



CRESTA NEURAL

FORMACIÓN DE LA CRESTA NEURAL.

La cresta neural es una población transitorio de células, que se originan entre la placa neural y el ectodermo superficial. Las células de la cresta neural pierden su carácter epitelial y adquieren características mesenquimatosas, transformándose en células migratorias (Basch et al., 2004). En la región de la cabeza, las células de la cresta neural abandonan su ubicación antes de la fusión de los pliegues del tubo neural es decir del cierre del tubo neural mientras que en la región del tronco las células de la cresta neural se delaminan de la región dorsal del tubo neural una vez que este se ha cerrado (LeDouarin, 1982). Las células de la cresta neural migran distancias considerables para generar diversos tipos celulares como son: el esqueleto craneofacial, células neuronales y gliales del sistema nervioso sensorial simpático y parasimpático, células medulares de la glándula suprarrenal, las leptomeninges y todos los melanocitos del cuerpo (Hall et al., 2008). A pesar de que la cresta neural es un derivado ectodérmico, se ha propuesto considerarla como la cuarta capa germinativa debido a su capacidad para originar los diferentes tipos celulares mencionados anteriormente y reunir características de una capa germinal (Hall, 2000; Hall, 2008).

LA MATRIZ EXTRACELULAR COMO MEDIO PERMISIVO PARA LA MIGRACIÓN DE LAS CÉLULAS DE LA CRESTA NEURAL.

Las proteínas de la matriz extracelular regulan los eventos migratorios de las células de la cresta neural. Proteínas como la fibronectina, laminina, tenascina y colágeno tipo IV confieren un ambiente permisivo para la migración, mientras que el sulfato de condroitina tiene un efecto inhibitorio. La migración a través de las proteínas de matriz extracelular es mediada por las integrinas presentes en la membrana de las células de la cresta neural. Los patrones migratorios de las células de la cresta neural en la región anterior y posterior de cada esclerotoma establecen el carácter segmentario del sistema nervioso periférico (Krull et al., 1999). En la porción anterior del esclerotoma se produce trombospondina que es una molécula de matriz extracelular que induce la adhesión y migración de las células de la cresta neural que se diferenciarán como ganglios sensitivos en esa región. Mientras que en región posterior del esclerotoma hay una alta concentración de efrinas que impiden la migración de las células de la cresta neural, que reconocen a estas proteínas por poseer receptores a efrina en sus membranas (Krull et al., 1997).

ESPECIFICACIÓN Y REGIONALIZACIÓN DE LAS CÉLULAS DE LA CRESTA NEURAL.

Las células de la cresta neural se originan por señales inductoras de la placa neural y el ectodermo superficial entre los cuales está ubicado. La presencia de Wnt, Bmp4 y 7 en el ectodermo adyacente (García-Castro et al., 2002) y Fgf8 del mesodermo inducen la especificación de los precursores de la cresta neural los cuales comienzan a expresar Msx-1 y Pax3 (Basch, 2004). La cresta neural inducida expresa Snail 1 y Snail 2 (antes llamado slug) importantes para que las células de la cresta neural puedan migrar (Basch et al., 2004). La transición epitelio-mesénquima de las células de la cresta neural, involucra la pérdida de uniones célula-célula y con ello pérdida en las moléculas de adhesión características del tubo neural como N-CAM, E-cadherina y N-cadherina, una vez que las células de la cresta neural terminan su migración y se diferencian las moléculas de adhesión se vuelven a expresar (Carlson, 2009).



Las células de la cresta neural se pueden dividir en tres dominios, según el lugar donde originan a sus derivados.

1. **Células de la cresta neural craneal.** Estas células migran de manera dorsolateral para originar el mesénquima craneofacial que se diferenciará a cartílago, hueso, neuronas de los ganglios craneales, células gliales, melanocitos y tejido conectivo de la cara. Las células de la cresta neural craneal que ingresan a los arcos y las bolsas faríngeas originan timo, los odontoblastos de los primordios del diente, los huesecillos del oído medio y la mandíbula. Las células de la cresta neural que migran en sentido ventral a las primeras 7 rombómeras toman una de las siguientes vías:

- a) Las células de la cresta neural craneal asociadas a las rombómeras 1 y 2 migran hacia el primer arco faríngeo también llamado mandibular y originan los huesos maxilar, mandibular, el yunque y martillo del oído medio. Las células de la cresta neural craneal son llevadas por el ectodermo en expansión para formar el proceso frontonasal para generar los huesos de la cara (Le Douarin and Kalcheim, 1999)
- b) Las células de la cresta neural de la rombómera 4 migran hacia el segundo arco faríngeo para originar el cartílago hioideo del cuello y el hueso del estribo del oído medio (Carlson, 2009, Gilbert, 2006).
- c) Las células de la cresta neural de la rombómera 6y 7 migran hacia el tercer arco. Algunas células de la cresta neural migran caudalmente hacia la clavícula donde se ubican en los sitios utilizados para la inserción de músculos del cuello (McGonnell et al., 2001).

Diferenciación de la cresta neural craneal.

Las células de la cresta neural craneal son las únicas con capacidad de diferenciarse en cartílago y hueso además de otros tipos celulares que también se diferencian a partir de la cresta neural del tronco (Landacre, 1921; Stone, 1926).

2. **Células de la cresta neural del tronco.** Esta cresta abarca del somita seis hasta los somitas más caudales. Estas células toman tres rutas migratorias:

Vía ventrolateral. Migran a través de la mitad anterior de cada somita. Las células que se mantienen en los esclerotomas originan las neuronas sensitivas que conforman a los ganglios raquídeos dorsales.

Las células de la cresta neural que toman la **vía ventral** originan los ganglios simpáticos, las células cromafines de la médula suprarrenal y los grupos de neuronas que rodean a la aorta.

Dorsolateral. Las células de la cresta neural que toman esta ruta migratoria se diferencian como melanocitos. Estas células migran a través de la dermis, donde entran al ectodermo a través de perforaciones que hacen en la lámina basal, de esta manera colonizan la piel y los folículos pilosos para pigmentarlos (Mayer 1973; Ericsson et al., 1992).

Diferenciación de las células de la cresta neural del tronco.

El ambiente del tejido donde se establecen las células de la cresta neural del tronco es un factor determinante para su diferenciación, la aorta dorsal expresa BMP2 que induce a las células de la cresta neural a diferenciarse en neuronas simpáticas (Shah et al., 1996); mientras que la presencia de glucocorticoides en la corteza suprarrenal induce la diferenciación de las células de la cresta neural en células cromafines de médula suprarrenal (Vogel and Weston, 1990). El factor de crecimiento glial (GGF) induce la diferenciación de las células de la cresta neural en células gliales (Shah et al., 1994)



3. **Cresta neural circunfaríngea.** Estas células se originan en la región rombencefálica posterior y en la parte distal de la faringe. La cresta circunfaríngea marca la vía de migración de las células de la cresta entérica (vagal) hacia el intestino así como las de las células de la cresta neural cardiaca hacia el corazón.

- a) **Cresta neural cardiaca.** Se ubica entre la cresta neural craneal y la del tronco. Las células de la cresta neural migran desde la cresta circunfaríngea formando la cresta cardiaca, llamada así, debido a que sus células originan el endotelio de las arterias del arco aórtico. Las células de la cresta neural cardiaca migran hacia los arcos faríngeos 4 y 6 durante la quinta semana de gestación y entran al tronco arterioso para formar el tabique troncoconal, que separa el tronco arterioso en arteria pulmonar y aorta (Waldo et al., 1998). En los ratones, las células de la cresta neural cardiaca expresan Pax3, mutaciones en este gen dan origen a un tronco arterioso persistente (falla en la separación de la arteria pulmonar y la aorta), defectos en el timo, tiroides y paratiroides (Farrell et al., 1999; Conway et al., 2000).
- b) **Cresta neural vagal.** Estas células se originan a nivel de los somitas 1 al 7 Migran hacia la región anterior del intestino anterior y migran en dirección caudal hasta poblar la longitud del intestino donde expresaran marcadores neuronales y se diferenciarán como los ganglios parasimpáticos entéricos. (Le Douarin and Teillet, 1973; rev. Hall, 2008). Defectos de migración de estas células lleva a la ausencia de ganglios parasimpáticos en la pared intestinal que produce el megacolon aganglionar o enfermedad de Hirschsprung.

Glosario

Arcos faríngeos. También llamados arcos branquiales, son estructuras que sobresalen de la superficie externa en la región de la cabeza y cuello.

