proteínas encargadas de la especificación regional relacionadas con la polaridad del eje dorso-ventral: PAX2, PAX5 y PAX8 actúan en la zona del cerebro medio y posterior. PAX2 es el gen más temprano conocido que regula la formación del centro organizador cerebeloso. La activación y mantenimiento de la expresión de PAX2 está controlada por dos estimuladores ("enhancers") separados y necesarios para que esta expresión se cumpla <sup>(39)</sup>. El homeogen *Engrailed 2* (*En 2*), regulado en su

expresión por hNURF, no sólo es responsable de la *inducción* de la región que da origen al cerebelo, sino que regula el desarrollo neuronal y controla la plasticidad de las neuronas dopamínicas del cerebelo <sup>(40,41)</sup>. El mencionado centro organizador produce al menos 3 factores de crecimiento fibroblástico (FGF8, FGF17 y FGF18), encargados de regular la formación del cerebelo en el rombómero 1, función especialmente atribuida a FGF8 a través de la inducción de Gbx2 <sup>(42)</sup>. SHH (Sonic Hedgehog) pertenece a una familia de polipéptidos implicados en el desarrollo embrionario; tiene una actividad inductora, *proliferativa*, neurotrófica y neuroprotectora en varias células neurales. La señalización la efectúa a través de complejos receptores que asocian Patched (Ptc) y Smoothened (Smo) <sup>(43)</sup>. La vía de señalización SHH y Ptc sería utilizada por el gen *Bmi1* implicado en la proliferación de los precursores de los granos cerebelosos <sup>(44,45)</sup>. N-myc es un blanco directo de la vía SHH, y funciona regulando la progresión del ciclo celular en los precursores de los granos cerebelosos <sup>(46)</sup>. La vía de señalización HGF/met (factor hepatocitario de crecimiento y su receptor) localizada en los precursores de los granos cerebelosos, interviene en el desarrollo normal asegurando una proliferación adecuada de células granulares <sup>(47)</sup>.

En cuanto a la *diferenciación neuronal* y la *migración*, están reguladas por el gen LIM-homeobox LHX5 localizado en el cromosoma 12, posición 12q24.31-24.32 <sup>(48)</sup>. Se han hallado receptores para BMP (Bone morphogenetic protein) en los precursores de los granos cerebelosos y en granos

maduros en el cerebelo en desarrollo (BMPRIA y BMPRIB) <sup>(49)</sup>. PTEN es un gen supresor tumoral comprometido en el control del ciclo celular, apoptosis, adhesión y migración celular. En el cerebelo es requerido para el logro de una arquitectura y tamaño normales, para la regulación del tamaño celular, y para la migración neuronal y glial adecuadas <sup>(50)</sup>. TAG1, expresado en los progenitores de los granos externos en la zona premigratoria, es reemplazado por F3/contactina cuando estas células comienzan su migración radial <sup>(51)</sup>. Ephrin-B1 promueve el desarrollo dendrítico de los granos cerebelosos durante el desarrollo del cerebelo. Las ephrinas son moléculas reguladas durante el desarrollo, que contribuyen a guiar al axón uniéndose con los receptores Eph de tirosininas. En muchos casos las ephrinas actúan como moléculas negativas que inducen el colapso de los conos de crecimiento. Otras, en cambio, promueven el crecimiento axonal. La ephrina-B1 es expresada por los granos y por las neuronas de Purkinje; EphB está presente en los granos del cerebelo post-natal temprano coincidente con el crecimiento axonal. Esto está acompañado por un incremento de MAP y TAU <sup>(52)</sup>. GAP-43 aumenta la plasticidad axonal de las células de Purkinje en el período *post-natal*, lo cual es contrabalanceado por mecanismos represores de los genes asociados al crecimiento representados por proteínas de tipo MAP <sup>(25)</sup>. Un nuevo gen (PLP), elevado especialmente en el período post-natal en el cerebelo, estaría implicado en la *proliferación*, *diferenciación* y *elongación axonal* de las células granulosas cuando maduran y migran a la capa de granos interna <sup>(53)</sup>.

Los glucoconjugados fucosilados juegan un rol esencial en el desarrollo del SNC. Sus genes se expresan predominantemente en la célula de Purkinje y los núcleos grises profundos cerebelosos en el desarrollo post-natal, y en los granos sólo en el período neonatal <sup>(54)</sup>.

