El impreciso destino de un linaje neuronal, las células de Cajal-Retzius

Flores-Cruz MG,[1] Escobar A[1]

RESUMEN

La prolijidad en la proliferación neuronal durante el desarrollo del SNC se compara en dimensión con la muerte neuronal programada. Son varias las estirpes neuronales cuyo pico de aparición sucede en el desarrollo y, al terminar éste, mueren o cambian su morfología, como sucede con las células de Cajal-Retzius (CRc). Durante la ontogenia, estas neuronas sintetizan y secretan la proteína reelin *que, en el proceso de migración neuronal participa como señal de alto para el avance de las neuronas; sin embargo, al término de la migración las CRc desaparecen de la primera capa de la neocorteza. Trabajos recientes abordan posibles mecanismos que intentan aclarar el destino de ese linaje neuronal.*

Palabras clave: *células de Cajal-Retzius, proteína* reelin*, apoptosis.*

Rev Mex Neuroci 2006; 7(2): 147-149

The unprecise destiny of a neuronal lineage, Cajal-Rezius cells

ABSTRACT

Neuronal proliferation during central nervous system (CNS) development is a phenomenon comparable to programmed neuronal death. Once CNS development ends, several neuronal lineages die or change their morphology, as it occurs to Cajal-Retzius cells whose proliferation peak takes place during embryonic period. At ontogeny, CRc synthesize and release reelin*, a stop-signal protein for the migrating neurons to the cortical layers, although at the end of neuronal migration the majority of CRc disappear from layer I at neocortex. The fate of Cajal-Retzius cells and the possible mechanisms related to the "vanishing" of these neurons has been subject only of recent research.*

Key words: *Cajal-Retzius cell, reelin, apoptosis.*

Rev Mex Neuroci 2006; 7(2): 147-149

El desarrollo del SNC alterna fases de proliferación celular con fenómenos de muerte neuronal masiva, no necrótica, es decir, apoptosis. Esta alternancia es necesaria para asegurar el adecuado arreglo citoarquitectónico en las estructuras cerebrales.[1,2]

La neocorteza alberga a varias poblaciones neuronales que son eliminadas al final del desarrollo, por ejemplo las células de Martinotti y de Cajal-Retzius (CRc). Las células de Martinotti son neuronas con una organización vertical localizadas principalmente en las capas más profundas de la neocorteza, son multipolares o de penacho doble, con dendritas compactas y su axón asciende desde el soma a la lámina I de la neocorteza; estas neuronas sólo se observan en animales inmaduros y degeneran en el periodo posnatal temprano.[3] Por otra parte, las CRc durante la ontogenia del SNC sintetizan y liberan la proteína de matriz difusiva *reelin* (388kDa), cuya función es la de proveer la "señal de alto" a las neuronas en migración, por lo que es esencial para la formación de las capas corticales,[4] además, intervienen en el mantenimiento de la glía radial, ya que en ausencia de CRc la glía radial tiene una vida promedio más corta y presenta un patrón desorganizado con respecto a zonas marginales con sinapsis normales CRc-glía radial.[5] La desaparición de las CRc es materia de controversia al atribuírsele "dilución" en la corteza en expansión,[6] transformación en otro tipo celular o apoptosis.[2,5]

Las CRc son las primeras neuronas en migrar a la capa I o zona marginal de la corteza desde la zona subventricular, en el día embrionario 12 (E12) o el E13 en la rata.[7] Las CRc son multipolares, de soma ovoide, con dendritas horizontales que se irradian desde el soma en un radio de varios cientos de micrómetros.[6,8] El axón desciende desde el soma para después bifurcarse y extenderse horizontalmente sin salir de la capa I; el axón es extremadamente largo y con varias colaterales ascendentes.[6] La forma más sencilla para identificar a una CRc en la zona mar-

1. Departamento de Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas. UNAM. Ciudad Universitaria. 04510, México, D.F.

Correspondencia: Dr. Alfonso Escobar
Departamento de Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria. C.P. 04510.
Tel. y fax: 5622-3850.
Correo electrónico: alesiz@servidor.unam.mx

ginal o capa I es a través de su morfología, que puede apreciarse mediante el empleo de técnicas de impregnación argéntica o bien por medio de técnicas de inmunocitoquímica para la proteína *reelin*, que se secreta durante el desarrollo en esas neuronas, además de calretinina[5,6] (Figura 1).

