

170  
2E1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS  
BIOLOGIA

"ESTUDIO MORFOMETRICO DE LA GLIA  
DE BERGMANN EN CEREBELO DE RATA  
RELACIONADO CON LA APLICACION  
PRENATAL DE CORTICOSTERONA".

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**B I O L O G A**  
P R E S E N T A :  
**ESTHER PEREZ TORRERO**

Asesoras: Dra. Sofía Y. Díaz Miranda  
Q. B. P. Concepción Rugerío Vargas

**FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# INDICE

RESUMEN .....	I
<b>INTRODUCCION:</b>	
Cerebelo.....	1
Funciones.....	1
Desarrollo Filogenético.....	2
Desarrollo Ontogenético.....	4
Anatomía Macroscópica.....	4
a) Citoarquitectura.....	6
b) Conexiones.....	7
Histogénesis .....	8
a) Migración Celular.....	10
b) Linaje Celular .....	11
Células Gliales.....	12
1. Macroglía.....	13
a. Astroglía .....	13
b. Oligodendroglía .....	14
2. Microglía .....	14
3. Células Ependimarias .....	15
4. Glía de Bergmann.....	15
4a. Origen y Desarrollo.....	16
4b. Histogénesis Glial.....	18
Morfogénesis Neuronal.....	18
Migración de las Células Granulares.....	19
Esteroides.....	21
Efectos de la Corticosterona en el Sistema Nervioso.....	22
OBJETIVOS .....	24
HIPOTESIS .....	26
<b>MATERIALES Y METODOS</b>	
1) Animales.....	27
2) Aplicación del Fármaco.....	27
3) Técnica Histológica.....	28
4) Técnica Morfométrica .....	29
5) Análisis Estadístico .....	30

## RESULTADOS

I. Observaciones Cualitativas de las Células de Bergmann.....	32
II. Observaciones Cuantitativas de las Células de Bergmann.....	32
1. Efectos Causados por el Tratamiento .....	33
Eje mayor .....	33
Número de prolongaciones .....	34
Longitud de las prolongaciones.....	34
Amplitud de las prolongaciones.....	35
Grosor de la corteza y capa granular externa .....	35
2. Efectos por la Edad.....	36
Eje mayor .....	36
Número de prolongaciones .....	37
Longitud de las prolongaciones.....	38
Amplitud de las prolongaciones.....	39
DISCUSION .....	41
CONCLUSIONES .....	48
BIBLIOGRAFIA .....	50

**RESUMEN**

En el desarrollo del cerebelo, la glía de Bergmann tiene un papel importante en la migración de las células granulares, se origina de la glía radial fetal o de astrocitos radiales. En la rata se ha demostrado su origen embrionario en el día 17 y continúa desarrollándose hasta la etapa posnatal. Por otra parte, se sabe que el crecimiento, el número y grosor de los procesos radiales gliales, muestran cambios cíclicos en su apariencia que son concomitantes con los eventos del desarrollo posnatal de las capas celulares en el cerebelo. Además se ha demostrado que las hormonas corticoides producen diversos efectos sobre el desarrollo del sistema nervioso central. La administración gestacional de la corticosterona, produce un decremento en la celularidad asociada con un deterioro a nivel de la división celular. Durante el desarrollo del cerebelo, se ha observado que dosis de corticosterona aplicadas en la última semana de gestación, acelera la migración de las células granulares de la capa granular externa. El objetivo del presente trabajo fue determinar los cambios anatómicos que ocurren en la glía de Bergmann con un tratamiento gestacional de corticosterona a los 17, 18 y 19 días, analizando los efectos en ratas recién nacidas (cero días), a los 6 y 12 días de edad. El estudio morfométrico se realizó en células de Bergmann en tres condiciones experimentales: animales sin tratamiento (grupo control), grupo tratado con el vehículo de la hormona y el grupo tratado con la corticosterona. Utilizando reglillas micrométricas calibradas se midieron de cada célula: a) el tamaño del soma y 2) el número, longitud y amplitud de las prolongaciones gliales. Se midió el grosor de la corteza cerebelar y la capa granular externa. Los resultados analizados con ANOVA mostraron efectos significativos por el tratamiento, en las tres edades estudiadas. Además se hicieron comparaciones entre las tres edades con las pruebas paramétrica "t" de student y no paramétrica "u" Mann Whitney para el número de prolongaciones. Los resultados del tratamiento con la corticosterona, mostraron aumentos significativos en el tamaño del soma, el número y la amplitud de las prolongaciones de la glía de Bergmann a los cero días de edad y tuvo pocos efectos en los animales de 6 y 12 días. Las comparaciones efectuadas entre las edades mostraron incrementos significativos en los tres grupos analizados por el desarrollo de las células de Bergmann entre los cero y 6 días de todos los parámetros medidos y entre las edades de 6 y 12 días los aumentos significativos correspondieron a la longitud de los procesos radiales y entre los cero y 12 días,

los aumentos se encontraron en el tamaño del soma, el número y la longitud de los procesos gliales. Las conclusiones del presente estudio permiten conocer el hiperdesarrollo de las células gliales a los cero días por efecto de la corticosterona y por otra parte el incremento en el desarrollo posnatal de los procesos celulares gliales, valorado entre cero y 6 días posnatales.

## INTRODUCCION

### CEREBELO:

Cerebelo, del Latín, cerebro pequeño, se localiza en la fosa posterior del cráneo, circunda el techo del cuarto ventrículo, sobre el bulbo raquídeo, el puente y la parte caudal del mesencéfalo, su porción superior está cubierta por los hemisferios cerebrales y separado de ellos por la duramadre o tienda del cerebelo (Moyer, 1983).

### Funciones

Llinás en 1975 hace una breve reseña histórica donde menciona que Luigi Luciani en 1891, descubrió que animales privados del cerebelo sufren perturbación en la coordinación y el equilibrio. Otros investigadores han demostrado que el cerebelo se comunica con los centros motores y los órganos propioceptivos del cuerpo, por los nervios que detectan la relativa posición y tensión de los músculos. A finales del siglo XIX Charles Sherrington concluyó que el cerebelo coordina los movimientos de los músculos.

De acuerdo a sus funciones el cerebelo tiene tres tipos de interrelaciones que son dependientes entre sí, ya que controlan el movimiento del músculo esquelético, estas son: 1, la vía del tracto espinocerebeloso, que regula la posición del cuerpo en el espacio; 2, la vía de los tractos espinocerebelosos que son: el dorsal, el ventral y las fibras cuneocerebelosas, por medio de esta vía se retransmite la tensión de los músculos esqueléticos, articulaciones y tendones, así como la información exteroceptiva hacia el paleocerebelo; 3, la vía corticocerebelosa, controla la forma de movimientos de los músculos y los ajustes del tono del mismo (Brucke, 1983).

### **Desarrollo Filogenético:**

En 1909 Edinger formuló los términos paleocerebelo y neocerebelo, el paleocerebelo lo constituye el vermis. El neocerebelo está constituido por los hemisferios cerebelosos y el núcleo dentado. Esta división del cerebelo representa una simplificación de las muchas etapas evolutivas en el desarrollo del cerebelo.

Las comisuras cerebelosas que forman puente entre el cuarto ventrículo representan la etapa más primitiva, por ejemplo en el cerebelo del tritón (Triturus) la comisura lateral conecta las dos aurículas del sistema vestibular de



la línea lateral. La segunda comisura se origina del nervio trigémino y las fibras se decusan en el sistema espinocerebeloso. La migración celular ocurre a partir de la placa alar pasando a lo largo de dichas comisuras y formando la placa cerebelosa o base del cerebelo. La unión con los flóculos, derivados de la aurícula representa la corteza más primitiva o arqueocerebelo. Posteriormente hace su aparición el vermis o paleocerebelo, antes que los hemisferios cerebelares. Los hemisferios cerebelares aparecen desde los reptiles como las lagartijas, en las aves, se presentan un lóbulo floculonodular y un vermis bien desarrollados, con un hemisferio cerebelar lateral pequeño sin circunvoluciones, el puente y las fibras pontinas son rudimentarias. En los mamíferos aparecen los hemisferios y su máximo desarrollo lo alcanzan en los primates, en los cuales ocurre el agrandamiento del hemisferio lateral y aparece una ampliación del núcleo dentado (Shadé y Ford, 1976).

El desarrollo del cerebelo ocurre en forma similar pero es heterocrónica en los diferentes vertebrados. El estado de desarrollo del cerebelo se puede relacionar con el poder de locomoción del neonato así como con la coordinación motora. En animales precoces que son aptos para caminar tempranamente después del nacimiento (cobayo y ungulados) el cerebelo está bien desarrollado al nacimiento; en animales

altriciales, como ratón, rata y el hombre, que son incapaces de caminar al nacimiento tienen el cerebelo con cierto grado de inmadurez y su histogénesis y morfogénesis ocurren principalmente después del nacimiento (Jacobson, 1978).

### **Desarrollo Ontogénico:**

Durante el desarrollo embrionario, el cerebelo se origina a partir del labio rúbico del tubo neural, que se encuentra en aposición con los núcleos vestibulares (equilibradores). A partir del labio rúbico se forma una capa intermedia de células entre la placa alar y la placa del techo en la flexura pontina. Estas células originan la corteza cerebelosa y los núcleos profundos, en este lugar hacen relevo las aferencias cerebelosas de los centros motores superiores e inferiores (Shadé, y Ford 1976).

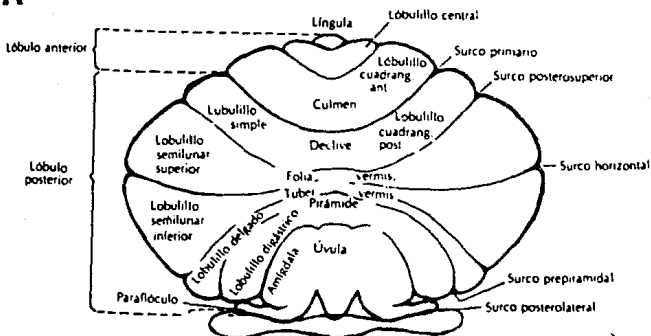
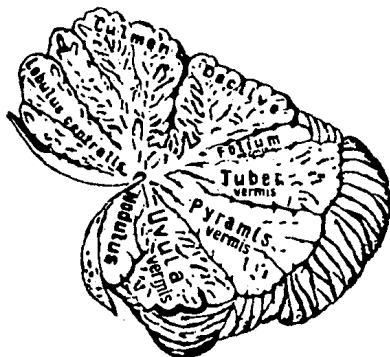
### **Anatomía Macroscópica**

Estructuralmente el cerebelo está compuesto por una parte central denominada vermis, que se curva a manera de gusano alrededor de las superficies superior e inferior, el vermis une a los dos hemisferios cerebelosos. En la superficie superior no hay separación entre el vermis y los hemisferios cerebelosos, en la parte inferior el vermis se

encuentra en una depresión profunda, entre los hemisferios, a la que se llama vallécula del cerebelo, que está en relación con el bulbo raquídeo (Moyer, 1983 y Barr, 1979).

El cerebelo tiene una cubierta exterior de sustancia gris conocida como corteza que rodea a la sustancia blanca, plegada a todo lo largo de las circunvoluciones, las cuales están separadas por surcos paralelos. Existen fisuras grandes que casi alcanzan en su profundidad el techo del cuarto ventrículo. Estas fisuras dividen al cerebelo en lóbulos y lobulillos. Los lóbulos están constituidos por un segmento del vermis y dos porciones laterales que corresponden a los hemisferios cerebelosos (Fig. 1A y 1B).

La citoarquitectura del cerebelo fue establecida en 1888, por Santiago Ramón y Cajal quien empleó y modificó la técnica de impregnación de Camilo Golgi, en donde el tejido se impregna con sales de plata y diferencia algunas de las células nerviosas en café obscuro o negro por la precipitación de las proteínas estructurales. La diferenciación de las neuronas en el sistema nervioso central (SNC) es selectiva, algunos investigadores opinan que dicha diferenciación se debe a niveles fisiológicos diferentes de actividad en el interior de la célula; ya sea que estén en reposo, fatiga o en gran actividad, lo que propicia su impregnación (Bertram y Shepard, 1964). Ramón y

**A****B**

**FIGURA 1. A.** Esquema que muestra las subdivisiones del cerebelo, visto por la parte superior (modificado de Brobeck, 1983) y **B.** Corte parasagital del cerebelo en donde se pueden ver las divisiones de los lobulillos en el interior del cerebelo (modificado de Solenikov, 1977).

Cajal en tejido teñido con la misma técnica modificada, identificó las diferentes neuronas de la corteza cerebelar, describió su arreglo en el espacio, y determinó la naturaleza de las conexiones entre las neuronas, describiendo así el circuito neuronal (Fig. 2).