Bolsas faríngeas. Se forman sobre el lado endodérmico de los arcos faríngeos y dan origen a las glándulas tiroides, paratiroides y timo.

Referencias

- Basch, L.M., García-Castro, M., Bronner-Fraser, M. (2004). Molecular Mechanisms of neural crest induction. *Birth Def Res.* 72: 109-123.
- Carlson, B.M. (2009). *Human embryology and developmental biology*; 4a Ed. Mosby Elsevier
- Conway, S.J., Bundy, J., Chen, J., Dickman, E., Rogers, R., Will, B.M. (2000). Decreased neural crest stem cell expansion is responsible for the conotruncal heart defects within the Splotch (Sp^{2H})/Pax3 mouse mutant. *CardiovasL Res.* 47:314-328.
- Chai, Y et al. Fate of the mammalian cranial neural crest during tooth and mandibular morphogenesis. *Development* 127: 1671-1679.
- Erickson, C.A., Duong, T.D., Tosney, K.W. (1992). Descriptive and experimental analysis of the dispersion of neural crest along the dorsolateral pathway and their entry into ectoderm in the chick embryo. *Dev. Biol.* 151: 251-272.
- Farrel, M., et al. (1999) A novel role for cardiac neural crest in heart development. *Trends Cardiac Med.* 9: 214-219



- García-Castro, M., Marcelle, C., Bronner-Fraser, M. (2002). Ectodermal Wnt function as a neural crest inducer. *Science* 297: 848-851.
- Gilbert S.F. (2006). *Developmental Biology*; 8a Ed. Sinauer Associates
- Hall, B. (2008). The neural crest and neural crest cells: discovery and significance for theories of embryonic organization. *J. Biosci.* 33: 781-793.
- Hall, B. (2008b). Evolutionary origins of the neural crest and neural crest cells; *Evol. Biol.*
- Krull, C., et al., (1997). Interactions between Eph-related receptor and ligands confer rostrocaudal pattern to trunk neural crest migration. *Curr. Biol.* 7: 571-580.
- Krull, C., Eberhart, J., McLennan, R., Koblar, A., Cerretti, D.P., Pasquale, E.B. (1999). Segmental patterning of the peripheral nervous system. *Dev. Biol.* 210: 203.
- Landacre, F.L. (1921) The fate of the neural crest in the head of the urodeles *J. Comp. Neurol.* 33: 1-43
- Le Douarin N. (1982). *The neural crest*. London: Cambridge University Press.
- Le Douarin, N., Kalcheim, C. (1999). *The Neural Crest*, 2nd Ed. Cambridge University Press Cambridge.
- Le Douarin, N., Teillet, M.A. (1973). The migration of neural crest cells to the wall of the digestive tract in avian embryo. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 30: 31-48.
- Mayer, T.C. (1972). The migratory pathway of neural crest cells into the skin of mouse embryos. *Dev. Biol.* 34: 39-46.
- McGonnell, I.M., McKay, I.J., Graham, A. (2001). A population of caudally migrating cranial neural crest cells: functional and evolutionary implications. *Dev. Biol.* 236: 354-363.
- Shah, N.M., Marchionni, M.A., Isaacs, I., Stroobant P., Anderson, D.J. (1994). Glial growth factor restricts mammalian neural crest stem cells to a glial fate. *Cell* 77: 349-360
- Shah, N.M., Groves, A.K., Anderson, D.J. (1996). Alternative neural crest cell fates are instructively promoted by TGF- β superfamily members. *Cell* 85: 331-343.
- Stone, L. S. (1926). Further experiments on the extirpation and transplantation of mesectoderm in *Amblystoma punctatum*; *J. Exp. Zool.* 44: 95-131
- Vogel, K.S., Weston, J.A. (1990). The sympathoadrenal lineage in avian embryos. II. Effects of glucocorticoids on cultured neural crest cells. *Dev. Biol.* 139: 13-23
- Waldo, K., Miyagawa-Tomita, S., Kumiski, D., Kirby, M.L. (1998). Cardiac neural crest cells provide new insight into septation of the cardiac outflow tract: Aortic sac to ventricular septal closure. *Dev. Biol.* 196: 129-144.

Material preparado por la Dra. en C. Verónica Díaz Hernández y Dra. en C. Carmen Méndez Herrera. Revisado por Dr. Enrique Pedernera Astegiano.