

Desarrollo de la vía dopaminérgica nigroestriatal

M. Gómez-Chavarín^{1,2}, R. Santos-Echeverría³, M. García-García², C. Torner-Aguilar⁴,
A. Báez-Saldaña²

RESUMEN

Los circuitos neuronales cerebrales al nacimiento son inmaduros; se refinan progresivamente por mecanismos intrínsecos, por los efectos que ejercen los factores del microambiente. Estos circuitos inmaduros tienen capacidad plástica, son vulnerables al impacto de factores externos o ambientales que pueden alterar su funcionalidad y resultar en la expresión de circuitos disfuncionales que pueden manifestarse en conductas aberrantes asociadas a patologías. En particular, las alteraciones funcionales de los ganglios basales pueden originar manifestaciones conductuales de algunas patologías neuropsiquiátricas. La anatomía y funcionamiento de circuitos corticoestriatales son conocidos en el animal adulto, pero ¿existe evidencia de que su madurez se completa en etapas tardías del desarrollo posnatal?

Palabras clave: circuitos neuronales, vía dopaminérgica, ganglios basales, neuronas medianas espinosas.

Development of the nigrostriatal dopaminergic pathway

ABSTRACT

Brain circuits at birth are immature and refined by intrinsic mechanisms and effects of the microenvironment. Immature neural circuits are also plastic and therefore vulnerable to the impact of external or environmental factors which can alter its functionality and result in the expression of circuits or aberrant behavior associated with pathologies. Functional abnormalities of basal ganglia can cause some neuropsychiatric pathologies and behavioral manifestations. Anatomy and functioning of the corticostriatal circuits are known in the adult animal but, is there evidence of its maturation is completed in late stages of postnatal development?

Key words: neuronal circuits, dopaminergic pathway, basal ganglia, median spiny neurons.

Madurez funcional del sistema nervioso central

Al momento del nacimiento la organización anatómica de los circuitos neuronales en el cerebro de los mamíferos presentan características sustancialmente diferentes al del cerebro adulto. Por ejemplo, los humanos nacen con exceso de contactos sinápticos que en algunas zonas del cerebro pueden llegar a ser el doble del número de contactos encontrados en el cerebro adulto¹. Por otro lado, la mielinización aumentó de forma progresiva durante el desarrollo posnatal de modo que el cerebro adulto contiene más sustancia blanca que el cerebro neonatal que prácticamente carece de ella². Estos ejemplos son evidencia de que los circuitos

neuronales del neonato son relativamente inmaduros desde el punto de vista morfológico e indican que durante el desarrollo posnatal deben existir mecanismos que promuevan la madurez de los mismos, por lo tanto, de las conductas que sustentan.

Recibido: 10 diciembre 2013. Aceptado: 2 enero 2014.

¹Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM. ²Departamento Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas. UNAM ³Campo Experimental Iguala, CIR-Pacífico Sur. INIFAP. ⁴División de Ciencias Biológicas y de la Salud. Laboratorio Neurociencias. Correspondencia: M. Gómez Chavarrín. UAM-Xochimilco. E-mail: margaritachavarin@gmail.com

El proceso de formación de circuitos cerebrales se puede dividir en dos fases³. La primera comienza durante la etapa embrionaria del desarrollo, cuando las neuronas se generan, migran, diferencian y conectan a distintas regiones cerebrales entre sí a través de la extensión de procesos axonales. Esta fase se considera “*independiente de actividad*” ya que la diferenciación celular y crecimiento axonal se determina por señales moleculares reguladas genéticamente, pueden perdurar en algunas regiones del cerebro hasta la edad adulta avanzada. Como resultado de esta fase del desarrollo, los circuitos que se establecen tienen un patrón de conectividad poco preciso y estereotipado. Durante la siguiente fase, comienza en la vida embrionaria, se extiende hasta etapas tardías de la infancia aún hasta la adolescencia, los circuitos neuronales sufren cambios plásticos gracias a los cuales la conectividad entre células se refina por mecanismos que dependen de la actividad neuronal^{4,5}. Los fenómenos que promueven este refinamiento de los circuitos radican en la elaboración, retracción y remodelado de conexiones sinápticas, se consideran dependientes de actividad porque el bloqueo farmacológico impide que se establezcan patrones normales de conectividad⁶. Muchos cambios plásticos posnatales, como sinaptogénesis, podado sináptico y mielinización axonal presentan un máximo de actividad durante la infancia o adolescencia, se extienden hasta la adultez temprana, tanto en humanos como en monos y en ratas⁷.

La plasticidad sináptica de circuitos neuronales en el cerebro en desarrollo confiere a los individuos una notable capacidad de adaptación al medio. Numerosos ejemplos que sustentan esta hipótesis se han descrito en distintas especies incluyendo aves y mamíferos. Por ejemplo, determinadas capacidades del cerebro adulto son adquiridas casi exclusivamente durante etapas tempranas del desarrollo posnatal, como lenguaje en humanos y canto en aves⁸. Una característica de estos procesos es la presencia de un periodo *crítico* o *sensible* durante el cual los circuitos expresan su máxima capacidad para ser moldeados por la experiencia. Una vez pasado ese periodo, el sistema pierde parte de su plasticidad, se hace más rígido, limitando también la capacidad de aprendizaje⁸.

En esta sucesión de ideas, se cree que la misma plasticidad que le confiere a los circuitos cerebrales de gran adaptabilidad y capacidad de aprendizaje, coloca al cerebro en desarrollo en una posición de alta vulnerabilidad. Por ejemplo, el cerebro en desarrollo es más vulnerable que el adulto a compuestos ambientales tóxicos que causan alteraciones severas y perduran más allá del periodo de intoxicación⁹. La administración de psicoestimulantes (como el metilfenidato) a ratas infan-

tes genera respuesta aversiva a la cocaína durante la adultez¹⁰. En conjunto, estos resultados indican no sólo que el cerebro infantil es aún inmaduro y más vulnerable al del adulto, sino también que factores que actúan en esta etapa de vulnerabilidad, pueden producir cambios perdurables en los circuitos neurales.