#### a) Citoarquitectura:

La corteza cerebelar tiene cinco tipos principales de neuronas organizadas en tres capas. La capa granular es la más gruesa y profunda, constituida principalmente por los granos cerebelosos y una pequeña cantidad de células de Golgi, dicha capa se encuentra adyacente a la sustancia blanca. La capa más externa es la capa molecular, formada en gran parte por las fibras paralelas (bifurcación de los axones de las células granulares), las dendritas de las células de Purkinje, las células en cesta y las células estrelladas. Entre la capa molecular y la capa granular interna se localiza la capa de las células de Purkinje, cuyas dendritas se extienden hacia la superficie cortical y se dividen en un elaborado árbol dendrítico en la capa molecular (Anderson, 1982).

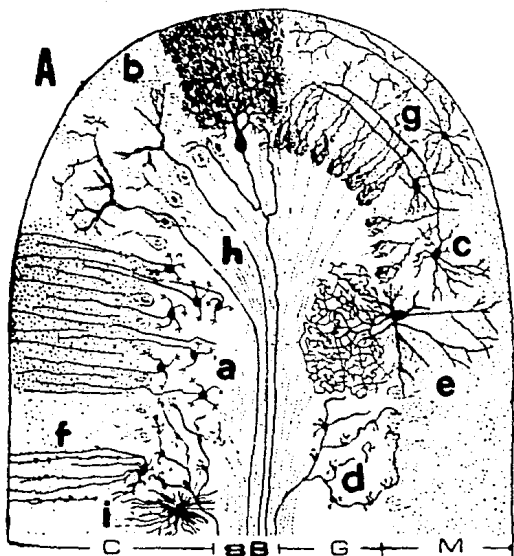
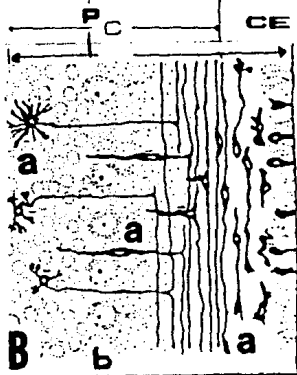


FIGURA 2. Corteza del cerebelo. A, adulto; B, en desarrollo (Ramón y Cajal 1911); C, corteza; M, capa molecular, P, capa de las células de Purkinje, G, capa de los granos cerebelosos; BB, sustancia blanca; CE, capa granulosa externa a, grano cerebeloso; b, célula de Purkinje; c, célula en cesta; d, fibra musgosa; e, célula de Golgi; f, célula de Bergmann; g, célula estrellada; h, fibra trepadora; - - - i, astrocito protoplásmico.



## b) Conexiones:

El circuito básico de la corteza cerebelar, con pocas modificaciones al descrito por Ramón y Cajal, según Llinás (1975) incluye siete elementos nerviosos que son: las fibras trepadoras, fibras musgosas, las células de Purkinje, de Golgi, en cesta, granulosas y estrelladas. Dos de ellos conducen los impulsos nerviosos a la corteza cerebelar, por lo que se les llama fibras aferentes, estos son las fibras trepadoras que se originan de la oliva inferior, y las fibras musgosas, las cuales son en su mayor parte las terminales de las fibras espinocerebelares y pontocerebelares. Los axones de las células de Purkinje, sirven como salida del sistema por lo que se les llama neuronas eferentes. Las fibras trepadoras terminan en el extremo de las largas ramas dendríticas de las células de Purkinje y las fibras musgosas terminan en el glomérulo estructura en donde hacen sinapsis con las dendritas de las células granulosas y las células de Golgi (Fig. 3). El circuito interno del cerebelo lo constituyen las interneuronas cuyos axones recorren cortas distancias y se les identifica como células granulosas, en cesta, de Golgi y células estrelladas. Las células granulosas reciben impulsos de las fibras musgosas y las fibras paralelas forman conexiones sinápticas con las espinas dendríticas de

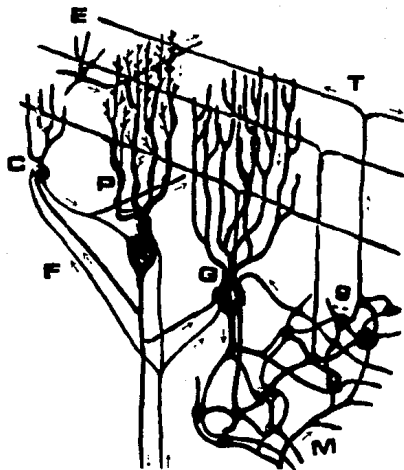
las células de Purkinje y con las espinas dendríticas de las células estrelladas, en cesta y de Golgi. Las estrelladas hacen sinapsis con el árbol dendrítico de las células de Purkinje y las células en cesta hacen contacto sináptico con los somas de las células de Purkinje. Las células de Golgi forman un circuito local que no incluye directamente a las células de Purkinje sino que reciben impulsos de las fibras paralelas, una vez más el axón de estas hace sinapsis con las dendritas de las células granulosas en el glomérulo (Fig. 3).

#### **Histogénesis:**

Durante el desarrollo neuronal se observan tres etapas, una es la histogénesis, que es un evento temporal, la regionalización del sistema nervioso (evento espacial) y la morfogénesis o de forma. Este desarrollo depende del proceso de diferenciación que comprende tres estadios, la proliferación, la migración y la maduración de las células. Durante la proliferación se generan las clases específicas de neuronas o linaje celular, que originan subpoblaciones celulares. La migración comprende el desplazamiento de las neuronas de su lugar de origen a sitios definidos. Las células pueden permanecer estacionadas por largos periodos de tiempo (meses) antes de ocupar su posición final en el



A



B

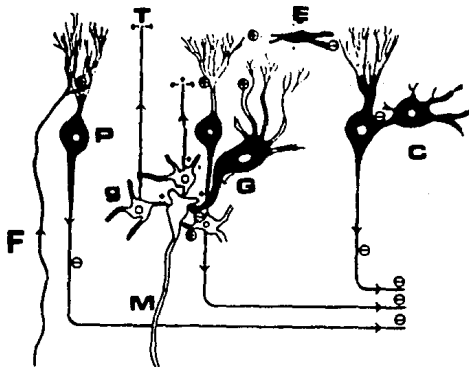


FIGURA 3. Esquema del circuito neuronal del cerebelo. A, según Llinás (1975) y B, según Barrera y Reyes, 1991. E, célula estrellada; T, fibras paralelas; C, célula en cesta; P, célula de Purkinje; F, fibra trepadora; G, célula de Golgi; g, grano cerebeloso; M, fibra musgosa; (+), aferencias; (-) eferencias.

----- cerebello que también interviene en la migración de las fibras paralelas (Díaz-Cintra y Ortega, 1991).

El patrón de histogénesis de las neuronas corticales es complicado ya que se originan de dos zonas germinales separadas. La generación de las neuronas efectoras (Golgi tipo I) ocurre primero seguido del evento para la génesis de los circuitos locales neuronales, con las interneuronas (Golgi tipo II). En el cerebello una zona del techo del cuarto ventrículo da origen a las células de Purkinje o efectoras y a las células de Golgi o interneuronas así como a algunas células gliales las cuales migran hacia afuera proximas a la pia para formar la capa del manto de la placa cerebelar. Poco después otra zona germinal, llamada capa granulosa externa se forma inmediatamente abajo de la pia y da origen a las células granulosas, estrelladas, células en cesta y algunas células gliales, las que migran a la parte profunda de la corteza cerebelar.

## a. Migración neuronal

Al inicio del desarrollo el tubo neural está compuesto únicamente de células de neuroepitelio germinal en fases asincrónicas del ciclo mitótico. Estas células indiferenciadas son neuronas jóvenes que después de completar su división final están capacitadas para conducir el programa en la diferenciación de tipos específicos de neuronas (Altmann, 1972 y Eccles, 1970).

Las neuronas jóvenes de la zona ventricular germinal migran para formar la capa de la placa del manto, antes de 6 días (6E) de incubación, en el embrión de pollo a los 11E o 13E días en el feto del ratón, antes de los 17E en la rata albina y entre los 60E y 80E de gestación en el feto humano. En el feto del ratón y de la rata por el día 17E la lámina cerebelar está compuesta por una capa interna germinal ventricular, una en el centro o capa intermedia y otra externa o capa marginal. La capa del manto o capa intermedia está compuesta de dos estratos: el estrato profundo de grandes neuronas inmaduras que se diferencian para formar las grandes neuronas del núcleo del techo y las neuronas jóvenes del estrato más superficial del manto se convierten en las células de Purkinje (Fujita, 1969; Jacobson, 1978).

## Linaje Celular

Algunos investigadores consideran que en el tubo neural joven, algunas células de la zona germinal ventricular están encargadas de producir neuronas y otras de producir neuroglía exclusivamente. Otra posibilidad es que las neuronas y la glía se originen del mismo linaje celular. Se ha propuesto que los oligodendrocitos y astrocitos son estados diferentes de un sólo linaje celular de los que se han visto formas transicionales. Sin embargo no se ha demostrado que la neuroglía y las neuronas tengan origen de células comunes indiferenciadas.

Es regla general que las neuronas se producen antes de su asociación glial en cada región y que la proliferación de las células gliales ocurre en relación a la diferenciación y crecimiento de las neuronas. Las primeras neuronas aparecen antes que las primeras células gliales. De la macroglía aparecen primero los astrocitos seguidos de los oligodendrocitos, justo antes que inicie la mielinización (Fujita, 1969).

## Células Gliales

No hace mucho tiempo se consideró que la neuroglía tenía funciones de soporte pasivo, como su nombre lo indica se suponía que actuaba como cemento entre los ladrillos neuronales, este concepto erróneo fue sustituido, debido a que se comprobó que hay una interdependencia funcional entre las neuronas y las células gliales. Hoy en día, la morfología de la glía se interpreta en forma funcional, debido a las diferencias encontradas cuando está en reposo, o durante procesos traumáticos ocurridos en el SNC o bien las diferencias morfológicas de los astrocitos, que reflejan sus interacciones con las neuronas en distintos estados del desarrollo y los cambios observados en los oligodendrocitos en reposo y cuando están activos en la mielinización. Se interpreta la relación morfológica entre la glía y las neuronas por el papel funcional entre ambas durante el desarrollo neuronal. Tales cambios fisiológicos pueden ser pequeños o alteraciones ultraestructurales que causan su completa transformación celular. Un dramático ejemplo de esta transformación es la que ocurre en la neuroglía radial del telencéfalo de los mamíferos, estas células son extremadamente alargadas y se expanden a todo el espesor del telencéfalo en sus funciones de guía de migración neuronal, pero cesa más tarde después de la neurogénesis, la neuroglía

radial se transforma en astrocitos, los cuales tienen funciones diferentes (Rakic y Sidman 1973 y Rakic 1984).

En el cerebelo hay cuatro tipos principales de glía que se distinguen por el tamaño, forma y función; 1, la macroglía incluye: a, astrogliá y b, oligodendrogliá, que son los tipos de células más grandes, que se originan de la capa neural, 2, la microglía es más pequeña y se origina de la capa mesodérmica, 3, las células ependimarias y 4. la glía de Bergmann.

#### **1. Macroglía:**

##### **a. Astrogliá:**

Son células gliales con prolongaciones muy ramificadas, se identifican dos tipos de astrocitos, los cuales difieren en apariencia y localización: los astrocitos fibrosos, se encuentran en la sustancia blanca, tienen un gran número de filamentos gliales los cuales son un tipo de filamentos intermedios que poseen un proteína característica, la proteína fibrilar ácida glial. Estos astrocitos emiten prolongaciones largas y altamente ramificadas que se entretajan en los paquetes de axones de la materia blanca y los astrocitos protoplásmicos similares a los fibrosos pero presentan pocos filamentos gliales, son abundantes en la materia gris alrededor del cuerpo de las células nerviosas,

de sus dendritas y de sus sinapsis. Los dos tipos de astrocitos forman un pie terminal en los vasos sanguíneos, el límite entre el pie terminal y los vasos es lo que se llama lámina basal, por lo que se puede considerar al pie perivascular como el límite entre el SNC y los elementos vasculares. Esta relación anatómica conduce a especulaciones acerca de que el proceso glial quizá represente el sustrato de la barrera cerebral o hematoencefálica (Chan-Palay y Palay 1972).

#### **b. Oligodendroglía:**

Los oligodendrocitos son más pequeños que los astrocitos sus prolongaciones son cortas y en menor número, se conocen dos tipos: a) oligodendroglía interfascicular que se encuentra en los tractos fibrosos donde son los elementos formadores de mielina y b) oligodendroglía perineuronal, se encuentra cerca de los cuerpos neuronales como células satélite.

#### **2. Microglía:**

La microglía es el elemento más pequeño de los elementos gliales, poseen prolongaciones cortas y delgadas que hacen contacto con neuronas y capilares. La microglía tiene características funcionales análogas a las del macrófago del tejido conjuntivo. La microglía puede migrar

en el SNC adulto y tiene una importante función en la eliminación de los desechos en la degeneración tisular, seguida a una lesión.