Los responsables del *posicionamiento neuronal* son el gen de la reelina y "disabled 1", proteína adaptadora a Src, Fyn, Ab1 tirosin-kinasa <sup>(55)</sup>. La reelina es una proteína codificada por el gen reeler, que promueve la disociación de las neuronas en migración de la superficie de la glia radial <sup>(37)</sup>. La *glia de Bergman* está asociada a los granos en el cerebelo en desarrollo, y a las células de Purkinje en el cerebelo adulto. Sus cuatro etapas de citodiferenciación (glia radial, migración, transformación y astrocitos protoplasmáticos), se correlacionan con la migración, dendritogénesis, sinaptogénesis y maduración de la célula de Purkinje, y su plasticidad morfológica y molecular parece estar regulada por la citodiferenciación de la célula de Purkinje más cercana. Esta íntima relación *glioneuronal* es de fundamental importancia funcional <sup>(56)</sup>. La misma célula de Purkinje conserva un RNAm que codifica una proteína moduladora expresada en sus dendritas, la cual actuaría durante el desarrollo con una función de control, y posteriormente en el control motor <sup>(57)</sup>. Liberado por las fibras trepadoras, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina promueve el desarrollo coordinado de las células gliales cerebelosas, las cuales intervienen activamente en la migración neuronal. Dada la interacción glia-neurona, esto podría tener un

efecto indirecto en la diferenciación del circuito neuronal cerebeloso <sup>(58)</sup>. Las neurotrofinas juegan un rol fundamental en la regulación del desarrollo de las fibras trepadoras respondiendo a un orden temporal. NGF y NT3 intervienen en la neurogénesis y en la migración; NT3 y NT4 en la sinaptogénesis de las fibras trepadoras en las células de Purkinje, y BDNF en la sinaptogénesis y plasticidad sináptica de las células de Purkinje <sup>(59)</sup>.

Los granos cerebelosos constituyen la población neuronal homogénea más grande del encéfalo (80% de todas sus neuronas). Debido a ello, a su generación post-natal y a características experimentales específicas, estas células son un modelo de elección para estudiar los mecanismos de sobrevivencia/apoptosis y neurodegeneración/neuroprotección. En estos mecanismos intervienen factores neurotróficos, receptores glutamato de tipo NMDA, sistemas de kinasas, caspasas, radicales libres y genes Bcl. Los granos cerebelosos han adquirido una posición especial en la neurociencia actual, como una de las vías más apropiadas para el estudio del desarrollo, función y patología neurales <sup>(26)</sup>.

El control del desarrollo neural en los procesos de crecimiento y maduración del cerebelo, al igual que el resto del SNC, opera por mecanismos de *regulación del ciclo celular y apoptosis*. Numerosos genes y proteínas intervienen en ello. El gen *Dorz 1*, regulado a su vez por *Zic 1*, está localizado en los granos cerebelosos en desarrollo. El gen *Zic 1* codifica una proteína "Zinc finger" que controla la apoptosis y detiene el ciclo celular, y se expresa en los granos maduros y en

desarrollo <sup>(60)</sup>. El gen *Gas 1* (Growth arrest specific gene 1) es un regulador negativo del ciclo celular, y tiene una gran influencia en la producción de los granos cerebelosos <sup>(61)</sup>. Una proteína de tipo no receptor es la tirosinkinasa asociada a apoptosis que, si bien está ligada a la muerte neuronal en células maduras, interviene en la neuritogénesis en las células en desarrollo <sup>(62)</sup>. El gen *C-Jun N-terminal kinasa* tiene otro rol aparte de responder en las situaciones de stress. Está implicado en el desarrollo neural y aparentemente mediaría la apoptosis neuronal. Durante la diferenciación modularía la arquitectura neurítica <sup>(63)</sup>.

El *crecimiento axonal* y el *contacto sináptico* con las células blanco está regulado por grupos de genes que son específicos para cada precursor neuronal. Por ejemplo, el sistema de proyección ponto-cerebeloso cuenta con distintos tipo celulares, cada uno con su propio programa de expresión genética correlacionado en el crecimiento axonal, el contacto sináptico y la influencia que ejerce el medio ambiente del blanco <sup>(64)</sup>.