Entonces, resulta razonable preguntarse ¿cómo se adquieren las características maduras/adultas de los circuitos cerebrales? Un ejemplo clásico en donde se pone de manifiesto la plasticidad neuronal dependiente de actividad en la maduración de los circuitos cerebrales, es la privación monocular durante el periodo crítico de desarrollo del sistema visual. Este tratamiento produce alteraciones severas en patrones de segregación de axones tálamo-corticales del núcleo geniculado lateral del tálamo hacia la corteza visual y la consecuencia es la pérdida de dominancia ocular y surgimiento de alteraciones en la percepción visual¹¹. Trabajos derivados de este experimento permitieron demostrar que la exposición a patrones anormales de actividad neuronal durante el desarrollo puede tener efectos perdurables sobre conectividad y funcionamiento de los circuitos del cerebro maduro^{4,12}. Estos resultados muestran que la actividad neuronal debida a estimulación sensorial parece imprescindible para la correcta formación de circuitos neuronales. Sin embargo, aún antes de que aparezca actividad cerebral causada por aferencias sensoriales, la actividad neuronal endógena ya está presente en etapas embrionarias del desarrollo cortical¹³. En este sentido, la actividad neuronal endógena más sobresaliente es la actividad durante el sueño, que está presente desde antes del nacimiento y ocupa la mayor parte del día en neonatos. Más aún, se cree que la actividad durante el sueño también cumpliría un papel en la consolidación de memorias y aprendizaje sugiriendo que la actividad espontánea endógena, participa de manera importante a través de modificaciones plásticas a nivel de los circuitos neuronales¹⁴⁻¹⁶. Por lo tanto, los patrones normales de actividad neuronal endógenos junto con los generados por aferencias, sensoriales durante periodos críticos del desarrollo serían necesarios para dar forma a los circuitos neuronales y asignarle capacidades funcionales para llevar a cabo tareas complejas del cerebro normal, condicionando habilidades sensoriomotoras, cognitivas y aspectos de la personalidad, o eventualmente modificar de manera sustancial y perdurable dichos circuitos, siendo el sustrato de diversos desórdenes asociados con el neurodesarrollo, tales como: déficit de aprendizaje (dislexia), del comportamiento (autismo) y algunos tipos de epilepsia⁴. Entonces, esclarecer los principios neurobiológicos de la maduración de los circuitos cerebrales, puede ser importante para comprender el origen de diversas condiciones neuropsiquiátricas en el adulto^{4,5,17}.

En resumen, durante la formación de circuitos neuronales, la combinación de factores ambientales, neurotóxicos o epigenéticos podrían producir perturbaciones sutiles en la conexión.

Circuitos corticoestriatales y ganglios basales

Las manifestaciones conductuales de algunas patologías asociadas al neurodesarrollo como la esquizofrenia y el déficit de atención con hiperactividad (TDAH), inician su expresión durante la infancia o adolescencia pueden persistir en el adulto, podrían ser el resultado de un procesamiento anormal de información en la corteza de los ganglios basales (GB) asociado a alteraciones de la función dopaminérgica^{18,19}. En estas patologías, cuya etiología no está completamente clara, no se han encontrado cambios anatómicos importantes que expliquen las alteraciones de la conducta. En la actualidad, se acepta que la combinación de factores genéticos, ambientales y del desarrollo podría perturbar la formación normal de circuitos corticoestriatales. Estas alteraciones no son detectables con técnicas de imagenología, pero podrían ser el sustrato de las manifestaciones conductuales en estas patologías.

La anatomía funcional de los GB ha sido ampliamente estudiada en animales adultos y en humanos. Sin embargo, los procesos de madurez normal durante el desarrollo posnatal, en particular entre la infancia y la adultez, y de qué manera modificaciones de estos procesos pueden impactar sobre la conducta, son fenómenos poco entendidos hasta ahora. Se considera a la adolescencia como un periodo de alta vulnerabilidad asociada a cambios hormonales, conductuales y funcionales que pueden ser un punto de inflexión en el que se manifiesten alteraciones originadas en momentos previos del desarrollo²⁰⁻²². A continuación revisaremos las características anatomofuncionales de los GB adultos y algunos de los procesos de madurez que ocurren durante las primeras semanas de vida posnatal.

Ganglios basales

Los ganglios basales (GB); son un grupo de núcleos subcorticales altamente desarrollados en mamíferos, que procesan información proveniente de diferentes regiones de la corteza y modulan su función a través de una vía de retroalimentación tálamo-cortical.

Los GB están formados por un núcleo de entrada principal: *estriado* y *núcleo accumbens* (en primates caudado-putamen), los núcleos intermedios: *globo pálido* (GP o globo pálido externo en primates) y *núcleo subtálamico* (NST) y los núcleos de salida: *núcleo entopeduncular* (EP, en primates globo pálido interno) y *sustancia negra* (SN).

El núcleo principal de entrada (el estriado) recibe

aferencias excitatorias glutamatérgicas desde la corteza cerebral y tálamo. También es modulado por las vías dopaminérgicas mesencefálica ubicadas en el sustancia negra, (SN) y en el área ventral tegmental (ATV). Los núcleos de salida proyectan principalmente hacia el tálamo ventral y otras regiones subcorticales como colículo superior, núcleo pedunculopontino y la formación reticular. Las neuronas de proyección de los núcleos de salida son GABAérgicas; por lo tanto, ejercen un efecto inhibitorio sobre las estructuras que inervan. Las neuronas tálamo-corticales son glutamatérgicas y ejercen un efecto excitatorio sobre la corteza cerebral (figura 1).