### 3. Células Ependimarias:

Las células ependimarias se localizan en la pared de los ventrículos y hacen contacto con otras células vasculares a través de profundas uniones sus caras ventriculares tienen numerosas microvellosidades y cilios.

### 4. Glia de Bergmann:

La Glia de Bergmann es un tipo especial de astrocitos radiales que aparecen en el cerebelo de todas las clases de vertebrados desde los peces (Pouwls, 1978) hasta el humano (Ramón y Cajal 1955). La glia de Bergmann fue descrita por EL mismo como fibras gliales del cerebelo y las células de donde se originan dichas fibras fueron descritas por Golgi y Ramón y Cajal en 1911, como células epiteliales, por su similitud con las células epiteliales, células ependimarias o células radiales de la médula espinal, en la literatura se refieren a estas células como células epiteliales de Golgi, células gliales de Bergmann, sin embargo el nombre que mejor describe a las células, es fibras gliales de Bergmann (Das, 1974 y 1976).



#### 4a. Origen y Desarrollo

En general se acepta que las células de Bergmann se originan de la glia radial fetal. Las células gliales de Bergmann aparecen como un tipo regional de astrocitos protoplásmicos, son capaces de regular el agua y el contenido iónico del ambiente extracelular de las células de Purkinje, actúan como buffer del ión potasio, frenan el aumento extracelular de este ión que resulta de la actividad neuronal (Castejón, 1990). Su cuerpo celular se encuentran justo abajo de los somas de las células de Purkinje, (Fig. 4) y envían largos procesos radiales a través de la capa molecular hacia la superficie pial. a éstas prolongaciones se les ha llamado fibras de Bergmann (Steward, 1989). Este tipo de glia aparece por el día E15 en el ratón y día E17 en la rata (Del Cerro y Zwarz, 1976).

Durante el desarrollo de las células de Bergmann en la rata la etapa de migración ocurre entre los 6 y 8 días de vida posnatal el soma aparece con muchas excrescencias citoplásmicas y protusiones, presenta de 2 a 3 procesos gruesos irregulares en la parte apical y lateral, además de las excrescencias que emergen en toda su extensión, algunos de estos procesos llegan a la superficie del cerebelo y otros terminan a la mitad de la capa granular externa, presentan conos de crecimiento en forma de clava y parece que fueran creciendo para alcanzar la superficie del

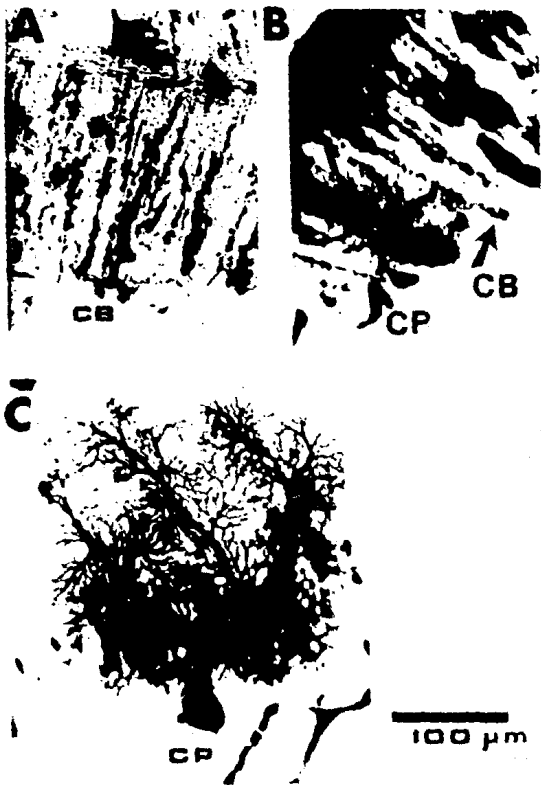


FIGURA 4. Fotosontaje donde se muestra en: A, célula de Bergmann (CB); en B, la relación de la CB (flecha) con la célula de Purkinje (CP) y en C, CP, a 400 aumentos.

cerebelo (Fig. 5) Durante la migración su forma es bipolar o fusiforme, presentan procesos filiformes que se arrastran orientadas hacia la superficie del cerebelo (Das, 1976).

De los 10 a los 12 días posnatales, en la rata las células de Bergmann se localizan abajo de la capa molecular, el soma tiene apariencia irregular que se caracteriza por presentar numerosas excrescencias citoplásmicas y gruesos procesos, están localizadas en la capa de las células de Purkinje. Esta etapa de crecimiento se caracteriza por: 1) aumento de los procesos filiformes tanto en número como en grosor; 2) el aumento de los conos de crecimiento en la parte terminal de los procesos filiformes que crecen en tamaño y adquieren formas variadas, algunos en forma de clava y otros parecen pequeñas flores, con pocas excrescencias. De los 15 a 18 días posnatales, los procesos laterales gliales de las células de Bergmann parecen sufrir resorción, otros parecen crecer en grosor y presentan estructuras espinosas y adquieren conos de crecimiento. En las células del animal adulto el soma es liso y regular con prolongaciones únicamente en la parte apical, los procesos son de grosor uniforme y muestran estructuras espinosas y nuevas excrescencias citoplásmicas. Los conos de crecimiento se empiezan a hacer planos y adquieren la forma de pie chupador. Estos cambios son progresivos y acumulativos y las células adquieren la forma diferenciada de la glia de



**FIGURA 5.** Fotomontaje del cerebelo de rata a los 6 días de edad, en A, se indica con las flechas las terminaciones de las prolongaciones gliales hacia la superficie pial; sp, excrescencias protoplásmicas y cge, el grosor de la capa granulosa externa, a 160 aumentos. En B, aumento a 400 aumentos del mismo campo de A, indicando las prolongaciones con P y la flecha, la terminación hacia a superficie pial de una prolongación.

Bergmann (Das, 1976).

#### **4b. Histogénesis Glial .**

En las dos primeras semanas de vida posnatal se presenta una amplia fase de proliferación de las células de Bergmann y un extraordinario número de prolongaciones seguida por una disminución de prolongaciones en la segunda semana. Además hay una relación inversa entre la longitud y el diámetro de las prolongaciones, este evento parece ser regla general en el SNC de los mamíferos (Hanke y Reinchenbach, 1987).

#### **MORFOGENESIS NEURONAL:**

La localización final de las células nerviosas es particularmente importante, debido a que la función neuronal depende de que las conexiones estén en el lugar y tiempo correctos (Purves y Lichman, 1985).

Un aspecto característico durante el desarrollo del SNC es la ordenada formación horizontal de la capas de células y fibras como las que se encuentran en las cortezas de cerebro y cerebelo. Este proceso morfogénético depende de una ordenada migración celular en dirección radial la cual depende de una compleja interacción entre neuronas y glía.

Se sugiere que la regulación espaciotemporal de adhesión, entre las células y los sustratos mediadores por varias moléculas de adhesión juegan un papel regulador en la determinación de los bordes de las capas histológicas en tejido neuronal y no neuronal particularmente por efecto de movimientos celulares. Un fenómeno importante que ocurre durante el desarrollo es la agregación de tipos celulares, y establecimiento de patrones a través de interacciones locales de células.

Investigaciones recientes sugieren que las moléculas de adhesión celular (CAMs) y los sustratos de adhesión molecular (SAMs) tienen un papel importante en este proceso de agregación y modulan la interacción célula-célula durante el desarrollo (Chuong y Crossing, 1987; Mason y cols., 1988; Moonen y cols., 1982; Pickford y cols., 1989; Steward, 1988).

#### **MIGRACION DE LAS CELULAS GRANULARES**

Rakic en 1971 analizó al microscopio electrónico el cerebelo del mono y demostró que en los estadios tardíos del desarrollo, las células granulosas pasan a través de la capa molecular hacia la capa granular interna pegadas a las fibras de Bergmann, lo que le sugirió que dicha relación era

necesaria para que las células granulares tomaran su posición normal y establecieran sus contactos sinápticos. Más tarde Rakic y Sidman (1973) demostraron la función de las células gliales de Bergmann mediante estudios en el ratón mutante homocigoto para la mutación autosómica, en estos ratones la mayoría de neuronas mueren en las dos primeras semanas de vida posnatal en su sitio de origen en la capa granular externa. Los estudios de microscopía electrónica de Rakic (1984) demostraron que en los casos menos severos de la mutación, las células granulosas mueren varios días después de que se originan y secundariamente aparece la alteración del soma celular para que ocurra la migración hacia la capa granular interna. La alteración de la migración celular se presenta después de un trastorno desconocido en los procesos gliales de Bergmann, los que son elongados, de calibre irregular y frecuentemente vacuolados. El ratón mutante presenta una severa ataxia, hipotonía y fino temblor, que se producen por la alteración funcional de las células de Bergmann.

Edmonson y Hatten en 1987 por medio de ensayos *in vitro* han demostrado que existen dos tipos de moléculas de adhesión celular, molécula de adhesión neuronal (N-CAM) y moléculas de adhesión neuroglía-neurona (Ng-CAM) las que han sido identificadas aisladas y estructuralmente analizadas (Bolin y cols., 1988). Ambas pueden mediar interacciones

neurona-neurona y neurona-glia, pero cada una contribuye diferencialmente en varias regiones del sistema nervioso que depende de una dinámica modulación en su expresión local (Rakic, 1984). Se conoce un sustrato de adhesión molecular, la citotactina que es sintetizada por glía y no por neuronas y es un mediador de la unión neurona-glia (Gregory, 1988). La aparición de Ng-CAM justo antes de la migración de las células granulosas y la distribución de citotactina a lo largo de las fibras de la glía de Bergmann sugiere la posibilidad de que estas moléculas tengan una mutua y complementaria función involucrada en la formación de las capas de la corteza cerebelar (Grument y Hoffmann, 1985; Alliot y cols, 1988; Steward, 1988).

## **ESTEROIDES**

La mayor parte de los esteroides que se han aislado de la corteza suprarrenal (más de cuarenta), son biológicamente inactivos y posiblemente correspondan a precursores, metabolitos o artefactos. Por estudios hechos en la sangre de la vena suprarrenal se demostró que los productos secretados corticosteroides más importantes en los mamíferos son: el cortisol, la corticosterona y la aldosterona. Los efectos fisiológicos de los corticosteroides suprarrenales



son complejos ya que afectan una gran variedad de procesos metabólicos, así como respuestas inmunológicas e inflamatorias. La acción general del cortisol, es la de favorecer la conversión de proteínas a hidratos de carbono y el almacenamiento de los mismos en glucógeno, a ésta acción debe su nombre de glucocorticoide.

En el hombre el cortisol, es el corticoide principal mientras que en los roedores es la corticosterona. Por otra parte, la aldosterona se identifica como el mineralocorticoide más importante debido a su acción en la retención de sodio y perdida de potasio a nivel del túbulo renal, las glándulas sudoríparas y el tracto gastrointestinal (Cantarow y Schepartz, 1964).

#### **EFFECTOS DE LA CORTICOSTERONA EN EL SISTEMA NERVIOSO**

Las hormonas corticoides ejercen multitud de efectos en el sistema nervioso (Pearson, 1983 y Flint, 1983), afectan los procesos básicos del crecimiento neuronal, también ejercen una importante influencia sobre la motivación y los patrones de aprendizaje (Hall, 1982). In vitro se ha demostrado su influencia en la diferenciación neuronal (De Vellis y Ginnis, 1978). Ciertas poblaciones neuronales (la

mayoría del sistema límbico) así como astrocitos y oligodendrocitos son todos blancos para corticosteroides (Bohn, 1978 y Lauder, 1980). No se tiene claro si la microglía, las células ependimarias, las células de los plexos coroideos, las células endoteliales cerebrovasculares y las células de Schwann del sistema nervioso periférico, sean directamente sensibles a estas hormonas (Meyer, 1985).

Se sabe, que la membrana plasmática es necesaria para separar la célula del exterior, que sirve además como barrera selectiva de permeabilidad y como regulador del flujo de información entre la célula y su entorno (tanto la permeabilidad selectiva así como el flujo de información se efectúan por señales químicas y eléctricas) y que la membrana está provista de receptores específicos a estímulos externos como las hormonas (De Lemos, 1976; Gelehrter, 1979).

En el telencéfalo de embrión de pollo el cortisol modifica el crecimiento dendrítico y la arborización, retardando el desarrollo de las células estrelladas (Stastny y cols. 1986) y se observan alteraciones motoras y de comportamiento (Meyer, 1985). Sin embargo parece ser que los glucocorticoides son necesarios para la maduración de varios sistemas enzimáticos a finales de la etapa de gestación. El síndrome de estrés respiratorio en infantes

que nacen prematuramente es posible que disminuya con el tratamiento de corticoides (Liggins, 1976).

La administración de hidrocortisona durante las dos primeras semanas de vida, produce alteraciones morfológicas en el desarrollo celular. En investigaciones de Velázquez y Romano (1987), se demostró que el peso del cerebro y cerebelo de ratas tratadas con corticosterona prenatalmente disminuyó significativamente a los seis y doce días de edad, donde se pudo notar que dicha disminución es menos marcada a los doce días de vida posnatal, y el peso del cerebelo no presentó diferencia significativa entre machos y hembras.

