



## **ESTUDIO HISTOLÓGICO DEL DESARROLLO DEL CEREBELO HISTOLOGICAL STUDY OF THE DEVELOPMENT OF THE CEREBELLUM**

**García Jarabo, E y Rodríguez Serrano, A.**

Departamento de Biología Celular. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

### **RESUMEN**

Se estudia histológicamente el desarrollo del cerebelo en la rata y se compara cronológicamente con el humano. El cerebelo deriva del rombencéfalo y su esbozo se establece en E<sub>r</sub>15d/E<sub>h</sub>8s (**Embrión días/semanas**). La fuente de neuronas en el cerebelo es: 1) región subventricular, desde donde migran radialmente los precursores de las neuronas de Purkinje hacia la parte más dorsal del esbozo cerebeloso, formando múltiples capas (E<sub>r</sub>18d/E<sub>h</sub>13s), para más adelante organizarse en una sola hilera (P<sub>r</sub>6d/E<sub>h</sub>30s; **Postnatal**); 2) parte rostral del labio rómbico, a partir del cual y por migración tangencial hacia la zona dorsal, se genera la capa granular externa (EGL) (E<sub>r</sub>17d/E<sub>h</sub>10s). Desde la EGL, los granos migran hacia la profundidad sobrepasando los somas de Purkinje, para constituir la capa granular interna (IGL) (P<sub>r</sub>0-1d/E<sub>h</sub>20s). Posteriormente la EGL desaparece (P<sub>r</sub>20d/P<sub>h</sub>7meses), estableciéndose una única capa granular. La laminación primaria se inicia en E<sub>r</sub>20-21d/E<sub>h</sub>12s y la secundaria en P<sub>r</sub>0-1d/E<sub>h</sub>15s.

**Palabras clave:** cerebelo, desarrollo, embrión, postnatal.

### **SUMMARY**

We study the histological cerebellar development in rats and we compared it chronologically to humans. The cerebellum derives from the hindbrain, and its origin occurs in E<sub>r</sub>15d/E<sub>h</sub>8w (embryo days/weeks). Sources of neurons in the cerebellum are: 1) subventricular region where precursors of Purkinje neurons migrate radially towards to the dorsal surface of the cerebellar anlage, where they organize in several layers (E<sub>r</sub>18d/E<sub>h</sub>13w). Later, Purkinje

neurons arranged in a unique layer ( $P_r6d/E_h30w$ ; Postnatal); 2) rostral part of the rhombic lip, from which granule cells precursors migrate tangentially to constitute the external granular layer (EGL) located next to the dorsal area of the cerebellar anlage ( $E_r17d/E_h10w$ ). EGL granule cells migrate to a deeper position, overcoming the Purkinje layer to form the internal granule layer (IGL) ( $P_r0-1d/E_h20w$ ). Subsequently EGL disappears ( $P_r20d/P_h7months$ ), establishing a single granular layer. The primary lamination starts in  $E_r20-21d/E_h12w$  and secondary lamination in  $P_r0-1d/E_h15w$ .

**Key words:** cerebellum, development, embryo, postnatal.

## INTRODUCCIÓN.

El cerebelo está localizado en la fosa craneal posterior, detrás de la protuberancia y bulbo raquídeo. Macroscópicamente el cerebelo presenta en su superficie numerosos surcos que delimitan las laminillas cerebelosas. La corteza cerebelosa se localiza en la superficie, y se continúa de una laminilla a otra. En el eje de las laminillas se sitúa la sustancia blanca. La corteza está formada por tres capas: capa molecular, capa de las neuronas de Purkinje y capa granular.

El desarrollo del cerebelo en la rata ha sido estudiado clásicamente por Altman<sup>1, 2</sup> y Altman y Bayer<sup>3, 4</sup>. El cerebelo deriva del rombencéfalo. En las caras laterales y extremo posterior del rombencéfalo se encuentran los labios rómbicos, regiones donde los neuroblastos presentan una intensa actividad proliferativa. Los labios rómbicos junto con la zona ventricular, son las dos regiones germinales de donde proceden las células que constituyen el cerebelo<sup>7</sup>.