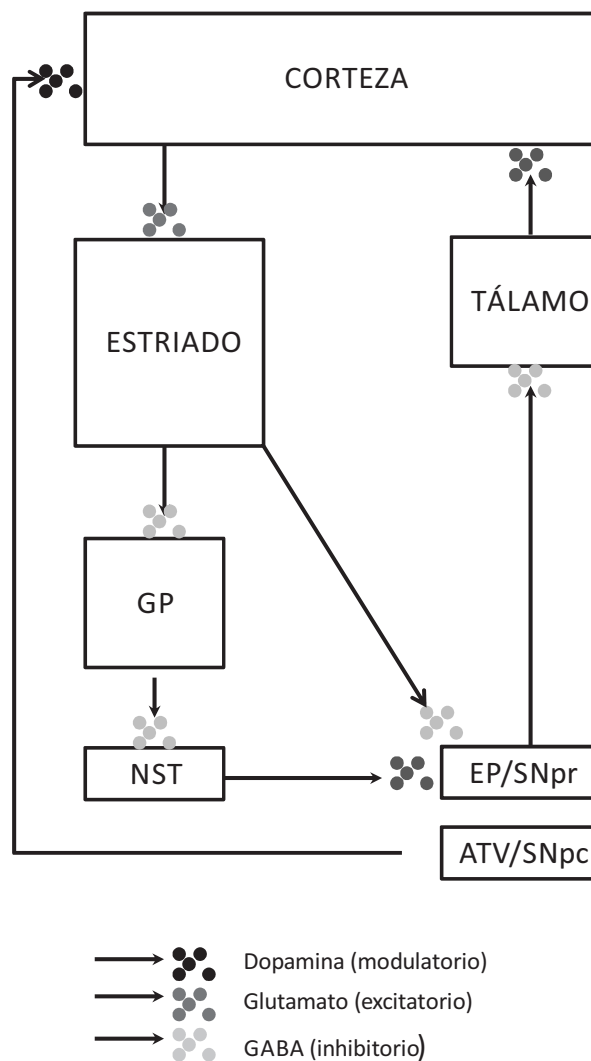


Figura 1.- Conexiones entre los GB, corteza y tálamo. (GP = globo pálido; NST = núcleo subtálamico; EP = núcleo entopeduncular; SNpr = sustancia negra part reticulata; ATV = área ventral tegmental; SNpc = sustancia negra pars compacta).

En condiciones de reposo, las neuronas de núcleos de salida de los GB muestran una alta tasa de

disparo y mantienen; por lo tanto, inhibida la actividad del tálamo, impidiendo la transmisión de información hacia la corteza. Pausas en la actividad de las neuronas de los núcleos de salida libera al tálamo del tono inhibitorio permitiendo que la actividad de las neuronas tálamo-corticales excite a la corteza a través de la liberación de glutamato.

Las neuronas del estriado se dividen en dos subpoblaciones que inervan distintos núcleos de los GB y originan de este modo las llamadas vías directas e indirectas. Ambas vías convergen sobre núcleos de salida de los GB. De acuerdo al modelo clásico, la activación de la vía directa tiene un efecto sobre la transmisión tálamo-cortical ya que inhibe a los núcleos de salida de los GB. La vía indirecta, por el contrario, tiene un efecto opuesto, porque un aumento de la actividad en esta vía redundará en un aumento en la actividad de los núcleos de salida. El papel antagónico de estas dos vías fue interpretado en el marco del control de los movimientos sacádicos oculares, se propusieron dos modos de actuación. De manera superpuesta las vías directa e indirecta operan simultáneamente aumentando el contraste de la actividad de las neuronas tálamo-corticales, del que surge consecuentemente la inhibición generalizada de las neuronas talámicas por parte de la vía indirecta y de la excitación específica de un pequeño subconjunto de neuronas talámicas por parte de la vía directa. En el modo secuencial, ambas vías actúan una después de la otra, ejerciendo un contraste temporal sobre la actividad talámica. En este modo de acción la vía indirecta mantendría inhibidas a las neuronas tálamo-corticales hasta el momento en que se desencadena la actividad de la vía directa como consecuencia de un estímulo. Este modo operacional también ha sido relacionado con la secuenciación de acciones, función atribuida a los GB²³⁻²⁶.

Circuito estriatal

El estriado está constituido aproximadamente por un 95% de neuronas GABAérgicas de proyección llamadas neuronas medianas espinosas (NEMs) que se conectan entre sí a través de axones colaterales inhibitorios, reciben el mayor número de contactos sinápticos corticoestriatales. Las NEMs también reciben aferencias dopaminérgicas mesencefálicas, glutamatergicas del tálamo y serotoninérgicas del *rafé* dorsal, cuyo papel sería modular la información proveniente de la corteza²⁷. El microcircuito estriatal se completa con un reducido número de interneuronas GABAérgicas y colinérgicas, que a pesar de ser pocas en cantidad, gracias a sus extensas arborizaciones axonales ejercen un fuerte control sobre actividad estriatal y coordinan la actividad en otras áreas más alejadas del estriado.

En la figura 2, se muestra una neurona estriatal, de las conocidas como neuronas espinosas medianas (A) identificadas por su tamaño y una dendrita a gran aumento en el que se observan las espinas dendríticas (B) con la tinción de Golgi; así como, un esquema de la triada del microcircuito estriatal con los principales sitios de contacto (C). La cabeza de espinas dendríticas es el sitio en donde se reciben el mayor número de contactos glutamatergicos excitatorios, mientras en el cuello hacen contacto inhibitorio las terminales de neuronas dopaminérgicas mesencefálicas y GABAérgicas, de esta manera ambas sinapsis, GABAérgicas y dopaminérgicas, modulan la información excitatoria cortical.