Rugiero y cols., (1990), encontraron que con el tratamiento prenatal de corticosterona, aumento número de células de Bergmann impregnadas (con la técnica de Golgi-Kopsch), a los cero y seis días y que a los doce días disminuyen levemente.

## **OBJETIVOS:**

Sabiendo por una parte el papel preponderante de la glía de Bergmann durante el desarrollo neuronal del

cerebelo, principalmente en la migración de las células granulares y por otra parte la sensibilidad tanto de la glía de Bergmann como de las distintas poblaciones neuronales del cerebelo, a la acción trófica de los glucocorticoides, como la corticosterona, los objetivos del presente trabajo fueron:

1) Identificar anatómicamente el desarrollo de la glía de Bergmann en ratas normales neonatales a los cero, seis y doce días.

2) Mediante estudios morfométricos comparativos, establecer los patrones de desarrollo glial entre los diferentes grupos experimentales: grupo sin tratamiento, grupo tratado con el vehículo de la hormona y grupo tratado con corticosterona.

3) Conocer si se producen alteraciones morfológicas en las células gliales de Bergmann con la aplicación prenatal de corticosterona.

4) Valorar el efecto trófico de la corticosterona en los diferentes parámetros celulares medidos durante el desarrollo posnatal de las células de Bergmann.

## **HIPOTESIS:**

Las células de Bergmann influyen sobre los procesos de migración, diferenciación y maduración de las neuronas crebelares por lo que alteraciones prenatales en los elementos tróficos (como la aplicación de corticosterona) influirán de manera directa en su propio desarrollo e indirectamente afectarán el desarrollo neuronal integral de las poblaciones celulares del cerebelo de la rata neonata.

## MATERIALES Y METODOS

### 1) Animales:

Se utilizaron ratas de la cepa Wistar, 18 hembras (200-250 g) y 9 machos (250-300 g). Se colocaron en jaulas dos hembras y un macho, con acceso al agua y alimento comercial para roedores ad libitum. Con la finalidad de seguir el ciclo estral se tomaron muestras vaginales durante siete días. Se determinó el primer día de la gestación por la presencia de espermatozoides y una imagen citológica del ciclo en estro, que se corroboró por la presencia de diestro continuo y el aumento del peso de la madre gestante que se registró hasta el 17 día de la gestación.

### 2) Aplicación del Fármaco:

Después del apareamiento se separaron las hembras gestantes de los machos y se hicieron 3 grupos de 6 hembras cada uno, a un grupo se le aplicaron intraperitonealmente 3 dosis de corticosterona, 2 µg/g de peso cada una disuélida en etanol, propilenglicol y agua, a los 17, 18 y 19 días de la gestación. Al segundo grupo se le aplicaron 3 dosis de la solución diluyente de la hormona a los 17, 18 y 19 días de

la gestación y al tercer grupo el cual fungió como control no se le aplicó tratamiento alguno. Al nacimiento se ajustaron las camadas a seis individuos por madre al azar sin importar el sexo, las crías de cero, seis y doce días utilizadas en el experimento se sacrificaron por decapitación y se diseccionó el encéfalo según la metodología de Velázquez y Romano 1987.

### **3) Técnica Histológica:**

Se continuó con la técnica de impregnación de plata Golgi-Kopsch. Se hicieron cortes sagitales a nivel del vermis y se obtuvieron por separado los hemisferios del cerebelo, que se fijaron en una solución de dicromato de potasio al 2.22% y glutaraldehído al 25% (90 ml de dicromato de potasio y 10 ml de glutaraldehído). El fragmento permaneció 8 días en la solución. Se lavó el tejido en agua bidestilada y se impregnó en nitrato de plata al 0.75% durante seis días. Se deshidrató en alcoholes graduales de 50%, 60% y 70% durante cinco minutos en cada uno; de 80%, 96% y 100% con cambios de una hora respectivamente. Se aclaró el tejido haciendo dos cambios de xilol de 2 horas cada uno. La inclusión del tejido se llevó a cabo pasando los fragmentos por dos baños de parafina de dos horas a 52°

centígrados. Se incluyeron en parafina y cortaron a 60  $\mu\text{m}$  de grosor y directamente se desparafinaron utilizando xileno al mismo tiempo que se colectaron en las laminillas en estricta seriación, se montaron en resina sintética y se dejaron secar para su observación posterior.

#### 4) Técnica Morfométrica:

Se tomaron al azar 5 animales de cada edad y en cada grupo experimental: testigo sin ningún tratamiento (TN), tratado con el diluyente de la hormona (TD) y tratado con corticosterona (CO). Se usaron 3 cortes de cada animal ( $n=5$ ) y se midieron los siguientes parámetros expresados en micrómetros ( $\mu\text{m}$ ) de 15 células de Bergmann (en total 75 por grupo experimental): 1) eje mayor del soma, 2) número, 3) longitud, y 4) amplitud de las prolongaciones. 5) El grosor de la capa granular externa se midió en los animales de 12 días, en tanto que en los de cero y seis días, se midió el grosor de las tres capas; granular externa, la molecular y la granular interna. Todas las medidas se tomaron utilizando una retícula ocular, previamente calibrada en un microscopio fotónico marca Zeiss a 40X con óptica planapocromática.

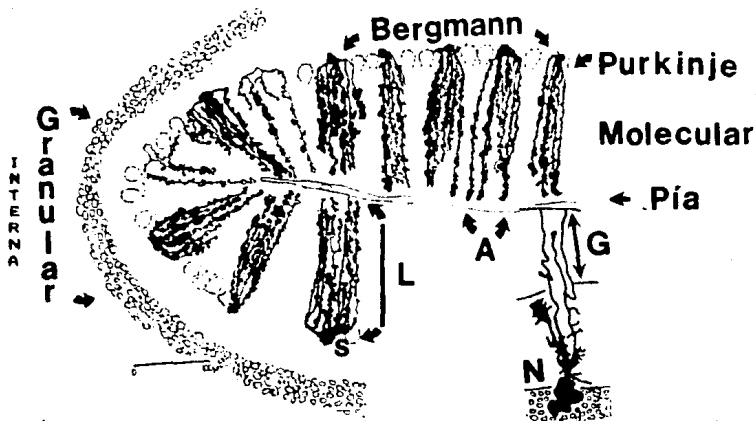


Para medir el eje mayor del soma se hizo coincidir la base de la célula con el número cero de la retícula y se tomó la medida hasta la primera bifurcación de las prolongaciones celulares; para la longitud de las prolongaciones, las medidas se tomaron a partir de la primera bifurcación hasta la superficie de la pia, en la amplitud de las prolongaciones, las medidas se tomaron en forma paralela a la superficie de la corteza (Fig. 6).

El espesor de las corteza se midió desde la superficie de la pia a la sustancia blanca en los animales de cero y seis días. El grosor de la capa granular externa se midió a partir de la pia hasta la capa molecular en los animales de 12 días.

##### 5) Análisis Estadístico:

Los resultados se valoraron estadísticamente con la prueba de análisis de varianza de dos vías (ANDVA), considerándose el tratamiento y la edad como los dos parámetros a analizar. Cuando el análisis de varianza, mostró efectos significativos por el tratamiento experimental o por la edad, se procedió al análisis pareado en cada parámetro medido, utilizando la prueba no paramétrica de "u" Mann Whitney para el número de



**FIGURA 6.** Corte sagital de un folio de cerebelo, (dibujos con cámara lúcida) en donde se muestra la orientación y organización de la glía de Bergmann en un animal adulto, indicando las mediciones efectuadas: A, amplitud de las prolongaciones; L, longitud de las prolongaciones; S, tamaño del eje mayor del soma y N, número de las prolongaciones cercanas al soma. A la derecha del esquema se muestra una célula de 12 días en la que se indica la medición de la capa granulosa externa (G), la capa molecular (M), el número de prolongaciones, (modificado de Chan-Palay y Palay, tomado de Steward, 1988).

prolongaciones y la prueba paramétrica de "t" Student para los parámetros del eje mayor del soma, longitud y amplitud de los procesos radiales gliales y el grosor de las tres capas granular externa, molecular y granular interna, a los cero y seis días y la capa granular externa, a los 12 días.

## RESULTADOS

### I.-Observaciones cualitativas de las células de Bergmann:

Las células de Bergmann localizadas en cortes sagitales del cerebelo neonatal se muestran en las figuras 7 a la 12.

#### Animales normales (TN)

La morfología de las células gliales de Bergmann a los cero días se encontró con pocas prolongaciones así como tamaño pequeño del soma y de la longitud de sus prolongaciones (Figs. 7 y 10) En tanto que de los cero a seis días, las células crecieron en el tamaño del soma, número longitud y amplitud de las prolongaciones, de 6 a doce días aumentarán en longitud las prolongaciones (Figs. 7 a 9).

#### Animales tratados con el vehículo (TD)

Las células de Bergmann presentaron aumento en el desarrollo entre los cero y seis días y entre los seis y doce días aumento únicamente la longitud de las prolongaciones (Figs. 7 a 12).

#### Animales tratados con corticosterona (CO)

Anatómicamente los cambios producidos por la

corticosterona se observaron principalmente a los seis días de edad en donde las células mostraron mayor tamaño del soma y en el número y amplitud de las prolongaciones (Figs. 8 y 11), la longitud se observó incrementada a los 12 días de edad (Figs. 9 y 12).

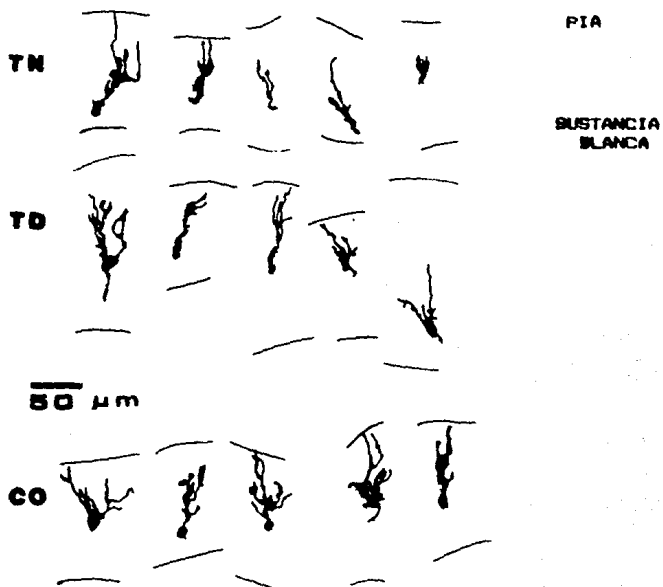
## II.- Observaciones cuantitativas de las células de Bergmann:

Los resultados morfométricos de las células de Bergmann analizados con ANOVA (análisis de varianza) se muestran en la TABLA I, y el análisis de las diferencias encontradas por los tratamientos analizadas con la "t" de Student y "u" Mann Whitney se muestran en la TABLA II, como porcentajes de incrementos o decrementos. En la tabla III se muestran las medias y los errores estándar. En las gráficas 1 a 9 se muestran las medias y errores estándar en las medidas de: eje mayor del soma, número, amplitud y longitud de las prolongaciones, grosor de la corteza a los cero y seis días edad y grosor de la capa granulosa externa a los doce días.

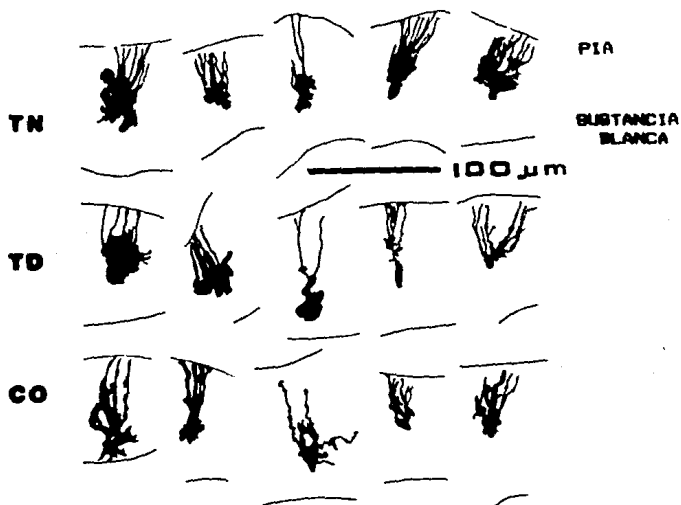
### EFFECTOS CAUSADOS POR EL TRATAMIENTO.