En la bibliografía revisada no hemos encontrado publicaciones que comparen histológicamente los fenómenos que ocurren durante el desarrollo del cerebelo en la rata y lo relacionen con la especie humana. En este estudio hemos utilizado parte del trabajo de Corral de la Fuente<sup>5</sup> respecto al desarrollo en la rata y se ha comparado con los esquemas del desarrollo humano presentados por Niewenhuys y cols<sup>8</sup>.

## OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es mostrar en imágenes las etapas fundamentales del desarrollo histológico del cerebelo en la rata y establecer una comparación cronológica con el del humano.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Las ratas gestantes fueron sacrificadas mediante decapitación, previa anestesia, en los diferentes días de gestación (E15 a E21) y sus crías en la etapa postnatal (P0 a P25). Las muestras se fijaron

en methacarn y se incluyeron en parafina. Se realizaron cortes sagitales seriados de 7  $\mu\text{m}$  de espesor, en la región del vermis cerebeloso. Los cortes se tiñeron con hematoxilina-eosina.

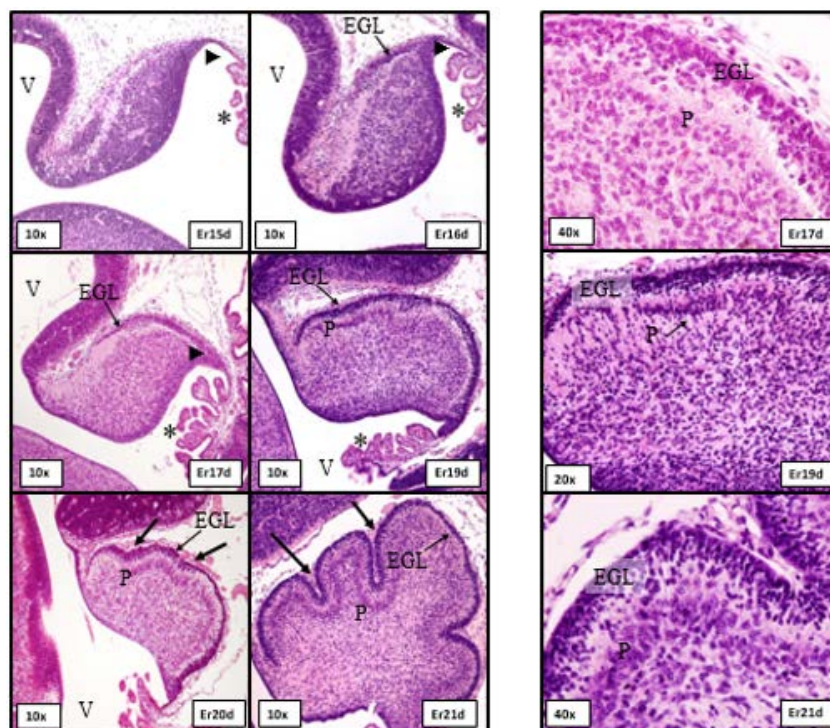
## RESULTADOS

### Periodo Embrionario

Los cambios histológicos más significativos del desarrollo embrionario del cerebelo en la rata se muestran en la figura 1.

- **Er15:** se forma el primordio cerebeloso, como una prominencia que hace relieve hacia ventrículo (V). Cerca del ventrículo hay una gran tasa de proliferación celular con numerosas mitosis. (► : labio rómbico; \*: plexo coroideo).
- **Er16/17:** aumenta la densidad nuclear en la región ventricular. En la proximidad de la zona dorsal se establece la capa granular externa (EGL). Cerca de esta zona, se concentran varias hileras de precursores de las neuronas de Purkinje (P).
- **Er18/19:** aumenta de tamaño el esbozo cerebeloso y disminuye la densidad celular. La EGL se extiende dorsalmente por la superficie del esbozo cerebeloso. Se hace más evidente la disposición en múltiples capas de las neuronas de Purkinje (P).
- **Er20/21:** En Er20 se observan pequeñas invaginaciones (→) en la superficie dorsal del esbozo que indican el inicio de la laminación del cerebelo y se hacen más profundas en Er21. En esta fase, la EGL abarca toda la superficie de la corteza del cerebelo.