Fisiológicamente, las CRc exhiben distintas características en el transcurso de la ontogenia; las CRc de roedores tienen potenciales de membrana (V_m) relativamente bajos en la primera semana de vida posnatal, de entre -40 mV a -55 mV calculados por Zhou y Hablitz (1999)[8] y a ± -50 mV por Mienville & Pesold (1996).[2] Esta característica les permite disparar espontáneamente durante la vida posnatal aunque nunca se ha observado durante el periodo embrionario.[2]

El bajo V_m de las CRc se intenta explicar por:

1. Una falla en el balance energético de la célula, lo que contribuiría a un desempeño deficiente de la bomba de Na^+/K^+ por carencia de ATP.
2. Una corriente persistente de Na (I_{NaP}).
3. Alteración en la actividad del sistema de intercambio Na^+/Ca^{++2}.

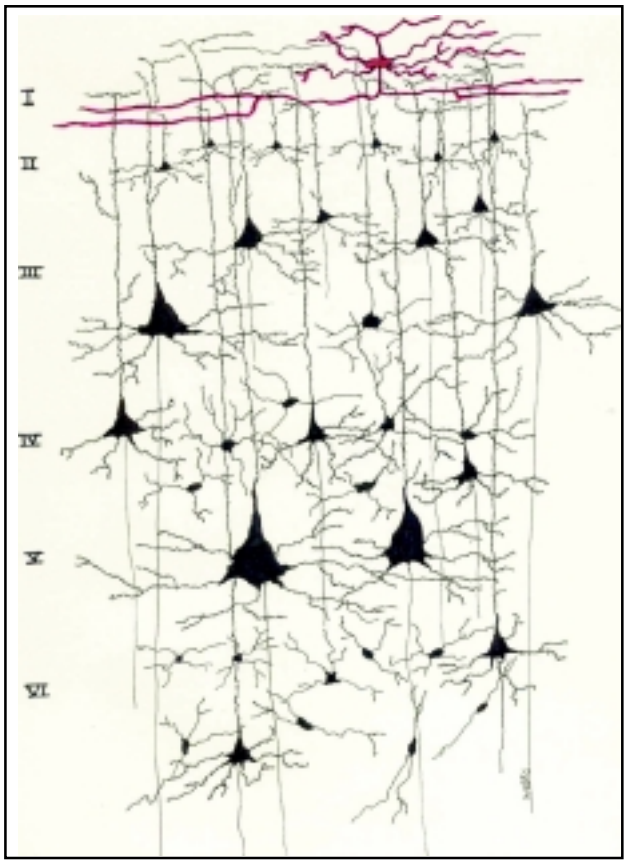

Figura 1. Diagrama de la neocorteza en donde se ilustra una célula de Cajal-Retzius (en rojo) en la capa I o zona marginal. Nótese la gran cantidad de aferencias a las CRc que provienen del resto de las capas de la neocorteza.

4. El efecto de despolarización del GABA en las CRc; la neurotransmisión gabaérgica durante el periodo embrionario produce despolarización en la postsinapsis, esta respuesta se suprime en la vida posnatal salvo excepciones como las CRc en donde la despolarización y el disparo del potencial de acción en presencia de GABA se extiende hasta P12.[9]

Existen dos grandes hipótesis que buscan conocer el mecanismo de muerte neuronal de las CRc, la primera argumenta que dado el bajo V_m, atribuido a la falla en la bomba Na/K que sumada con el incremento en la expresión y funcionamiento de los receptores NMDA provocan la muerte por excitotoxicidad;[2] la segunda hipótesis no toma en cuenta la actividad sináptica, sino que propone la existencia de regulación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) a las CRc.[10]

Se consideró al BDNF como un posible factor regulador de la muerte de las CRc al observarse que en ratones transgénicos $BDNF^{-/-}$ al final de la segunda semana de vida posnatal no presentaron disminución en el número de CRc inmunorreactivas (*ir*) a *reelin* comparado con las contadas al nacimiento, cuando el BDNF aún no alcanza el pico de expresión; mientras que en el control, el número de CRc *ir* contadas después de dos semanas de vida era 50% menor que las contadas en ratones de la misma condición recién nacidos.[10]