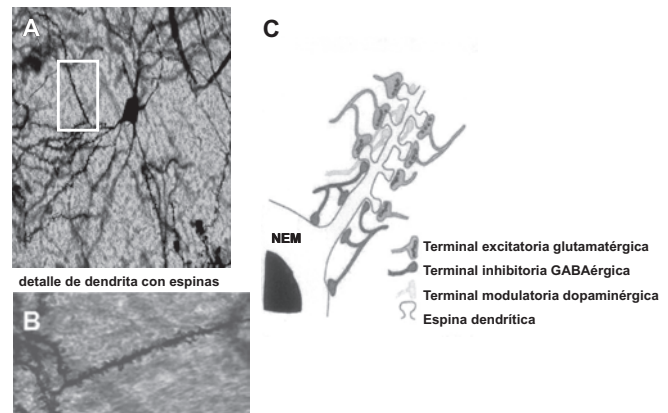


Figura 2.- Neurona espinosa medianas del estriado (A) y detalle de dendrita con espinas (B) identificadas por su tamaño y número espinas dendríticas a través de la tinción de Golgi y esquema del microcircuito estriatal con los principales sitios de contacto (C).

En animales adultos, la característica morfológica que le da el nombre a las NEM's del estriado es la alta densidad de espinas localizadas principalmente en la porción distal del árbol dendrítico (4 a 6 espinas por μ ;²⁸). En la cabeza de las espinas dendríticas hacen contacto excitatorios las terminaciones glutamatergicas corticoestriatales y en el cuello se forman sinapsis inhibitorias con terminales dopaminérgicas nigroestriatales²⁹, la ubicación anatómica de estas últimas tienen la función de modular la entrada de información cortical.

Por el número de dendritas y espinas en las NEM's se ha estimado que cada una recibe entre 5,000 y 15,000 sinapsis corticales, mientras que cada axón cortico-estriatal inerva una vasta región del estriado estableciendo muy pocos contactos con cada NEM³⁰. A diferencia de las fibras corticoestriatales, que tendrían efectos bien localizados, una única fibra dopaminérgica puede establecer varios contactos en una misma dendrita y con diversas neuronas estriatales, indicando que la especificidad moduladora dopaminérgica sería más fuerte en la dimensión temporal que en la espacial^{31,32}. Se ha propuesto que esta organización sináptica sería el

sustrato anatómico que le permite al estriado procesar información del valor de la recompensa durante la realización de tareas; ya que las NEM's podrían codificar asociaciones entre señales del sistema dopaminérgico relativas al valor de la recompensa y claves ambientales provenientes de proyecciones corticoestriatales³³.

Experimentos electrofisiológicos *in vivo* determinaron que el efecto de la dopamina sobre las neuronas estriatales puede ser tanto un aumento como una disminución de la descarga de potenciales de acción^{34,35}. En este sentido, es necesario mencionar que las neuronas estriatales expresan dos tipos de receptores dopaminérgicos distintos (receptores D₁ y D₂) cuya estimulación produce efectos antagónicos, lo que podrían explicar estas diferencias.

Maduración del circuito cortico-estriatal

Las propiedades anatómicas, morfológicas y funcionales de los circuitos estriatales provienen de descripciones realizadas principalmente en ratas y monos adultos. Sin embargo, las características morfológicas y funcionales de las neuronas estriatales y las propiedades de los circuitos corticoestriatales durante etapas tempranas del desarrollo posnatal no están bien comprendidas. Existen muy pocos estudios dedicados al análisis de la madurez de estos circuitos y confirman que las neuronas estriatales no alcanzan un aspecto anatomofuncional maduro sino hasta varias semanas después del nacimiento³⁶.

De manera semejante a los cambios plásticos que involucran formación y remodelado sináptico en la maduración posnatal de la corteza, las sinapsis corticoestriatales durante la infancia de las ratas muestran la máxima expresión de cambios morfológicos significativos.

En las dos primeras semanas posnatales, las dendritas de las NEM's tienen un aspecto relativamente delgado, presentando varicosidades, pero prácticamente carecen de espinas típicas de las NEMs adultas. Las espinas son la principal estructura del cerebro que recibe neurotransmisión excitatoria; consistentemente con ausencia de espinas, los contactos sinápticos con fibras corticales durante esta etapa del desarrollo son escasos en las NEM's inmaduras. Entre la tercera y cuarta semana de vida, el aspecto varicoso de las dendritas va desapareciendo y el número de espinas aumenta en paralelo con el número de conexiones corticoestriatales, hasta alcanzar valores adultos entre la quinta y sexta semana de vida. El mayor número de conexiones excitatorias corticoestriatales y también tálamo-estriatales se establecen durante la segunda y tercera semana de vida posnatal, después disminuye alcanzando valores

de la edad adulta³⁷. Sin embargo, en esta etapa del desarrollo los aspectos ultramicroscópicos de las sinapsis axoespinosas y axodendríticas aún son inmaduros, sugiriendo que las propiedades funcionales de las sinapsis cortico-estriatales todavía no han terminado de madurar^{36,38}.

Por lo tanto, las propiedades electrofisiológicas intrínsecas de las NEM's, como la resistencia de la corriente entrante, duración del potencial de acción y potencial de reposo de la membrana se encuentran bien desarrolladas hacia la tercera semana posnatal. Por el contrario, las propiedades extrínsecas, que dependen de las aferencias corticales, como respuesta a la estimulación eléctrica y patrón de descarga de potenciales de acción maduran una o dos semanas más tarde.