#### Eje mayor del soma ( $\mu$ m)

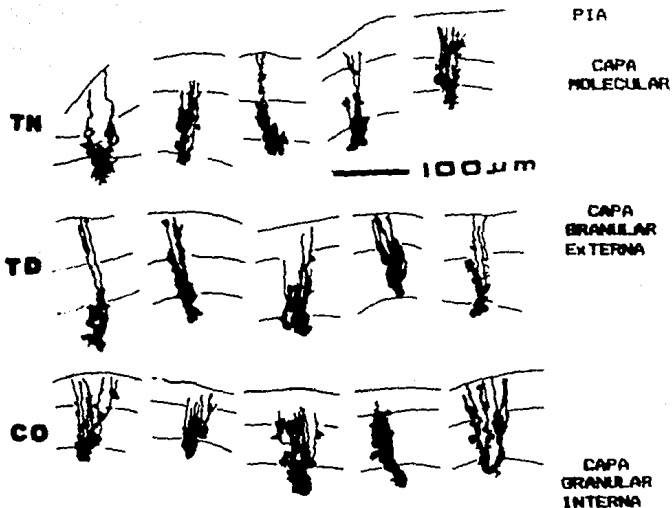
A los cero días de edad, en los animales tratados con corticosterona los valores para el tamaño del soma mostraron aumento de 10% ( $p < 0.05$ ) en relación a los animales sin tratamiento. Los animales de seis días no mostraron efecto



**FIGURA 7.** Dibujos con cámara lúcida de las células gliales de Bergmann a 400 aumentos, de 5 animales diferentes a los cero días de edad. TN, células de animales sin tratamiento; TD, células de ratas tratadas prenatalmente con el diluyente de la hormona (alcohol, propilenglicol y agua) y CO, células de animales tratados con corticosterona.

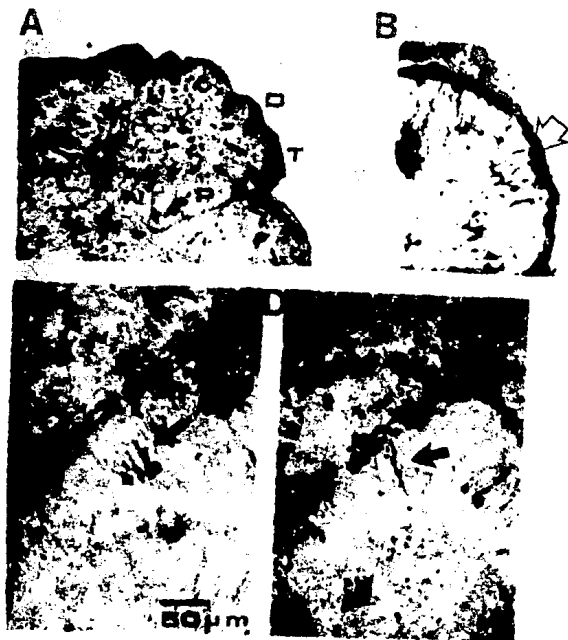


**FIGURA 8.** Dibujos con cámara lúcida de las células gliales de Bergmann a 400 aumentos, de 5 animales diferentes, a los seis días de edad. Abreviaturas iguales que las de la figura 7.

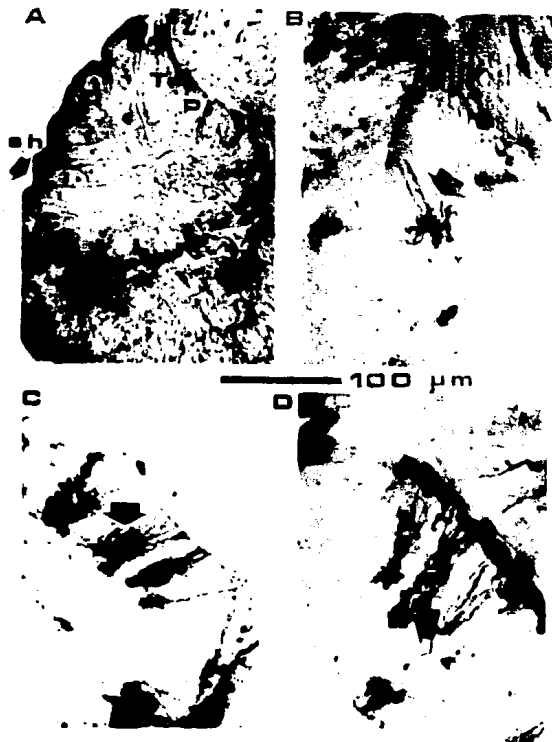


**FIGURA 9.** Dibujos con cámara lúcida de las células gliales de Bergmann a 400 aumentos de 5 animales diferentes a los 12 días de edad. Abreviaturas iguales que las de la figura 7.

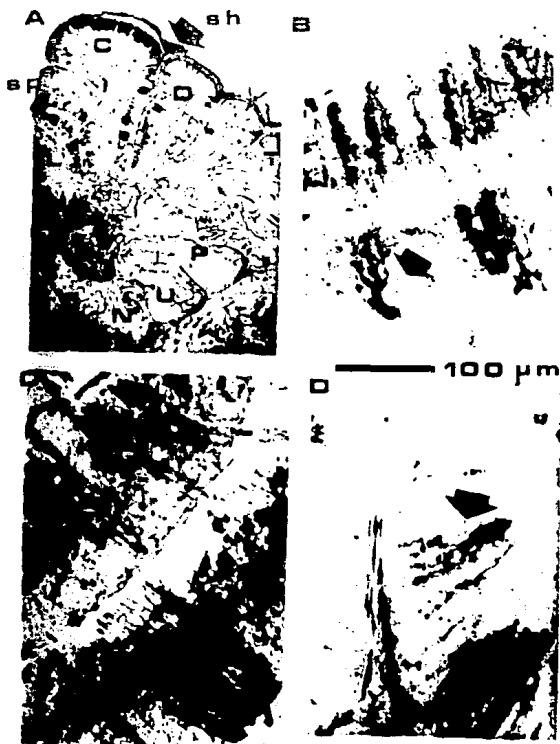




**FIGURA 10.** Fotomontaje donde se muestra en cortes-sagitales de cerebello de rata de cero días: A, vista general con los lóbulos cerebelares; L, lingula; C, culmen; D, declive; T, túber; P, pirámide y N, nódulo a 63 aumentos B, C y D, se indican con las flechas las células de Bergmann de los 3 grupos experimentales a 400 aumentos B, de rata tratada con el vehículo de la hormona; C, de rata sin tratamiento; D, de rata tratada prenatalmente con corticosterona.



**FIGURA 11.** Fotomontaje de cortes sagitales de cerebelo de rata de seis días de edad. En A, se marcan los lóbulos del cerebelo; L, língula; C, culmen, D, declive; T, Túber; P, pirámide; U, úvula y N, nódulo y los surcos; sp, primario y sh, horizontal a 63 aumentos. En B, C, y D, se indican con flechas las células de Bergmann a 400 aumentos. En la misma secuencia de la figura 10.



**FIGURA 12.** Fotomontaje de cortes sagitales de cerebelo de rata de doce días de edad. En A, se marcan los lóbulos del cerebelo; L, lingula; C, culmen, D, declive; T, Túbér; P, pirámide; U, úvula y N, nódulo y los surcos; sp, primario y sh, horizontal. B, C, y D, se indican con flechas las células de Bergmann a 400 aumentos. En la misma secuencia de la figura 10.

## TABLA I

EFECTOS DE LA ADMINISTRACION DE CORTICOSTERONA SOBRE  
LOS PARAMETROS ANALIZADOS EN LAS CELULAS DE BERGMANN.

ANOVA	VALORES DE F		
	EDAD	TRATAMIENTO	INTERACCION
PARAMETROS	<sup>1</sup> (2, 148)	(2, 148)	(4, 296)
Eje mayor del soma	<sup>2</sup> 110.42 ***	2.49 NS	2.66 NS
Prolongaciones:			
Número	246.91 ***	21.40 **	4.90 *
Longitud	698.15 ***	12.24 **	5.14 *
Amplitud	75.46 ***	5.36 **	4.67 *

2. Valores significativos: \*p < 0.05; \*\*p < 0.01; \*\*\*p < 0.001  
NS. valores no significativos

**TABLA I I**

**PORCENTAJE DE CAMBIO EN LAS TRES EDADES Y GRUPOS  
EXPERIMENTALES DE LOS PARAMETROS MEDIDOS EN LAS CELULAS  
DE BERGMANN.**

	CERO DIAS		
	vs 6 DIAS	vs 12 DIAS	6 DIAS vs 12 DIAS
<b>GRUPO SIN TRATAMIENTO</b>			
Eje mayor del soma	47 ***	47 ***	NS
Prolongaciones:			
Número	122 ***	128 ***	NS
Longitud	54 ***	90 ***	24 ***
Amplitud	44 ***	47 ***	NS
Grosor de la corteza cerebelar	NS		
<b>GRUPO TRATADO CON EL VEHICULO</b>			
Eje mayor del soma	30 ***	28 ***	NS
Prolongaciones:			
Número	128 ***	117 ***	NS
Longitud	41 ***	99 ***	40 ***
Amplitud	35 ***	35 ***	NS
Grosor de la corteza cerebelar	NS		
<b>GRUPO TRATADO CON CORTICOSTERONA</b>			
Eje mayor del soma	36 ***	22 ***	-10 %
Prolongaciones:			
Número	103 ***	67 ***	-17 ***
Longitud	58 ***	97 ***	25 ***
Amplitud	25 ***	41 ***	21 ***

NS. Diferencias no significativas

Valores significativos: \* P<0.05; \*\* P<0.01; \*\*\* P<0.001

**TABLA III**

MEDIAS ( $\mu$ ) DE LOS TRES GRUPOS  
EXPERIMENTALES DE CADA PARAMETRO MEDIDO EN LAS  
CELULAS DE BERGMANN.

EDAD	TN	TD	CO
<b>CERO DIAS</b>			
Eje mayor del soma	10.70(0.3)	11.20(0.4)	11.90(0.2)
Prolongaciones:			
Número	2.65(0.09)	2.45(0.07)	3.47(0.11)
Longitud	51.48(1.24)	55.35(1.46)	48.66(1.67)
Amplitud	12.79(0.59)	13.76(0.61)	15.66(0.59)
Grosor de la corteza cerebelar	98.00(1.5)	95.50(1.6)	96.60(1.2)
<b>6 DIAS</b>			
Eje mayor del soma	15.60(0.5)	14.60(0.4)	16.20(0.6)
Prolongaciones:			
Número	5.88(0.18)	5.59(0.23)	7.04(0.21)
Longitud	79.18(1.66)	78.09(1.82)	77.09(1.79)
Amplitud	22.88(0.91)	21.36(1.14)	24.27(0.96)
Grosor de la corteza cerebelar	84.42(2.8)	98.56(1.9)	96.50(0.7)
<b>12 DIAS</b>			
Eje mayor del soma	15.65(0.4)	14.43(0.4)	14.50(0.4)
Prolongaciones:			
Número	6.04(0.20)	5.31(0.19)	5.81(0.75)
Longitud	97.69(2.29)	110.02(1.95)	96.10(1.95)
Amplitud	24.27(1.03)	21.07(1.15)	26.67(1.23)
Grosor de la capa granular externa	27.18(1.2)	29.70(0.7)	27.16(0.8)

Error estándar entre paréntesis

TN. Grupo sin tratamiento

TD. Grupo tratado con el vehículo de la hormona

CO. Grupo tratado prenatalmente con de corticosterona

a los tratamientos en el tamaño del soma. Los animales de doce días de edad mostraron una disminución significativa de 7% ( $p < 0.05$ ) en comparación con los animales no tratados. (Gráfica 1).

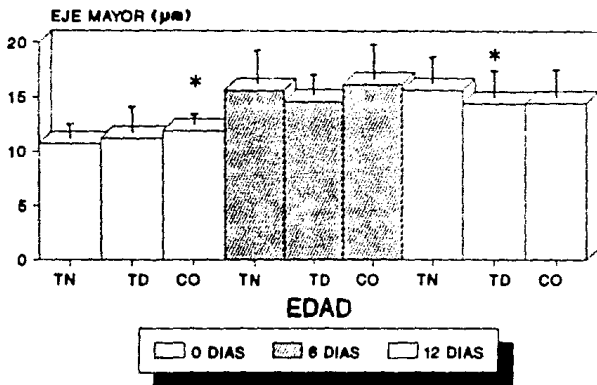
#### Número de prolongaciones radiales (gráfica 2).

A los cero días de edad los animales tratados con corticosterona presentaron aumento de 24% ( $p < 0.001$ ), en el número de prolongaciones radiales gliales en comparación con los animales no tratados. A los seis días se observó aumento de 16% ( $p < 0.001$ ) en el número de procesos radiales con el tratamiento de corticosterona en relación a los animales no tratados, y aumento de 20% ( $p < 0.001$ ) en relación a los animales tratados con el vehículo. Los animales de 12 días no mostraron diferencias significativas.