Los blancos axonales secretan proteínas que pueden atraer a los axones (*Netrin-1*), o repelerlos (*semaforinas*), e impedir, por ejemplo, que crucen la línea media del piso del cuarto ventrículo. El mecanismo molecular que guía a los axones pontocerebelosos presenta, como ocurre en muchos procesos neurales, un gradiente espacio-temporal. La proteína *semaforina 3A* (*Sema 3A*) y su receptor *neuropilina-1* (*Npn-1*) expresados en los axones de los núcleos pontinos basales y a lo largo del cerebelo, presentan diferentes concentraciones que podrían

contribuir a guiar subgrupos de axones en crecimiento desde los núcleos pontinos basales a sus diferentes zonas blanco dentro del cerebelo<sup>(65)</sup>.

Finalmente, el desarrollo de *láminas y folias* cerebelosas depende parcialmente de las integrinas  $\beta 1$ . Ellas regulan el anclaje de las terminaciones gliales, el remodelamiento de la membrana basal meníngea y la formación de la capa de células de Retzius-Cajal<sup>(66)</sup>.

La *extensión de las neuritas y el transporte axonal*, así como la organización

de las vesículas sinápticas y la salida de las proteínas del aparato de Golgi y la membrana celular está relacionada básicamente con la espectrina. Una nueva isoforma de la  $\beta$ -G-espectrina tendría un rol fundamental en el desarrollo de células madre ("stem cells") neurales y en la regeneración axonal en etapas intermedias del desarrollo embrionario<sup>(67)</sup>.

La *hormona tiroidea* es un gran regulador del desarrollo cerebral post-natal; en particular lo hace en el cerebelo a través de la acción de genes espe-

cíficos mediados por proteínas activadoras y represoras<sup>(68)</sup>. Su efecto antiapoptótico sobre los granos externos estaría mediado por la ciclina D2, gen considerado como un nuevo blanco de la hormona tiroidea<sup>(69)</sup>. En el cerebelo en desarrollo la hormona tiroidea mantiene la estructura mitocondrial e inhibe la liberación de moléculas apoptogénicas para prevenir el exceso de apoptosis<sup>(70)</sup>.

Por su parte, la *insulina* estimula la sobrevivencia celular y la función de las mitocondrias en las neuronas cerebelosas<sup>(71)</sup>.

## Notas

\*1. Esta es una característica a tener en cuenta al tomar muestras del órgano, ya que se encontrarán diversas etapas de desarrollo en una misma pieza anatómica. Además, cada zona tiene un patrón de desarrollo particular. (Isumi, H. et al. Differential development of the human cerebellar vermis: immunohistochemical and morphometrical evaluation. *Brain Dev.* 1997; 19:254-7).

2. El uso cotidiano ha consolidado el nombre de blanco, pero correspondería denominarse diana.

## Bibliografía

- 1- Delgado-García JM. *Structure and function of the cerebellum*. *Rev Neurol* 2001; 33: 635-642.
- 2- Jacobson M. *Developmental Neurobiology*, 2ed. New York/London: Plenum Press; 1978.
- 3- Ramón y Cajal S. *Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés*. T2 2da. reimpresión. Madrid: CSIC. Instituto Ramón y Cajal; 1972.
- 4- Ramón y Cajal S, De Castro F. *Elementos de Técnica Micrográfica del Sistema Nervioso*, 2da ed. Barcelona: Salvat, 1972.
- 5- Ramón y Cajal S. *¿Neuronismo o Reticularismo?* Madrid: Ed. Instituto Cajal, 1952.
- 6- Eccles JC, Ito M, Szentágothai J. *The Cerebellum as a Neuronal Machine*, Berlin: Springer-

- 7- Nieuwenhuys R. *Comparative Anatomy of the Cerebellum*. En: Fox CA, Snider RS. eds. *The Cerebellum*. Amsterdam/London/New York: Elsevier Pub. Co; 1967. p. 1.
- 8- Sidman RL, Rakic P. *Development of the Human Central Nervous System*. En: Haymaker W, Adams RD. (eds.). *Histology and Histopathology of the Nervous System*. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas Pub.; 1982. T1, p. 3.
- 9- Rakic P, Sidman RL. *Histogenesis of cortical layers in human cerebellum, particularly the lamina dissecans*. *J Comp Neurol* 1970; 139: 473-500.
- 10- Llinás R. *Neurobiology of Cerebellar*