El potencial de reposo de la membrana presenta valores relativamente despolarizados durante las primeras semanas de vida y hacia la tercera semana alcanza valores comparables al adulto. Al igual que las proyecciones corticoestriatales, la innervación dopaminérgica nigroestriatal se desarrolla en las últimas etapas embrionarias y no completa su madurez tiempo después del nacimiento^{39,40}. Durante las primeras dos semanas posnatales, la proyección nigroestriatal adquiere aspecto morfológico característico del adulto³⁹. La innervación dopaminérgica del estriado ocurre con anterioridad a la llegada de proyecciones corticoestriatales, cuya arborización axonal ocurre primero en los sitios de innervación dopaminérgica más densa⁴⁰. Este hecho refleja la fuerte relación existente entre ambos fenómenos sinaptogénicos; por lo tanto, ha sido propuesto que la dopamina cumpliría un papel importante en el desarrollo estriatal^{39,42}. De hecho, ha sido demostrado que las aferencias dopaminérgicas están involucradas en la modulación de las características morfológicas de las neuronas estriatales ya que la dopamina estimularía el crecimiento y la arborización de neuritas^{27,43}.

Es interesante destacar que no todas las neuronas estriatales tardarían el mismo tiempo en madurar. Las interneuronas GABAérgicas presentarían una morfología semejante a la de animales maduros hacia el día posnatal 15. En este mismo sentido, la maduración de los aspectos electrofisiológicos y moleculares también ocurre con anterioridad a la maduración de las NEMs y durante este periodo están sujetas a un control cortical más fuerte que las NEMs^{36,44,45}.

En resumen, la literatura actual sugiere que el aspecto morfológico y funcional del microcircuito estriatal se asemeja al aspecto adulto hacia la cuarta semana de vida, que en roedores corresponde a la infancia tardía o preadolescencia (figura 3). El hecho que algunos componentes del circuito maduren antes que otros, sugiere la idea de que los primeros influyen

sobre la maduración de los segundos, como podría ser el caso de las vías dopaminérgicas o interneuronas GABAérgicas sobre las NEMs. Poco se conoce sobre el establecimiento y maduración posnatal de las vías corticoestriatales, y acerca de los cambios funcionales y anatómicos del circuito estriatal durante la adolescencia. Estudios recientes de tractografía cerebral en humanos demostraron que la conectividad corticoestriatal se establece con distintos grados de fuerza, y que el balance de conectividad cortico-estriatal de un individuo puede predecir algunos rasgos de la personalidad, como la búsqueda de novedades o recompensa. La fuerza de la conectividad podría deberse a distintos factores, como la mielinización, densidad y geometría de los axones⁴⁶, sugiriendo procesos madurativos que podrían influir en la conformación anatómica de los circuitos e impactar sobre aspectos de la personalidad. En este sentido, también se cree que algunas patologías del desarrollo relacionadas con los GB, como las pertenecientes a trastornos obsesivos compulsivos, estarían asociadas a alteraciones de procesos madurativos que podrían modificar la comunicación y plasticidad corticoestriatal⁴⁷.

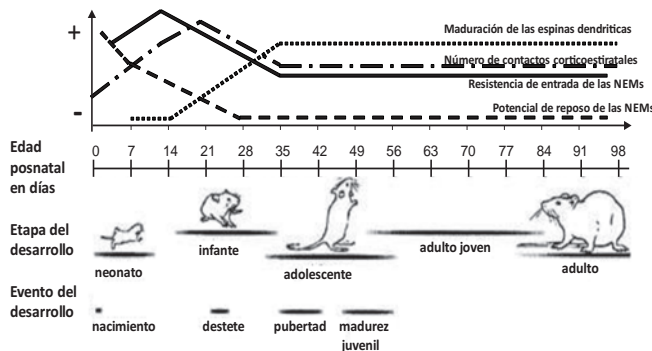


Figura 3.- Esquema de las edades correspondientes a distintas etapas del desarrollo en roedores y cambios clave en la madurez de los circuitos estriatales.

DISCUSIÓN

Durante el desarrollo posnatal normal los circuitos corticoestriatales sufren un proceso de refinamiento. Este proceso se inicia cuando existe una alta conectividad corticoestriatal en la infancia que se caracteriza por ser difusa y superpuesta, tener una elevada actividad espontánea en el estriatal y un nivel bajo de sinapsis. Durante la adolescencia, como resultado de la experiencia y facilitado por la dopamina, las áreas corticoestriatales se van reduciendo. La lesión neonatal de las vías dopaminérgicas muestra un patrón de conectividad corticoestriatales espacial limitado y estereotipado en los ratones de edad juveniles. Lo que sugiere

que durante la formación de los circuitos, la conectividad cortico-estriatal se expande por las vías dopaminérgicas durante una fase crítica del desarrollo, la infancia, que se caracteriza por una alta capacidad plástica del sistema.

En la infancia, se establece un alto número de conexiones corticales sobre cada NEM que podría tener un efecto sobre la capacidad asociativa del estriado. Mayor capacidad asociativa del estriado impacta fuertemente sobre el establecimiento de patrones conductuales. Este repertorio se adquiere a partir de la creciente exposición a nuevas experiencias durante la infancia tardía y adolescencia, lo cual determinará el *estado final del sistema*, caracterizado por retracción de conexiones corticoestriatales funcionales, que podría ser el resultado del podado y estabilización sináptica mediada por mecanismos de plasticidad sináptica dependientes de dopamina durante el desarrollo. En este contexto, cabe preguntarse si un ambiente pobre de estímulos en el que se desarrollan los animales de laboratorio no favorece la oportunidad de que observemos una retracción funcional o menor conectividad corticoestriatales. Por lo que sería atractivo preguntarse qué sucedería con las propiedades fisiológicas del sistema corticoestriatales de animales criados en ambientes enriquecidos, ya que se sabe que la complejidad de las espinas dendríticas de las NEM's aumenta en respuesta a una crianza en un ambiente enriquecido durante la infancia y cuál sería su interacción con la disponibilidad dopaminérgica durante el desarrollo. En esta secuencia de ideas, es posible pensar que la lesión dopaminérgica neonatal limitaría las capacidades de los GB, impactando sobre la flexibilidad conductual en animales.