#### Longitud de los procesos radiales (gráfica 3).

En las tres edades los animales tratados con la corticosterona no mostraron diferencias significativas en la longitud de los procesos radiales gliales al hacer la comparación con los animales no tratados. Sin embargo los animales tratados con el vehículo de la hormona a los cero días de edad mostraron aumento de 7% ( $p < 0.05$ ), en relación a los animales no tratados. Los animales de doce días de edad tratados con el vehículo presentaron aumento de 11% ( $p < 0.001$ ) en relación con los animales no tratados. Y del

## CELULAS DE BERGMANN SOMA

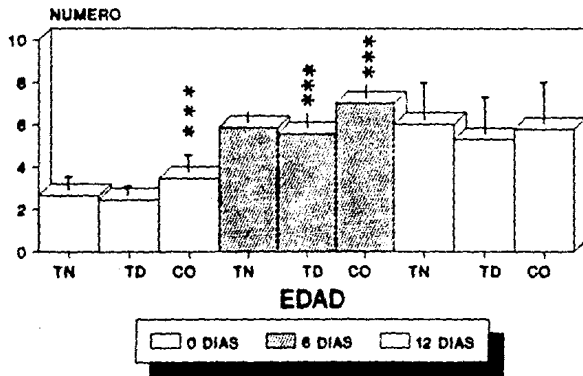


CEREBELO

**GRAFICA 1.** Efectos de la aplicación prenatal de corticosterona en las medidas del eje mayor del soma en micras. Ratas de cero, seis y doce días de edad. TN, animales testigos sin ningún tratamiento; TD, animales tratados con la solución vehículo de la hormona (etanol, propilenglicol y agua) y CO, ratas tratadas prenatalmente con 2  $\mu\text{g/g}$  de corticosterona. Las diferencias significativas de \*  $P < 0.05$  se encontraron al comparar TN con TD a los cero y doce días de edad y entre los animales TN y CO.



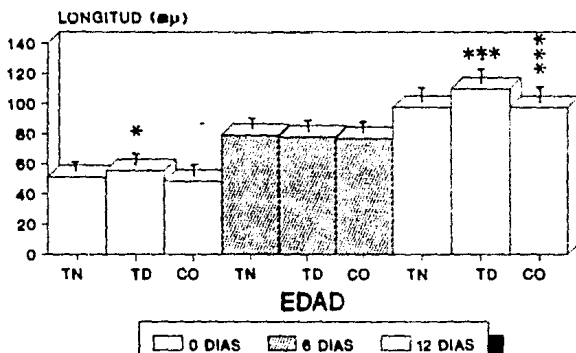
## CELULAS DE BERGMANN PROLONGACIONES



CEREBELO

**GRAFICA 2.** Efectos de la aplicación prenatal de corticosterona en el número de prolongaciones en ratas de cero, seis y doce días de edad. Las ratas de cero días mostraron diferencias significativas de  $*** P < 0.001$  entre TN y CO y los animales de 6 días de edad las diferencias significativas de  $*** P < 0.001$ , se encontraron entre TN y CO y entre TD y CO. Abreviaturas iguales a las de la gráfica 1.

## CELULAS DE BERGMANN PROLONGACIONES



CEREBELO

**GRAFICA 3.** Efectos de la aplicación prenatal de corticosterona en la longitud de las prolongaciones en ratas de cero, seis y doce días de edad. Los animales de cero días mostraron diferencias significativas de \*  $p < 0.05$ , entre los animales TN y TD. En las ratas de 12 días, las diferencias significativas fueron de \*\*\*  $p < 0.001$  entre TD y CO. Abreviaturas iguales a las de la gráfica 1.

12% ( $p < 0.001$ ) en relación con los animales tratados con corticosterona (gráfica 3).

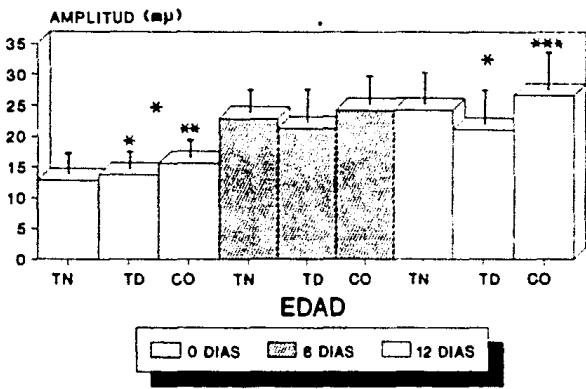
#### **Amplitud de las prolongaciones (gráfica 4).**

En los cero días los animales tratados con el vehículo presentaron aumento del 8% ( $p < 0.05$ ) en relación a los animales no tratados, los del grupo tratado con corticosterona presentaron aumento de 22% ( $p < 0.01$ ), en comparación con los animales del grupo no tratado y 14% ( $p < 0.05$ ) respecto a los animales del grupo tratado con el vehículo. A los seis días no se presentaron diferencias significativas. A los 12 días el grupo tratado con el vehículo presentó disminución de 15% ( $p < 0.05$ ), en relación a los animales que no se les aplicó tratamiento, en tanto que el grupo tratado con corticosterona presentó aumento del 21% ( $p < 0.001$ ) en relación a los animales tratados con el vehículo.

#### **Grosor de la corteza cerebelar a los cero y seis días y de la granulosa externa a los 12 días, en $\mu$ (gráfica 5).**

En los animales de 6 días, el grupo tratado con corticosterona presentó aumento de 14% ( $p < 0.01$ ) en comparación con los animales del grupo no tratado. El grupo tratado con el vehículo de la hormona presentó aumento de 16% ( $p < 0.01$ ) en el grosor de la capa granulosa externa en

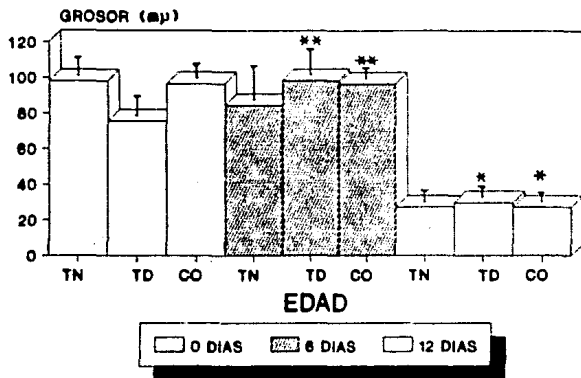
## CELULAS DE BERGMANN PROLONGACIONES



CEREBELO

**GRAFICA 4.** Efectos de la aplicación prenatal de la corticosterona en las medidas de la amplitud de las prolongaciones de las células de Bergmann en ratas de cero, seis y doce días de edad. Las ratas de cero días mostraron diferencias significativas de \*\*  $P < 0.01$  entre TN y CO, de \*  $P < 0.05$  entre TN y TD y entre TD y CO. Las ratas de 12 días mostraron diferencias significativas de \*  $P < 0.05$  entre TN y TD y de \*\*\*  $P < 0.001$  entre TD y CO. Abreviaturas iguales a las de la gráfica 1.

## CELULAS DE BERGMANN



CEREBELO

**GRAFICA 5.** Efectos de la aplicación prenatal de corticosterona en el grosor de la capa granular externa en ratas de cero, seis y doce días. Solo los animales de 6 días mostraron diferencias significativas de  $P < 0.01$  entre TN y TD y entre TD y CO, y las ratas de 12 días mostraron diferencias de  $P < 0.05$  entre TN y TD y entre TD y Co. Abreviaturas iguales a las de la gráfica 1.

relación al grupo de animales no tratados. A los doce días de edad el grupo tratado con corticosterona disminuyó 8% ( $p < 0.05$ ) el espesor de la capa granulosa externa con respecto a las ratas del grupo tratado con el vehículo y el grupo tratado con el vehículo mostró aumento del 9% ( $p < 0.05$ ), respecto al grupo sin tratamiento.

## 2. EFECTOS POR LA EDAD:

Cuando el análisis de varianza (TABLA I) mostró efectos significativos por la edad, se efectuaron comparaciones entre dos edades (Tabla II y gráficas 6 a la 9).

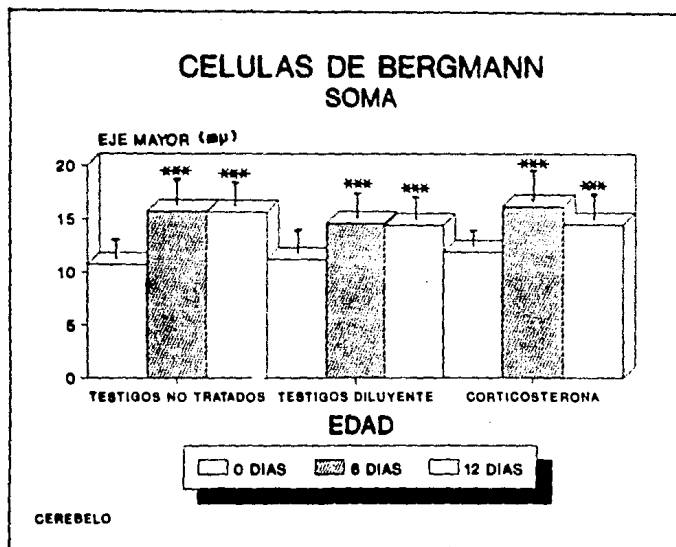
Eje mayor del soma en  $\mu$ m (gráfica 6).

### Grupo testigo sin tratamiento:

Al efectuar las comparaciones entre los cero y seis días se observó aumento del 47% ( $p < 0.001$ ) en el tamaño del soma. El mismo porcentaje significativo se encontró entre cero y doce días.

### Grupo testigo tratado con el vehículo de la hormona

En los animales tratados con el solución vehículo de la hormona entre los cero y los seis días se observó aumento en el tamaño del soma del 30% ( $p < 0.001$ ). Entre los seis y los doce días no se observaron diferencias significativas.



**GRAFICA 6.** Cambios observados por la edad en las medidas del eje mayor del soma en micras en ratas de cero, seis y doce días de edad. Nótese las diferencias significativas en las tres edades y entre los grupos experimentales de \*\*\*  $P < 0.001$ .

Entre los cero y los doce días se encontró aumento del 28% ( $p < 0.001$ ).

#### **Grupo tratado con corticosterona**

Entre los cero y los seis días se observó aumento en el tamaño del soma del 36% ( $p < 0.001$ ) y entre la edad de seis a doce días se observó disminución del 10% ( $p < 0.001$ ) y entre los cero y doce días de edad hubo aumento del 22% ( $P < 0.001$ ).

#### **Número de prolongaciones (gráfica 7):**

##### **Grupo testigo sin tratamiento**

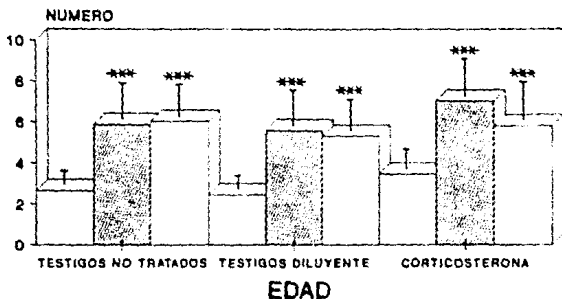
En los animales testigos sin tratamiento al hacer la comparación entre las edades de cero a seis se presentó aumento del 122% ( $p < 0.001$ ) en el número de procesos radiales gliales. De seis a doce días no se encontraron diferencias significativas y de cero a doce días de edad se observó aumento del 128% ( $p < 0.001$ ) en el número de procesos radiales gliales.

##### **Grupo testigo tratado con el vehículo de la hormona**

Al comparar los animales tratados con el vehículo de la hormona de las edad de cero a seis días de edad se observó aumento del 128% ( $p < 0.001$ ) en el número de procesos radiales gliales. De seis a doce días no se observaron diferencias significativas y en las edades de cero a doce días se encontró aumento del 117% ( $p < 0.001$ ) del número de



## CELULAS DE BERGMANN PROLONGACIONES



CEREBELO

**GRAFICA 7.** Comparaciones entre las tres edades en el número de prolongaciones de la glia de Bergmann en los tres grupos estudiados. Las diferencias significativas de \*\*\*  $P < 0.001$  se encontraron al hacer comparaciones entre cero y seis días y entre cero y doce. Abreviaturas iguales a las de la gráfica 1.

prolongaciones radiales gliales.

#### **Grupo tratado con corticosterona**

En los animales tratados con corticosterona entre los cero y los seis días se observó un aumento del 103% ( $p < 0.001$ ), y de seis a doce días se encontró disminución del 17% ( $p < 0.01$ ) en el número de prolongaciones gliales. En la comparación entre los animales de cero a doce días se observó aumento del 67% ( $p < 0.001$ ), del número de prolongaciones.