- Evolution and Development*. Chicago: AMA Educ. and Res. Fed., 1969.
- 11- Fox CA, Snider RS. *The Cerebellum*. Amsterdam/London/New York: Elsevier Pub. Co; 1967.
- 12- Armstrong CL, Hawkes R. *Pattern formation in the cerebellar cortex*. *Biochem Cell Biol* 2000; 78: 551-562.
- 13- Sidman RL, Rakic P. *Development of the Human Central Nervous System*. En: Haymaker W, Adams RD. (eds.). *Histology and Histopathology of the Nervous System*. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas Pub.; 1982. T1, p. 97.
- 14- Heck D, Sultan F. *Cerebellar structure and function: making sense of parallel fibers*. *Hum Mov Sci.* 2002; 21: 411-421.
- 15- Braitenberg V. *Is the cerebellar Cortex a Biological Clock in the Millisecond Range?* En: Fox C.A., Snider RS (eds.) *The Cerebellum*. Amsterdam/London/New York: Elsevier Pub. Co; 1967. p.334.
- 16- Kern JK. *Purkinje cell vulnerability and autism: a possible etiological connection*. *Brain*

## Agradecimientos

Al Dr. Néstor Carri por sus oportunas y adecuadas sugerencias.

Al Dr. Ricardo Drut por la revisión del manuscrito.

A las histotecnólogas Sras. Marina Valencia y Adriana Mijalovsky, por la realización de las preparaciones histológicas.