Es necesario considerar la creencia que la dopamina tiene un efecto sobre la morfología de las NEM's en las que aumenta la formación de procesos²⁷, en que el establecimiento de conexiones corticoestriatales en roedores se observa la expansión anatómica y neuroquímica entre la tercera y sexta semana de vida, para después mostrar retracción³⁷. Estas evidencias sugieren que las vías dopaminérgicas cumplen con una doble función en distintas fases del desarrollo posnatal, promoviendo expansión funcional de los circuitos corticoestriatales durante un periodo crítico de desarrollo de estos circuitos⁴⁸, después en el refinamiento y retracción de los circuitos que se moldean por la experiencia.

Por lo que es importante distinguir si los cambios madurativos facilitados, son el resultado de la acción crónica o aguda de la dopamina. Es consistente con la idea que ejerce un efecto estructural sobre las conexiones corticoestriatales que sería persistente y podría explicar algunas alteraciones funcionales en la edad adulta. Modelos animales que permitan afectar transitoriamente los niveles de dopamina cerebrales, en distintas etapas del desarrollo, serán necesarios para contestar esta pregunta.

Las interneuronas GABAérgicas extienden procesos axonales que abarcan grandes áreas estriatales y regulan la excitabilidad de las NEM's a través de un proceso de inhibición anterógrada limitando la expansión temporal de los potenciales de acción descargados por las NEM's^{36,39}. Gracias a su localización anatómica en el microcircuito estriatal, podrían actuar sobre distintas conexiones corticoestriatales modulando la actividad de un gran número de NEM's simultáneamente. Durante el desarrollo posnatal, la maduración funcional y morfológica de estas interneuronas ocurre más temprano que la maduración de las NEM's sugiriendo que las interneuronas además de regular la función del microcircuito estriatal podrían tener un papel en su maduración^{45,50,51}. Que las interneuronas son más excitables que las NEMs, su función puede ser modulada por vías dopaminérgicas y que la lesión dopaminérgica neonatal reduce el número de interneuronas GABAérgicas estriatales hacia la cuarta semana de vida^{52,53}.

El deterioro corticoestriatal de los ratones juveniles lesionados e hiperactivos podría reflejar una disminución de la inhibición anterógrada, en tanto que el aumento en los ratones adultos podría ser fruto de la maduración posnatal de las interneuronas GABAérgicas. Este proceso madurativo podría ser una explicación alternativa a la disminución ontogenética de la actividad espontánea estriatal que había sido interpretada como un proceso fisiológico de depresión corticoestriatal del desarrollo pero que podría reflejar el aumento del tono GABAérgico dentro del estriado, tal como ha sido reportado en otras estructuras cerebrales.

Por lo tanto, es interesante plantear la posibilidad que la maduración de los circuitos corticoestriatales dependientes de dopamina ocurra, al menos en parte, a través de la maduración de las interneuronas GABAérgicas. Esta posibilidad es atractiva ya que desórdenes neuropsiquiátricos del desarrollo como esquizofrenia y síndrome de Gilles de la Tourette han sido relacionado con alteraciones en estas interneuronas⁵⁴.

Los hallazgos fisiológicos obtenidos en el modelo de lesión dopaminérgica neonatal presentan paralelismos interesantes con alteraciones anatomofuncionales descritas en pacientes con TDAH. Por ejemplo, el volumen estriatal de sujetos control durante la infancia es significativamente mayor que de pacientes con TDAH. Hacia el final de la adolescencia el estriado de los sujetos control se reduce de tamaño en mayor medida que los sujetos con TDAH, desapareciendo las diferencias entre ambos grupos y sugiriendo que la conectividad corticoestriatal "normal" es abundante en la infancia y que se refina durante el desarrollo¹⁹. Un estudio tractográfico sugirió que la conectividad axonal corticoestriatal en pacientes con TDAH se encuentra

desorganizada durante la infancia y adolescencia⁵⁵.

Desde un punto de vista funcional, la conectividad corticoestriatal en pacientes con TDAH está deteriorada respecto de sujetos normales y las diferencias revierten bajo el efecto de psicoestimulantes^{56,57}. Por ejemplo; en los ratones con lesión corticoestriatal neonatal, se revierte con la administración de psicoestimulantes, este efecto sólo se observa en ratones que desarrollan hiperlocomoción, lo que sugiere que la disminución de la conectividad funcional corticoestriatal podría ser el fenotipo de la hiperactividad del TDAH.

Por lo que sería posible establecer un paralelo entre el modelo de lesión dopaminérgica neonatal en ratones y el TDAH en humanos. El desarrollo de modelos animales de TDAH se dirige principalmente la hiperactividad locomotora pero puede confundirse con otras alteraciones de la conducta^{19,58}. Además en algunas condiciones experimentales no todos los ratones lesionados presentan el fenotipo hiperlocomotor durante la infancia, otros autores han reportado la presencia de ciertos déficit conductuales en relación al aprendizaje de conductas que podrían relacionarse con otras alteraciones conductuales del TDAH^{59,60}. Es posible, entonces, que la hiperactividad asociada a daños corticoestriatales sea sólo uno de los posibles fenotipos conductuales inducidos, por la lesión y que los ratones lesionados que no desarrollan hiperactividad presenten alteraciones de otras conductas (impulsividad, atención y perseverancia).