Ninguna de las hipótesis es concluyente respecto al destino de las CRc, ya que la hipótesis de excitotoxicidad mediada por receptores NMDA sólo intuye el incremento de expresión en los receptores con la evidencia de un cambio en casi ocho veces la densidad máxima de corriente (I_{max}) de E18 (I_{max} 2.2 ± 0.3 pA/pF) a P5 (14.2 ± 2.6 pA/pF); sin embargo, no hay cambios significativos desde P5 en I_{max} hasta P13, momento en el que se observa disminución en CRc *ir* a *reelin*[2]. Por otra parte, la manipulación empleada para prevenir la muerte de las CRc con un antagonista NMDA provocó un retardo en el crecimiento al administrarse *in vivo*, por lo que no es posible determinar si la prevención de la desaparición de las CRc ocurrió por el retardo en el crecimiento, la interferencia con la programación genética normal o al evitarse la excitotoxicidad.[2]

En el caso del incremento en la expresión de BDNF como posible causante de la muerte o disminución en la expresión de *reelin* en CRc, se encontró que en los animales transgénicos $BDNF^{-/-}$ en P18 el número de CRc *ir* a *reelin* era el mismo que el de los controles, esto es aproximadamente 40% del número registrado al nacimiento.[10] Además, la literatura no indica si las CRc

degeneran y mueren o cambian su tipo celular.

Hasta el momento no hay evidencia definitiva que apoye la hipótesis de apoptosis mediada por sobreexpresión del receptor NMDA en CRc, ya que los resultados no son contundentes respecto a un posible incremento en la expresión de este receptor ionotrópico en CRc en el transcurso de la vida posnatal, ni tampoco un posible efecto protector de la muerte neuronal por administración de un antagonista NMDA. Por otro lado, en el trabajo de Mienville y Pesold (1999)[2] sólo cuantifican el número de neuronas *ir reelin*; sin embargo, no cuentan con evidencia de muerte por apoptosis, es decir, en ningún momento se observan CRc picnóticas. La hipótesis que propone que la muerte o cambio en la identidad de la CRc por incremento en la disponibilidad de BDNF requiere igualmente de más evidencia que la apoye.

REFERENCIAS

1. *Roth KA. Programmed cell death. In: Rao MS, Jacobson M (eds). Developmental Neurobiology, New York: Kluver Academic/Plenum Publishers; 2005, p. 317-28.*
2. *Mienville JM, Pesold C. Low resting potentials and postnatal upregulation of NMDA receptors may cause Cajal-Retzius cell death. J Neurosci 1999; 19: 1636-46.*
3. *Douglas R, Markram H, Martin K. Neocortex. In: Sheperd GM ed. The Synaptic Organization of the Brain. New York: Oxford University Press; 2004, p. 499-558.*
4. *Polleux F, Anton ES. Neuronal migration in the developing brain. In: Rao MS, Jacobson M (eds). Developmental Neurobiology. New York: Kluver Academic/ Plenum Publishers; 2005, p. 223-40.*
5. *Soriano E, del Río JA. The cells of Cajal-Retzius: Still a mystery one century after. Neuron 2005; 46: 389-94.*
6. *Marín-Padilla M. Cajal-Retzius cells and the development of the neocortex. TINS 1998; 21: 64-71.*
7. *Mienville JM, Barker JL. Potassium current expression during prenatal corticogenesis in the rat. Neurosci 1997; 81: 163-72.*
8. *Zhou FM, Hablitz JJ. Postnatal development of membrane properties of layer I neurons in rat neocortex. J Neurosci 1996; 16: 1131-9.*
9. *Mieville JM. Persistent depolarizing action of GABA in rat Cajal-Retzius cells. J Physiol 1998; 512(3): 809-17.*
10. *Ringstedt T, Linnarson S, Wagner J, Lendalh U, Kokaia Z, Arenas E, Ernfors P, Ibáñez CF. BDNF regulates reelin expression and Cajal-Retzius cell development in the cerebral cortex. Neuron 1998; 21: 305-15.*