- Dev. 2003; 25:377-382.
- 17- Kern JK. *The possible role of the cerebellum in autism/PDD: disruption of a multisensory feedback loop*. Med Hypotheses. 2002; 59: 255-260.
- 18- Courchesne E. *Abnormal early brain development in autism*. Mol Psychiatry. 2002; 7 Suppl 2:S21-23.
- 19- Lemire RJ, Loeser JD, Leech RW, Alvord EC. *Normal and Abnormal Development of the Human Nervous System*. Maryland/New York/San Francisco/London: Harper & Row Pub.; 1975.
- 20- ten Donkelaar HJ, Lammens M, Wesseling P, Thijssen HO, Renier WO. *Development and developmental disorders of the human cerebellum*. J Neurol. 2003; 250: 1025-36.
- 21- Sidman RL, Rakic P. *Development of the Human Central Nervous System*. En: Haymaker W, Adams RD. (eds.). *Histology and Histopathology of the Nervous System*. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas Pub.; 1982. T1, p. 99.
- 22- Willis WD, Grossman RG. *Medical Neurobiology*, 3ed. St. Louis/Toronto/London: The CV Mosby Co; 1981.
- 23- Schweighofer NA *model of activity-dependent formation of cerebellar microzones*. Biol Cybern 1998; 79:97-107.
- 24- Prothero J. *Cortical scaling in mammals: a repeating units model*. J Hirnforsch. 1997; 38:195-207.
- 25- Rossi F, Buffo A, Strata P. *Regulation of intrinsic regenerative properties and axonal plasticity in cerebellar Purkinje cells*. Restor Neurol Neurosci. 2001; 19:85-94.
- 26- Contestabile A. *Cerebellar granule cells as a model to study mechanisms of neuronal apoptosis or survival in vivo and in vitro*. Cerebellum. 2002; 1:41-55.
- 27- Aguado F, Sánchez-Franco F, Rodrigo J, Cacicedo L, Martínez-Murillo, R. *Insulin-like growth factor I-immunoreactive peptide in adult human cerebellar Purkinje cells: co-localization with low affinity nerve growth factor receptor*. Neuroscience. 1994; 59:641-650.
- 28- Fujii T, Sakai M, Nagatsu I. *Immunohistochemical demonstration of expression of tyrosine hydroxylase in cerebellar Purkinje cells of the human and mouse*. Neurosci Lett. 1994; 165:161-163.
- 29- Mount HT, Dean DO, Alberch J, Dreyfus CF, Black IB. Proc Natl Acad Sci USA. 1995; 92:9092-9096.
- 30- Quartu M, Serra MP, Manca A, Follesa P, Ambu R, Del Fiacco M. *High affinity neurotrophin receptors in the human pre-term newborn, infant, and adult cerebellum*. Int J Dev Neurosci. 2003; 21:309-320.
- 31- Zanjani HS, Vogel MW, Delhaye-Bouchaud N, Martinou JC, Mariani J. *Increased cerebellar Purkinje cell numbers in mice overexpressing a human bcl-2 transgene*. J Comp Neurol. 1996; 374:332-341.
- 32- Fan H, Favero M, Vogel MW. *Elimination of Bax expression in mice increases cerebellar Purkinje cell numbers but not the number of granule cells*. J Comp Neurol. 2001; 436:82-91.
- 33- Lossi L, Zagzag D, Greco MA, Merighi A. *Apoptosis of undifferentiated progenitors and granule cell precursors in the postnatal human cerebellar cortex correlates with expression of Bcl-2, ICE, and CPP32 proteins*. J Comp Neurol. 1998; 399:359-372.
- 34- Downen M, Zhao ML, Lee P, Weidenheim KM, Dickson DW, Lee SC. *Neuronal nitric oxide synthase expression in developing and adult human CNS*. J Neuropathol Exp Neurol. 1999; 58:12-21.
- 35- Volk B, Duffner T, Detmar M. *Differentiation and maturation of cerebellar anlage transplanted into the brain of adult rats*. Clin Neuropathol. 1986; 5:106.
- 36- Ohyu J, Takashima S. *Developmental characteristics of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) immunoreactive neurons in fetal to adolescent human brains*. Brain Res Dev Brain Res. 1998; 110:193-202.
- 37- Lachawan FL, Muenke M. *Central nervous system embryogenesis and its failures*. Ped Dev Pathol. 2002; 5:425-447.
- 38- Liu A, Joyner AL. *Early anterior/posterior patterning of the midbrain and cerebellum*. Annu Rev Neurosci. 2001; 24:869-896.
- 39- Pfeffer PL, Payer B, Reim G, di Magliano MR, Busslinger M. *The activation and maintenance of Pax2 expression at the mid-hindbrain boundary is controlled by separate enhancers*. Development 2002; 129:307-318.
- 40- Gourion D, Leroy S, Bourdel MC et al. *Cerebellum development and schizophrenia: an association study of the human homeogene Engrailed 2*. Psychiatry Res. 2004; 126:93-98.
- 41- Barak O, Lazzaro MA, Lane WS, Speicher DW, Picketts DJ, Shiekhhattar R. *Isolation of human Nurf: a regulator of Engrailed gene expression*. EMBO J. 2003; 22:6089-6100.
- 42- Liu A, Li JY, Bromleigh C, Lao Z, Niswander LA, Joyner AL. *FGF17b and FGF18 have different midbrain regulatory properties from FGF8b or activated receptors*. Development. 2003; 130:6175-6185.
- 43- Charitoniuk D, Porcel B, Rodríguez Gómez J, Faure H, Ruat M, Traiffort E. *Sonic Hedgehog signalling in the developing and adult brain*. J Physiol Paris. 2002; 96:9-16.
- 44- Leung C, Lingbeek M, Shakhova O, et al. *Bmi1 is essential for cerebellar development and is overexpressed in human medulloblastomas*. Nature. 2004; 428:337-41.
- 45- Wechsler-Reya RJ. *Analysis of gene expression in the normal and malignant cerebellum*. Recent Prog Horm Res. 2003; 58:227-248.
- 46- Kenney AM, Cole MD, Rowitch DH. *Nmyc upregulation by sonic hedgehog signaling promotes proliferation in developing cerebellar granule neuron precursors*. Development. 2003; 130:15-28.
- 47- Ieraci A, Forni PE, Ponzetto C. *Viable hypomorphic signaling mutant of the Met receptor reveals a role for hepatocyte growth factor in postnatal cerebellar development*. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99:15200-5.
- 48- Zhao Y, Hermes E, Yarolin MC, Westphal, H. *Genomic structure, chromosomal localization and expression of the human LIM-homeobox gene LHX5*. Gene. 2000; 260:95-101.
- 49- Ming JE, Elkan M, Tang K, Golden JA.