Por lo tanto, el uso de un modelo de lesión dopaminérgica neonatal podría ser útil para estudiar las bases neurofisiológicas de otras patologías asociadas al malfuncionamiento de la conectividad corticoestriatales, pero también para el estudio de otras conductas mediadas por los GB, como los aprendizajes instrumentales, la formación de hábitos y conductas perseverantes.

AGRADECIMIENTOS

Al técnico académico Gabriel Pérez Soto por su participación en el diseño y elaboración de las figuras.

REFERENCIAS

1. Huttenlocher PR, de Courten C. The development of synapses in striate cortex of man. *Hum Neurobiol* 1987;6(1):1-9.
2. Manukian KH, Kirakosian LG. Proteolipids in developing rat brain. *Neurochem Res* 1985;10(11):1533-45.
3. Goodman CS, Shatz CJ. Developmental mechanisms that generate precise patterns of neuronal connectivity. *Cell* 1993;72 Suppl:77-98.
4. Penn AA, Shatz CJ. Brain waves and brain wiring: the role of endogenous and sensory-driven neural activity in development. *Pediatr Res* 1999;45(4 Pt 1):447-58.
5. Sur M, Rubenstein JL. Patterning and plasticity of the cerebral cortex. *Science* 2005;310(5749):805-10.
6. Katz LC, Shatz CJ. Synaptic activity and the construction of

- cortical circuits. *Science* 1996;15:274(5290):1133-8.
7. Watson RE, Desesso JM, Hurtt ME, Cappon GD. Postnatal growth and morphological development of the brain: a species comparison. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2006;77(5):471-84.
 8. Knudsen EI. Sensitive periods in the development of the brain and behavior. *J Cogn Neurosci* 2004;16(8):1412-25.
 9. Rodier PM. Vulnerable periods and processes during central nervous system development. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 2:121-4.
 10. Andersen SL, Arvanitogiannis A, Pliakas AM, LeBlanc C, Carlezon WA Jr. Altered responsiveness to cocaine in rats exposed to methylphenidate during development. *Nat Neurosci* 2002;5(1):13-4.
 11. Hubel DH, Wiesel TN. Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *J Neurophysiol* 1964;28(6):1041-59.
 12. Luna B. Developmental changes in cognitive control through adolescence. *Adv Child Dev Behav* 2009;37:233-78.
 13. Blankenship AG, Feller MB. Mechanisms underlying spontaneous patterned activity in developing neural circuits. *Nat Rev Neurosci* 2010;11(1):18-29.
 14. Stickgold R, Hobson JA, Fosse R, Fosse M. Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. *Science* 2001;294(5544):1052-7.
 15. Hobson JA, Pace-Schott EF. The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(9):679-93.
 16. Massimini M, Tononi G, Huber R. Slow waves, synaptic plasticity and information processing: insights from transcranial magnetic stimulation and high-density EEG experiments. *Eur J Neurosci* 2009;29(9):1761-70.
 17. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(8):617-28.
 18. O'Donnell P, Lewis BL, Weinberger DR, Lipska BK. Neonatal hippocampal damage alters electrophysiological properties of prefrontal cortical neurons in adult rats. *Cereb Cortex* 2002;12(9):975-82.
 19. Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24(4):417-63.
 20. Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci* 2008;9(12):947-57.
 21. Wahlstrom D, White T, Luciana M. Neurobehavioral evidence for changes in dopamine system activity during adolescence. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34(5):631-48.
 22. Wichmann T, DeLong MR. Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6(6):751-8.
 23. Chevalier G, Deniau JM. Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends Neurosci* 1990;13(7):277-80.
 24. Hikosaka O, Nakahara H, Rand MK, Sakai K, Lu X, Nakamura K, et al. Parallel neural networks for learning sequential procedures. *Trends Neurosci* 1999;22(10):464-71.
 25. Graybiel AM. The basal ganglia and chunking of action repertoires. *Neurobiol Learn Mem* 1998;70(1-2):119-36.
 26. Schmidt U, Beyer C, Oestreicher AB, Reisert I, Schilling K, Pilgrim C. Activation of dopaminergic D1 receptors promotes morphogenesis of developing striatal neurons. *Neuroscience* 1996;74(2):453-60.
 27. Wilson CJ, Groves PM. Spontaneous firing patterns of identified spiny neurons in the rat neostriatum. *Brain Res* 1981;7:220(1):67-80.
 28. Bolam JP, Hanley JJ, Booth PA, Bevan MD. Synaptic organization of the basal ganglia. *J Anat* 2000;196 (Pt 4):527-42.
 29. Zheng T, Wilson CJ. Corticostriatal combinatorics: the implications of corticostriatal axonal arborizations. *J Neurophysiol* 2002;87(2):1007-17.
 30. Groves PM, Linder JC, Young SJ. 5-hydroxydopamine-labeled dopaminergic axons: three-dimensional reconstructions of axons, synapses and postsynaptic targets in rat neostriatum. *Neuroscience* 1994;58(3):593-604.
 31. Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 2002;10;36(2):241-63.
 32. Schultz W, Apicella P, Ljungberg T. Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *J Neurosci* 1993;13(3):900-13.
 33. Kitai ST, Sugimori M, Kocsis JD. Excitatory nature of dopamine in the nigro-caudate pathway. *Exp Brain Res* 1976;24(4):351-63.
 34. Mercuri N, Bernardi G, Calabresi P, Cotugno A, Levi G, Stanzione P. Dopamine decreases cell excitability in rat striatal neurons by pre- and postsynaptic mechanisms. *Brain Res* 1985;358(1-2):110-21.
 35. Tepper JM, Sharpe NA, Koós TZ, Trent F. Postnatal development of the rat neostriatum: electrophysiological, light- and electron-microscopic studies. *Dev Neurosci* 1998;20(2-3):125-45.
 36. Butler AK, Uryu K, Chesselet MF. A role for N-methyl-D-aspartate receptors in the regulation of synaptogenesis and expression of the polysialylated form of the neural cell adhesion molecule in the developing striatum. *Dev Neurosci* 1998;20(2-3):253-62.
 37. Sharpe NA, Tepper JM. Postnatal development of excitatory synaptic input to the rat neostriatum: an electron microscopic study. *Neuroscience* 1998;84(4):1163-75.
 38. Voorn P, Kalsbeek A, Jorritsma-Byham B, Groenewegen HJ. The pre- and postnatal development of the dopaminergic cell groups in the ventral mesencephalon and the dopaminergic innervation of the striatum of the rat. *Neuroscienc* 1988;25(3):857-87.
 39. Snyder-Keller AM. Development of striatal compartmentalization following pre- or postnatal dopamine depletion. *J Neurosci* 1991;11(3):810-21.
 40. Nisenbaum LK, Webster SM, Chang SL, McQueeney KD, LoTurco JJ. Early patterning of pre- and postnatal axons to the striatal patch compartment in the neonatal mouse. *Dev Neurosci* 1998;20(2-3):113-24.
 41. Graybiel AM. Correspondence between the dopamine islands and striosomes of the mammalian striatum. *Neuroscienc* 1984;13(4):1157-87.
 42. Meredith GE, Ypma P, Zahm DS. Effects of dopamine depletion on the morphology of medium spiny neurons in the shell and core of the rat nucleus accumbens. *J Neurosci* 1995;15(5 Pt 2):3808-20.
 43. Schlösser B, Klaus G, Prime G, Ten Bruggencate G. Postnatal development of calretinin- and parv. *J Comp Neurol* 1999;8;405(2):185-98.
 44. Chesselet MF, Plotkin JL, Wu N, Levine MS. Development of striatal fast-spiking GABAergic interneurons. *Prog Brain Res* 2007;160:261-72.
 45. Cohen MX, Schoene-Bake JC, Elger CE, Weber B. Connectivity-based segregation of the human striatum predicts personality characteristics. *Nat Neurosci* 2009;12(1):32-4.
 46. Yin HH, Knowlton BJ. The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(6):464-76.
 47. Soiza-Reilly M, Azcurra JM. "Developmental striatal critical period of activity-dependent plasticity is also a window of susceptibility for haloperidol induced adult motor alterations. *Neurotoxicol Teratol* 2009;31(4):191-7.