Figura 1

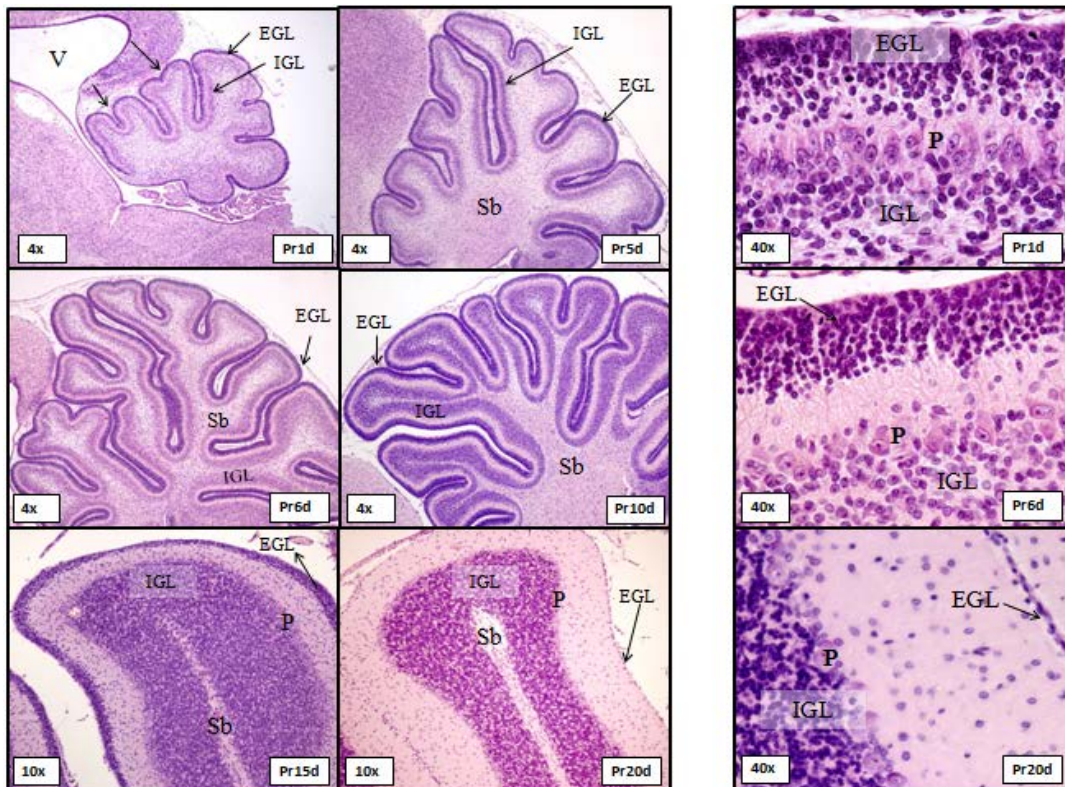


## Periodo Postnatal

Los cambios histológicos más significativos durante el periodo postnatal del cerebelo en la rata se muestran en la figura 2.

- **P<sub>r</sub>0/P<sub>1</sub>**: se identifica la capa granular interna (IGL). Comienzo de la laminación secundaria a partir de las laminillas primarias (→).
- **P<sub>r</sub>2**: la EGL se hace más gruesa y laminación más acusada.
- **P<sub>r</sub>4/P<sub>r</sub>5**: la EGL es más gruesa y se observan abundantes mitosis. Al mismo tiempo, la IGL aumenta su espesor mostrando un límite claro con la sustancia blanca (Sb).
- **P<sub>r</sub>6**: la laminación se hace más profunda y compleja. La IGL supera en espesor a la EGL y presenta menor densidad nuclear. Las neuronas de Purkinje (P) forman una sola hilera.
- **P<sub>r</sub>10**: se incrementa el espesor de IGL respecto a las etapas anteriores.
- **P<sub>r</sub>15**: la EGL se hace más estrecha y la capa molecular casi duplica su espesor.
- **P<sub>r</sub>20**: la EGL se limita a una sola hilera de células.
- **P<sub>r</sub>25**: la corteza cerebelosa alcanza su madurez histológica, organizándose en tres capas.