- Type I bone morphogenetic protein receptors are expressed on cerebellar granular neurons and a constitutively active form of the type IA receptor induces cerebellar abnormalities.* Neurosci. 2002; 114:849-857.
- 50- Marino S, Krimpenfort P, Leung C, et al. *PTEN is essential for cell migration but not for fate determination and tumorigenesis in the cerebellum.* Development. 2002; 129:3513-22.
- 51- Bizzoca A, Virgintino D, Lorusso L, et al. *Transgenic mice expressing F3/contactin from the TAG-1 promoter exhibit developmentally regulated changes in the differentiation of cerebellar neurons.* Development. 2003; 130:29-43.
- 52- Moreno-Flores MT, Martin-Aparicio E, Avila J, Díaz-Nido J, Wandosell F. *Ephrin-B1 promotes dendrite outgrowth on cerebellar granule neurons.* Mol Cell Neurosci. 2002; 20:429-446.
- 53- Saito S, Matoba R, Kato K, Matsubara K. *Expression of a novel member of the ATP1G1/PLM/MAT8 family, phospholemmann-like protein (PLP) gene, in the developmental process of mouse cerebellum.*
- 54- Baboval T, Henion T, Kinnally E, Smith FI. *Molecular cloning of rat  $\alpha$ 1,3-fucosyltransferase IX (FUC-TIX) and comparison of the expression of FUC-TIV and FUC-TIX genes during rat postnatal cerebellum development.* J Neurosci Res. 2000; 62:206-215.
- 55- Mikoshiba K. *Developmental disorders and their responsible genes; the genes involved in neuronal positioning.* No To Hattatsu. 2000; 32:208-219.
- 56- Yamada K, Watanabe M. *Cytodifferentiation of Bergmann glia and its relationship with Purkinje cells.* Anat Sci Int. 2002; 77:94-108.
- 57- Zhang X, Zhang H, Oberdick J. *Conservation of the developmentally regulated dendritic localization of a Purkinje cell-specific mRNA that encodes a G-protein modulator: comparison of a rodent and human Pcp2 (l7) gene structure and expression.* Brain Res Mol Brain Res. 2002;105:1-10.
- 58- Morara S, Rosina A, Provini L, Forloni G, Caretti A, Wimalawansa SJ. *Calcitonin gene-related peptide receptor expression in the neurons and glia of developing rat cerebellum: an autoradiographic and immunohistochemical analysis.* Neuroscience. 2000; 100: 381-391.
- 59- Sherrard RM, Bower AJ. *Climbing fiber development: do neurotrophins have a party to play? Cerebellum.* 2002; 1: 265-275.
- 60- Hoshino J, Aruga J, Ishiguro A, Mikoshiba K. *Dorz1, a novel gene expressed in differentiating cerebellar granule neurons, is down-regulated in Zic1-deficient mouse.* Brain Res Mol Res Brain. 2003; 120:57-64.
- 61- Marques G, Fan CM. *Growth arrest specific gene 1: a fuel for driving growth in the cerebellum.* Cerebellum. 2002; 1:259-263.
- 62- Tomomura M, Hasegawa Y, Hashikawa T et al. *Differential expression and function of apoptosis-associated tyrosine kinase (AATYK) in the developing mouse brain.* Brain Res Mol Brain Res. 2003; 112:103-112.
- 63- Coffey ET, Hongisto V, Dickens M, Davis RJ, Courtney MJ. *Dual roles for c-Jun N-terminal kinase in developmental and stress responses in cerebellar granule neurons.* J Neurosci. 2000; 20:7602-7613.
- 64- Díaz E, Ge Y, Yang YH, et al. *Molecular analysis of gene expression in the developing pontocerebellar projection system.* Neuron. 2002; 36:417-434.
- 65- Solowska JM, Mazurek A, Weinberger L, Baird DH. *Pontocerebellar axon guidance: neuropilin-1- and semaphorin 3A- sensitivity gradients across basilar pontine nuclei and semaphorin 3A variation across cerebellum.* Mol Cell Neurosci. 2002; 21:266-284.
- 66- Graus-Porta D, Blaess S, Senften M, et al. *Beta1-class integrins regulate the development of laminae and folia in the cerebral and cerebellar cortex.* Neuron. 2001; 31: 367-379.
- 67- Tang Y, Katuri V, Iqbal S, et al. *ELF a beta-spectrin is a neuronal precursor cell marker in developing mammalian brain; structure and organization of the elf/beta-G spectrin gene.* Oncogene. 2002; 21:5255-5267.
- 68- Martínez de Arrieta C, Koibuchi N, Chin WW. *Coactivator and corepressor gene expression in rat cerebellum during postnatal development and the effect of altered thyroid status.* Endocrinology. 2000; 141:1693-1698.
- 69- Pogue AL, Legrand C, Feng X, et al. *Microarray analysis of knockout mouse identifies cyclin D2 as a possible mediator for the action of thyroid hormone during the postnatal development of the cerebellum.* Dev Biol. 2003; 254:188-199.
- 70- Singh R, Upadhyay G, Godbole MM. *Hypo-thyroidism alters mitochondrial morphology and induces release of apoptogenic proteins during rat cerebellar development.* J Endocrinol. 2003; 176: 321-9.
- 71- De la Monte SM, Wands JR. *Chronic gestational exposure to ethanol impairs insulin-stimulated survival and mitochondrial function in cerebellar neurons.* Cell Mol Life Sci. 2002; 59:882-893.