#### **Longitud de las prolongaciones en $\mu$ m (gráfica B).**

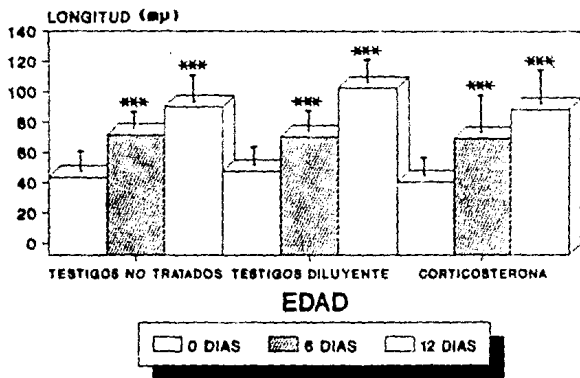
##### **Grupo testigo sin tratamiento.**

Al efectuar la comparación entre animales de cero días con los animales de seis días se observó aumento del 54% ( $p < 0.001$ ) en la longitud de los procesos radiales gliales, y entre los seis y doce días se encontró aumento del 24% ( $p < 0.001$ ) y de los cero a los doce días el aumento fue del 90% ( $p < 0.001$ ) en las medidas de la longitud de las prolongaciones.

##### **Grupo tratado con la solución vehículo de la hormona**

Al comparar los animales de cero días con los animales de seis días de edad el aumento fue del 41% ( $p < 0.001$ ), y el aumento de seis a doce días fue del 40% ( $p < 0.001$ ); y de los cero a los doce días el aumento fue del 99% ( $p < 0.001$ ), en

## CELULAS DE BERGMANN PROLONGACIONES



CEREBELO

**GRAFICA B.** Comparaciones entre las tres edades en la longitud de las prolongaciones de las células de Bergmann en los tres grupos estudiados. Las diferencias significativas de \*\*\*  $P < 0.001$ ) se encontraron en los tres grupos estudiados.

las medidas de la longitud de las prolongaciones.

#### **Grupo tratado con corticosterona**

En los animales tratados con corticosterona de cero a seis días de edad, se observó aumento del 58% ( $p < 0.001$ ) en las medidas de la longitud de las prolongaciones. De seis a doce días el aumento en la longitud de las prolongaciones fue del 25% ( $p < 0.001$ ), y de cero a doce días el aumento fue del 97% ( $p < 0.001$ ), en el tamaño de la longitud de las prolongaciones.

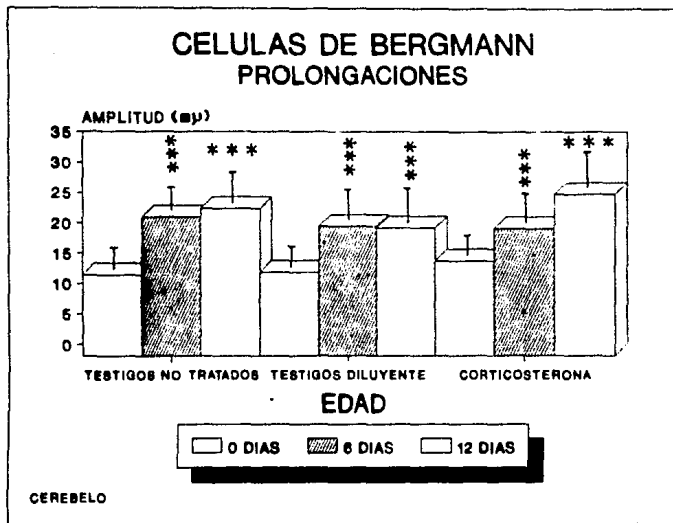
#### **Amplitud de las prolongaciones en $\mu$ m (gráfica 9).**

##### **Grupo testigo sin tratamiento**

Al comparar los animales testigos sin tratamiento de cero a seis días de edad se observó aumento del 44% ( $p < 0.001$ ) en la amplitud de las prolongaciones. Entre los seis y doce días no se observó diferencia significativa. Al hacer la comparación entre las ratas de cero y doce días se encontró aumento del 47% ( $p < 0.001$ ), en la amplitud de los procesos radiales gliales.

##### **Grupo testigo tratado con el vehículo de la hormona**

En las ratas tratadas con el solvente, al hacer las comparaciones entre los cero y los seis días se observó aumento de 35% ( $p < 0.001$ ), en la amplitud de las prolongaciones gliales. Entre los seis y doce días no se



**GRAFICA 9.** Comparación entre las 3 edades en la amplitud de las prolongaciones de las células gliales de Bergmann, en los grupos estudiados. Las diferencias significativas de \*\*\*  $P < 0.001$ , se encontraron entre cero y seis días, y entre las ratas de cero y doce días de edad.

encontró diferencia significativa. De cero a doce días el aumento en la amplitud de las prolongaciones fue de 35% ( $p < 0.001$ ).

#### **Grupo tratado con corticosterona**

Al hacer comparaciones entre los cero y seis días de edad, se observó aumento de 25% ( $p < 0.001$ ), en la amplitud de las prolongaciones. Entre los seis y doce días se observó aumento de 21% ( $p < 0.001$ ). Cuando se compararon los animales de las edades de cero a doce días se observó aumento de 41% ( $p < 0.001$ ).

## DISCUSION

Las células de Bergmann estudiadas en los animales control, mostraron el patrón de desarrollo descrito en previos estudios por Das (1972), en relación al número y longitud de las terminaciones, entre los cero y 6 días el incremento fue del 122% en el número y del 54% en la longitud de las prolongaciones, las observaciones indicaron que la mayor parte de la célula se encontraba incluida en la capa granulosa externa. Las observaciones de la morfología de las células estudiadas a los 12 días, indica que su patrón de migración ha terminado, debido a que las células mostraron patrones de diferenciación celular avanzado por la polarización hacia la superficie pial y los aumentos en el tamaño del soma, grosor y amplitud de las prolongaciones. Al mismo tiempo, la reducción observada en el grosor de la capa granular externa, entre los 6 y 12 días, indica que las células granulares se encuentran en migración hacia la capa granular interna y que las células de Bergmann proveen del sustrato necesario para dicha migración, lo que estaría en concordancia con los estudios de Steward (1988). Por lo tanto la migración y diferenciación de la glía de Bergmann, es parte importante de la histogénesis posnatal del cerebelo (Zagon y McLaughlin, 1987).

La corticosterona produce efectos, cuando se aplica prenatalmente, en el desarrollo del cerebelo de rata, los efectos se pueden valorar por el comportamiento, alteraciones morfológicas, diferencias en el peso, etc., del animal que se somete a un tratamiento de corticoides. En nuestro estudio, los efectos se valoraron morfométricamente en el tamaño del eje mayor del soma manifestado, a los cero días de edad por alteraciones que se reflejan en un tipo de hiperdesarrollo. Por otra parte se sabe que disminuye el contenido de DNA, en ratas recién nacidas así como el peso del cerebelo en ratas tratadas con corticosterona, según Velázquez y Romano, 1987. Dicha disminución de peso podría ser la causa de una disminución en el número de células y por lo tanto a manera de compensación energética se produciría ese desarrollo en el tamaño del soma. A los seis días de edad, no se produce efecto por el tratamiento de corticosterona, lo que indica que a esta edad las células presentan una gran capacidad de adaptación (plasticidad) lo que se refleja en el tamaño y forma del soma, como se puede ver en la figura 7, se sabe además que en esta edad se presenta una etapa de migración de las células de Bergmann (Das, 1976) por lo tanto la forma amiboide que presenta nos da una imagen de una célula en movimiento, refractaria a los posibles efectos de la corticosterona. El aumento en el número de prolongaciones a los cero días, se puede explicar por el hecho de que a esta edad, las células se encuentran



en un estado de gran desarrollo, ya que es cuando se da el principal aumento en el número de prolongaciones y por lo tanto es un periodo de intenso metabolismo por parte de la célula esto podría relacionarse con un posible descontrol en el crecimiento a nivel trófico, ya que como se sabe tales factores, en unión con los factores genéticos determinan el patrón del desarrollo celular (Díaz- Cintra y Ortega, 1971).

Al considerar el tamaño del soma de las células de Bergmann encontramos que la principal etapa de crecimiento somático posnatal ocurre de cero a seis días de edad en los animales sin tratamiento. Los animales tratados con el vehículo de la hormona presentan el mismo patrón de crecimiento que los animales no tratados siendo este porcentaje de aumento menor. En cambio el tratamiento con corticosterona produce alteraciones al patrón normal de crecimiento, ya que produce disminución en el tamaño del soma de seis a doce días, lo que concuerda con el efecto de la corticosterona a los doce días que disminuye el tamaño del eje mayor del soma.

Por lo que respecta a los cambios encontrados en los animales tratados con el vehículo de la hormona, encontramos que la glia de Bergmann, presentó sensibilidad al vehículo manifestada en los aumentos significativos en el tamaño del soma, longitud y amplitud de las prolongaciones en los animales de cero días de edad. Este hiperdesarrollo causado por el vehículo de la hormona (etanol, propilenglicol y agua), puede ser a causa del etanol, ya que recientes investigaciones demuestran que el alcohol produce alteraciones en la comunicación neuronal (altera la formación de vesículas sinápticas) en el desarrollo del sistema nervioso del pollo, lo que se traduce en un descontrol en el desarrollo dendrítico (Vernadakis, 1991 conferencia en Querétaro, México). Las diferencias encontradas entre los animales tratados con la corticosterona y los tratados con el disolvente son menores, que aquellas encontradas con los animales no tratados, indicando una suma de los efectos del disolvente con los de la corticosterona manifestados en un hiperdesarrollo glial. Las disminuciones que produce el vehículo en la amplitud de las prolongaciones, concuerda con el aumento de la longitud, lo que indica claramente una compensación energética durante el crecimiento celular.

Cuando se valoraron los animales tratados con la hormona y su vehículo, y se compararon entre las edades, se

encontraron aumentos significativos en todos los parámetros medidos, entre cero y 6 días y entre cero y doce días y disminuciones significativas en los seis y doce días del tamaño del soma y número de prolongaciones y aumentos en la longitud y amplitud de las mismas, evidenciando la influencia de la corticosterona en el desarrollo y diferenciación de la glía de Bergmann, en las tres edades estudiadas. Este hecho se interpreta como la acción de aceleración en los mecanismos de la maduración celular propuesto por Meyer en 1985, acerca de la acción genómica de los glucorticoides sobre los tejidos neurales, y probada en neuronas del lóbulo óptico del pollo in vitro por Romano y cols., 1985, y por el estudio de Fuentes-Pardo y cols., 1990, en los registros de potenciales de reposo como indicativos del grado de diferenciación celular. En nuestro estudio, la corticosterona, probaría su acción sobre el desarrollo de este tipo de glía, ya que los precursores del crecimiento glial, se encuentran activos durante este periodo posnatal (Korr, 1980). Por otra parte, se propondría de manera indirecta, que la glía de Bergmann estaría relacionada con las neuronas que poseen los receptores intracelulares para los glucorticoides y que quizás estos receptores sean más sensibles a los cero días posnatales, y como ya se mencionó anteriormente, encontramos aumentos significativos por el tratamiento con la

corticosterona, en la mayoría de los parámetros estudiados a esta edad, sin embargo, hubo pocos efectos a las edades de seis y doce días.

Si se analiza, por otra parte, el incremento del crecimiento glial pudiera no reflejarse en un crecimiento neuronal y mayor diferenciación de las células cerebelares, debido a que la corteza cerebelar estuvo aumentada en los seis días de vida posnatal. Como elemento adicional, se sabe de la acción de la corticosterona sobre las células gliales de Bergmann que han sido estudiadas por Rugerio y cols., 1990, quienes han encontrado a la edad de 6 días, aumentos significativas del 120% en el número de las células de Bergmann en los animales tratados con corticosterona prenatalmente y por otra parte la acción negativa de la misma que produce reducciones significativas del 45% en el número de células de Bergmann a los 12 días de edad. Sin embargo, estos estudios deberán considerarse tomando en cuenta que la población glial de Bergmann, presenta un gran porcentaje de producción celular postnatal, en los animales normales así, entre los 6 y 12 días el incremento es 4 veces el número de células y al comparar los animales tratados con corticosterona, el aumento se puede valorar considerando que

la corticosterona acelera la producción celular de Bergmann a los 6 días y luego se mantiene en el mismo rango a los 12 días.

## CONCLUSIONES

1. Los efectos de la corticosterona se manifestaron en las edades de cero y doce días de edad por aumentos significativos en el tamaño del soma, el número, amplitud y longitud de las prolongaciones gliales.

2. Las edades de cero y doce días mostraron mayores cambios por la aplicación del disolvente de la hormona por su contenido en etanol, valorada por los aumentos significativos en el tamaño del soma y el número de prolongaciones de las células de Bergmann.

3. El vehículo de la hormona produce aumento en el grosor de la corteza cerebelar a los seis días y el de la granular externa a los doce días.

4. El crecimiento posnatal del tamaño del soma, número, amplitud de las prolongaciones, ocurre principalmente entre los cero y seis días de vida posnatal. Y el aumento en el tamaño de la longitud de los procesos radiales gliales ocurre entre los cero y los doce días con disminución del porcentaje de crecimiento entre los seis y los 12 días.