**Figura 2**



## DISCUSIÓN

La comparación de nuestros resultados con los esquemas descritos por Nieuwenhuys y cols<sup>8</sup> en la especie humana se resumen en la siguiente tabla:

<b>ETAPAS</b>	<b>RATA</b>	<b>HUMANO</b>
<b>Aparición del esbozo cerebeloso</b>	E <sub>r</sub> 15d	E <sub>h</sub> 8s
<b>Formación de la capa granular externa (EGL)</b>	E <sub>r</sub> 17d	E <sub>h</sub> 10s
<b>Neuronas de Purkinje dispuestas en múltiples capas</b>	E <sub>r</sub> 18d	E <sub>h</sub> 13s
<b>Neuronas de Purkinje dispuestas en una sola capa</b>	P <sub>r</sub> 6d	E <sub>h</sub> 30s
<b>Formación de la capa granular interna(IGL)</b>	P <sub>r</sub> 0-1d	E <sub>h</sub> 20s
<b>Desaparición de la EGL y formación de la capa granular definitiva.</b>	P <sub>r</sub> 20d	P <sub>h</sub> 7m
<b>Laminación primaria</b>	E <sub>r</sub> 20-21d	E <sub>h</sub> 12s
<b>Laminación secundaria</b>	P <sub>r</sub> 0-1d	E <sub>h</sub> 15s

d: días; s: semanas; m: meses

En la rata el desarrollo del cerebelo está repartido entre el periodo embrionario y postnatal. En la especie humana, sin embargo, la mayoría de los cambios se producen durante la gestación y solo algunas modificaciones, como la desaparición de la EGL ocurre a los 7 meses postnatales, terminando la maduración del cerebelo a los 2 años de edad<sup>6</sup>. Otra diferencia entre la rata y el humano es que la lámina disecante (banda de escasa celularidad situada entre las neuronas de Purkinje y la IGL) descrita en el humano<sup>8</sup>, no se observa en la rata.

## CONCLUSIONES

El desarrollo del cerebelo en la rata está repartido entre el periodo embrionario (esbozo cerebeloso, inicio de formación de EGL y laminación primaria) y postnatal (disposición de somas de Purkinje en múltiples capas y posterior organización en una sola capa, laminación secundaria e inicio de la formación de la IGL). En la especie humana, sin embargo, gran parte del desarrollo se establece en el periodo gestacional. En ambas especies, la desaparición de la EGL se produce en el periodo postnatal.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Altman J. Morphological development of the rat cerebellum and some of its mechanism. *Exp Brain Research*; (Suppl. 6). 1982. 8-49.
- Altman J. Postnatal development of the cerebellar cortex in the rat. I. The external germinal layer and transitional molecular layer. *J Comp Neur.* 1972. 145 (3). 353-397.
- Altman J, Bayer S. Embryonic development of the rat cerebellum. I. Delineation of the cerebellar primordium and early cell movements. *J Comp Neurol.* 1985. 231:1-26.
- Altman J, Bayer S. Embryonic development of the rat cerebellum. III Regional differences in the time of origin, migration and settling of Purkinje cells. *J Comp Neurol.* 1985. 231:42-65.
- Corral de la Fuente. E. Actividad proliferativa de los precursores neuronales en la corteza cerebelosa durante el desarrollo y su localización en el adulto: estudio inmunohistoquímico con bromodesoxiuridina. Madrid. 2014.
- Lordkipanidze T, Dunaevsky A. Purkinje cell dendrites grow in alignment with Bergmann glia. *Glia.* 2005; 15; 51(3):229-34.
- Machold RP, Kittel DJ, Fishell GJ. Antagonism between Notch and bone morphogenetic protein receptor signaling regulates neurogenesis in the cerebellar rhombic lip. *Neural Dev.* 2:5. 2007
- Nieuwenhuys, R; Voogd, J; Van Uijzen, C. *Development. The Human Central Nervous System.* 4° ed. Springer. Berlín. 2008. 32-39.