49. Mallet N, Le Moine C, Charpier S, Gonon F. "Feedforward inhibition of projection neurons by fastspiking GABA interneurons in the rat striatum *in vivo*. *J Neurosci* 2005; 25(15):3857-69.
50. Plotkin JL, Wu N, Chesselet MF, Levine MS. Functional and molecular development of striatal fastspiking GABAergic interneurons and their cortical inputs. *Eur J Neurosci* 2005;22(5):1097-108.
51. Schlosser B, Klaus G, Prime G, Ten Bruggencate G. "Postnatal development of calretinin- and parvalbumin-positive interneurons in the rat neostriatum: an immunohistochemical study. *J Comp Neurol* 1999;405(2): 185-98.
52. Pezzi S, Checa N, Alberch J. The vulnerability of striatal projection neurons and interneurons to excitotoxicity is differentially regulated by dopamine during development. *Int J Dev Neurosci* 2005;23(4):343-9.
52. Fino E, Glowinski J, Venance L. Effects of acute dopamine depletion on the electrophysiological properties of striatal neurons. *Neurosci Res* 2007;58(3):305-16.
54. Kataoka Y, Kalanithi PS, Grantz H, Schwartz ML, Saper C, Leckman JF, et al. Decreased number of parvalbumin and cholinergic interneurons in the striatum of individuals with Tourette syndrome. *J Comp Neurol* 2010;518(3):277-91.
55. Ashtari M, Kumra S, Bhaskar SL, Clarke T, Thaden E, Cervellione KL, et al. Attentiondeficit/ hyperactivity disorder: a preliminary diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 57(5):2005:448-55.
56. Cao X, Cao Q, Long X, Sun L, Sui M. Abnormal resting-state functional connectivity patterns of the putamen in medication-naive children with attention deficit hyperactivity disorder. *Brain Res* 2009;1303:195-206.
57. Rubia K, Halari R, Cubillo A, Mohammad AM, Brammer M, Taylor E. Methylphenidate 2009.
58. Nigg JT. Is ADHD a disinhibitory disorder? *Psychol Bull* 2004; 127(5): 571-98.
59. Avale ME, Nemirovsky SI, Raisman-Vozari R, Rubinstein M. Elevated serotonin is involved in hyperactivity but not in the paradoxical effect of amphetamine in mice neonatally lesioned with 6- hydroxydopamine. *J Neurosci Res* 2004;78(2): 289-96.
60. Nemirovsky SI, Avale ME, Brunner D, Rubinstein M. Reward-seeking and discrimination deficits displayed by hypodopaminergic mice are prevented in mice lacking dopamine D4 receptors. *Synapse* 2009;63(11):991-7.
61. Wilson CJ. The generation of natural firing patterns in neostriatal neurons. *Prog Brain Res* 1993;99:277-97.
62. Woo TU, Crowell AL. Targeting synapses and myelin in the prevention of schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;73(2-3):193-207.
63. Yuste R. Introduction: spontaneous activity in the developing central nervous system. *Semin Cell Dev Biol* 1997;8(1):1-4.