5. El grosor de la corteza cerebelar se mantiene del mismo espesor de los cero a los seis días.

## BIBLIOGRAFIA

1. Alliot F. Delhay-Bouchaud, N. Geffard, M. and Pessac, Rol of astroglia cell clones in the survival and differentiation of cerebellar embryonic neurons., Dev. Brain Res. 44: 24-257, 1988.
2. Altman, J. Prenatal development of the cerebellar system in the rat. Cytogenesis and histogenesis of the deep nuclei and the cortex of the cerebellum. J. Comp. Neurol. 179: 23-48, 1972.
3. Anderson, M. E. The cerebellum, Textbook of physiology. Vol. I, Cap. 29. W.B. Saunders Company. Canada, 1982, pp 632-648.
4. Barr, M.L., The Human Nervous System . Harper International, Ed. New York, EUA, 1979.
5. Barrera, M. B. y Reyes, G. Control Cerebeloso del Movimiento Cap. 11. Fisiología Humana. Ed. El Manual Moderno, México, 1991, pp 380-390.
6. Bertram, E. G. and Sheppard, A possible explanation for the Golgi impregnation of neurons. Anat. Rec. 148: 413, 1964.
7. Bohn, M. C. The effects of neonatal hydrocortisone on rat cerebellar development. Dev. Neurosci. 1: 250-266, 1978.
8. Bohn, M. C., and Lauder, J. M. Cerebellar granule cell genesis in the hidro cortisone treated rat. Dev. Neurosci. 3: 81-89, 1980.
9. Bolin, L. M., Thomas, A. R., Mayer, D. N., and Rouse, R. V. Independent developmental regulation of migratory granule neurons and their cerebellar ligand in the mouse. EM: 158-162, 1988.
10. Brobeck, J. R. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. Ed. Panamericana, México, pp 1378-1379, 1983.
11. Burgoyne, R. D. and Cambray-Deakin, M. A. The cellular neurobiology of neuronal development: The cerebellar granule cell. Brain Res. 472: 77-101, 1988.



12. Cantarow, A. y Schepartz, B. Bioquímica. Ed. Interamericana, México, 1964. pp 608-622.
13. Castejón, D.J. Surface and membrane morphology of Bergmann glial cells and their topographic relationships in the cerebellar molecular layer. J. Submicroscopic. Cytopol. Pathol. 22(1): 123-134, 1990.
14. Chan-Palay, V. and Palay, S.L. The form of velate astrocytes in the cerebellar cortex of monkey and rat: High voltage electron microscopy of rapid Golgi preparations. Z. Anat. Entwickl. Gesch. 138: 1-19, 1972.
15. Chuong, C. M., Crossing, R. L., and Edelman, G. M. Sequential expression and differential function of multiple adhesion molecules during the formation of cerebellar cortical layers. J. Cell. Biol. 104: 331-342, 1987.
16. Das, G. D. Differentiation of Bergmann glia cells in the cerebellum: A Golgi study. Brain Res. 110: 199-213, 1976.
17. Das, G.D., Lammert, G.L., and McAllister, J.P. Contact guidance and migratory cells in the developing cerebellum. Brain Res. , 69: 13-29, 1974.
18. De Lemos, R. A. Glucocorticoid effect: Organ development in monkeys. In Lung maturation and the prevention of hyaline membrane disease, Ross Laboratories, Columbus Ohio, 1976, pp. 77-80.
19. De Vellis, J. and McGinnis, J. F. Hormonal effects on differentiation in neuronal cultures. In cell tissue and organ cultures in neurobiology. Academic Press New York, 1978.
20. Del Cerro, M. and Swarz, J. R. Prenatal development of Bergmann glial fibers in rodent cerebellum. J. Neurocytol. 5: 669-676, 1976.
21. Díaz-Cintra, S. y Ortega, N.A. Neurohistogénesis. En Neurobiología del Desarrollo. Ed. Fondo de Cultura Económica, México, 1991. (En prensa).
22. Eccles, J. C. Neurogenesis and morphogenesis in the cerebellar cortex. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 66: 294-301, 1970.

23. Edmondson, J. C. and Hatten, M. E. Glial-guided granule neuron migration in vitro: a high-resolution timelapse video microscopic study. J. Neurosci. 7: 1928-1934, 1987.
24. Flint, A. P. Factors controlling placental endocrine function in domestic animals. In fetal endocrinology and metabolism. Current topics in experimental endocrinology. Academic Press, New York, 1983, pp. 75-95.
25. Fuentes\_Pardo, B. Hernández-Falcón, J., Velázquez, P.N. and Romano, M.C. Role of corticosterone on the development of passive electrical properties of cultured chick embryo neurons. J. Devel. Physiol. 13:67-73, 1990.
26. Fujita, S. Quantitative analysis of cell proliferation and differentiation in the cortex of the postnatal mouse cerebellum. J. Cell. Biol. 32: 277-288, 1969.
27. Gregory, W. A., Edmondson, J. C., Hatten, M. E. and Mason, C. A. Cytology and neuron-glial apposition of migration cerebellar granule cells in vitro. J. Neurosci. 8: 1728-1738, 1988.
28. Grument, M. S., Hoffman, K. L., Crossin, and Edelman, G. M. Cytotactin and extracellular matrix protein of neural and non-neural tissue that mediates glia-neuron interaction. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 82: 8075-8079, 1985.
29. Hall, E.D., Glucocorticoid effect on central nervous excitability and synaptic transmission. International Review of Neurobiology, Vol. 23: Academic Press, Inc. 1982, 165-195.
30. Hanke, S., and Reinchebach, A. Quantitative morphometric aspects of Bergmann glial (Golgi epithelial) cell development in rats. A Golgi study. Anat. Embryol. 177: 183-188, 1987.
31. Harvey, R. J., and Naper, R. M. Quantitative study of granule and Purkinje cells in the cerebellar cortex of the rat. J. Comp. Neurol. 274: 151-157, 1988.
32. Hekmat, A., Bitter, Suermann, D., and Schächner, M. Immunocytological localization of the highly

- polysialylated form of the neural cell adhesion molecule during development of the murine cerebellar cortex. J. Comp. Neurol. 29: 457-467, 1990.
33. Howard, E. Reductions in size and total DNA of cerebrum and cerebellum in adult mice after corticosterone treatment in infancy. Exp. Neurol. 22: 191-208, 1968.
  34. Jacobson, M. Developmental Neurobiology. Plenum Press, New York, 1978. pp. 78-81.
  35. Katoh, R.R. A possible contribution by glial cells to neuronal energy production enzyme-histochemical studies in development cerebellum. Cell. Tissue Res. 252:133-139, 1988.
  36. Korr, H. Proliferation of different cell types in the brain. Berlin: Springer-Verlag, 1980.
  37. Liggins, G. C. Prenatal glucocorticoid treatment: Prevention of respiratory distress syndrome. In lung Maturation and the prevention of hyaline Membrane. Ross Laboratories Columbus Ohio, USA, 1976, pp. 97-105.
  38. Lindner, J. J., Guenther, H., Nick, H., Zinser, H., Antonicek, M., Schachner and Monard, D. Modulation of granule cell migration by glia- derived protein. Natl. Acad. Sci. USA. 83: 4568-4571, 1986.
  39. Llinás, R. R. The cortex of the cerebellum. Sci. Am. 1: 56-67, 1975.
  40. Luciani, L., Il Cervelletto. Firenze, Succesori Le Monnier, 1891.
  41. Mason, C. A., Edmodson, J. C., and Hatten, M. E. The extending astroglial process; development of glial cell shape, the growing tip and interactions with neurons. J. Neurosci. 8: 314-3134, 1988.
  42. Meyer, J. S. Biochemical effects of corticosteroids on neuronal tissues. Physiol. Rev. 65: 946-1020, 1985.
  43. Moonen, G. M., Graw-Wagemans and Selak M., Plasminogen activator plasmin system and neuronal migration. Nature 298: 7533-755, 1982.

44. Moyer, K.E. Neuroanatomia, Interamericana, México. pp. 1983, 30-32.
45. Mugnaini, E., and Förströmen, P. F. Ultrastructural studies on the cerebellar histogenesis. I. Differentiation of granule cells and development of glomeruli in the chick embryo. Z. Zellforsch Mikrosk. Anat. 77: 115-143, 1967.
46. Murray, B. A., and Owens, G. C. Cell surface modulation of the neural cell adhesion molecule resulting from alternative mRNA splicing in a tissue-specific development sequence. J. Cell Biol. 103: 1431-1439, 1986.
47. O'Donoghue, D. L., Martin, G. F., and King, J. S. The timing of granule cell differentiation and mossy fiber morphogenesis in the opossum. Anat. Embryol. 175: 341-354, 1987.
48. Oda, M. A. S., and Huttenlocher, R. R. The effect of corticosteroids on dendritic development in the rat brain. Yale J. Biol. Med. 3: 155-165, 1974.
49. Pearson, B. E., and Laplante, C. T. Fetal metabolism of cortisol in fetal endocrinology and metabolism current topics in experimental endocrinology., Academic Press, New York, 1983, pp. 197-229.
50. Pickford, L.B., Meyer, D.M., Bolin, L.M., and Rouse, M.V. Transiently expressed neural-specific molecule associated with premigratory granule cells and postnatal mouse cerebellum. J. Neurocytol. 18: 475-478, 1989.
51. Pouwels, E. On the development of the cerebellum of the trout, Salmo gairdneri. V. Neuroglial cell development. Anat. Embryol 3: 67-83, 1978.
52. Purves, D. and Lichtman, W. Principles of Neural Development. Sinauer, Assoc, Inc., Publishers Sunderland Massachusetts, EUA, 1985. pp. 25-51.
53. Rakic, P. Neuro-glia relationship during granule cell migration in developing cerebellar cortex. A Golgi and electron microscope study in Macacus chesus. J. Comp. Neurol. 41: 283-312, 1971b.

54. Rakic, P. Contact regulation of neuronal migration. In the cells in contact adhesions and Junctions as morphogenetic determinants., John Wiley and sons, New York, 1984, pp. 67-91.
55. Rakic, P. and Sidman, R.L. Weaver mutant mouse cerebellum: Defective neuronal migration secondary to abnormality of Bergmann glia. Proc. Nat. Acad. Sci. USA , 70:240-244, 1973.
56. Ramón y Cajal, S. Histologie du système Nerveux de l'Homme et des vertébrés. Vol. II. CSCI. Instituto Ramón y Cajal, Madrid, 1955. pp 129-152.
57. Rugerio, V.C. Rivas, M.P. Hurtado, M.M. Efecto de la aplicación prenatal de corticosterona en el desarrollo del cerebelo de rata. XXXIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Guadalajara Jalisco, México. 1990.
59. Romano, M. C., and Velázquez, P. N. Effect of glucocorticoids on development of the membrane resting potential of chick embryo cells in culture. Int. J. Devl. Neurosci. 3: 521-525, 1985.
60. Salas, M., and Shapiro, S. Hormonal influences upon the maturation of the rat brain's responsiveness to sensory stimuli. Physiol. Behav. 5: 7-11, 1970.
61. Shadé, J.P. y Ford, D.H. Neurología Básica. Ed. El Manual Moderno. México, 1976, pp 35- 59.
62. Shapiro, S., Salas, M., and Vocovich, K. Hormonal effects on ontogeny on swimming ability in the rat: Assessment of central nervous system development. Science. 168: 147-151, 1970.
63. Shiga, T., Ichikawa, M., and Hirata, Y. A Golgi Study of Bergmann glial cells rat cerebellum. Anat. Embryol. 167: 191-201, 1983a.
64. Shiga, T., Ichikawa, M. and Hirata, Y. Spatial and temporal pattern of postnatal proliferation of Bergmann glial cells in rats cerebellum: An autoradiographic study. Anat. Embryol. 167: 203-211, 1983b.
65. Silenikov, R.S. Atlas de Anatomía Humana. Vol. III. Estudios del Sistema Nervioso órganos de los Sentidos y órganos de Secreción interna. Ed. MIR,

URSS, 1977. pp 87.

66. Štastný, F. Pokorný, J. Lisy and Krechler, T. A morphometric study of cortisol-induced changes in the development of neuronal process outgrowth in the corticoid zone of the embryonic chick telencephalon. Exp. Clin. Endocrinol. 88 (1): 39-44, 1986.
67. Steward, O. Principles of cellular molecular and developmental neuroscience. Springer-Verlag. New York pp. 1988, 122-156.
68. Strehler, B.L. A new theory of cerebellar function: movement control through phase independent recognition of identities between time-based neural informational symbols. SYNAPSE 5: 1-32, 1990.
69. Velázquez, P. N., and Romano, M. C. Corticosterone therapy during gestation: Effects on the development of rat cerebellum. Int. J. Devel. Neurosci. 5: 189-194, 1987.
70. Vernadakis, A. Alcohol Syndrome: Chick Embryo as an Animal Model. Conferencia, curso: "Recent Advances in Developmental Neuroscience". Querétaro, Mexico. 1991.
71. Zagon, I. S., and McLaughlin, P. J. The location and orientation of mitotic figures during histogenesis of the rat cerebellar cortex. Brain Res. Bull. 18: 325-336, 1987.