

Proliferación neuronal cerebral en humanos adultos: Una nueva esperanza terapéutica

**Luis R. Araya M.
Freddy D. Camargo B.**

Resumen

A lo largo de la historia, el cerebro humano ha sido un motivo de interrogantes y de fascinación para muchas civilizaciones y culturas. El desarrollo de la neurociencia ha permitido conocer a fondo su anatomía, histología y fisiología. Así, entre otros aspectos, ha sido aceptada la generación de neuronas cerebrales en los primeros años de vida, y se ha señalado que en la edad adulta las neuronas, a diferencia de la glía, no se dividen ni se renuevan bajo ninguna circunstancia. Sin embargo, recientemente se ha descubierto que en animales adultos las neuronas también pueden ser renovadas (desde las células pluripotentes localizadas principalmente en el hipocampo) gracias a la neurogénesis, proceso que podría emplearse en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Palabras claves: Neurogénesis, hipocampo, cerebro humano adulto, células pluripotentes

Title

Cerebral neuronal proliferation in adult humans: A new therapeutic hope

Abstract

The human brain has been along the history, a motif of intrigue and fascination for many civilizations and cultures. The development of the neuroscience has allowed to know its anatomy, histology and physiology thoroughly, but in spite of having been accepted the generation of cerebral neurons in the first years of life, it has been settled down the dogma that in the adulthood the neurons are not divided neither they are renewed under any circumstance, for what any neuron cannot be replaced and the glia alone can proliferate. However, recently it has been discovered that in adults the neurons can also be renovated (from stem pluripotent cells located mainly in the hippocampus) in animals as in human by means of Neurogenesis, and that this could be a physiologic process manageable with therapeutic purposes for the treatment of neurodegenerative illnesses.

Key words: Neurogenesis, hippocampus, adult human brain, stem pluripotent cells.

El dilema

Hoy esta claramente establecida la capacidad de los órganos y tejidos humanos para cicatrizar y que este proceso puede llevarse a cabo mediante regeneración o reparación con tejido fibroso; así, todos los tejidos tienen la capacidad de reparación (piel, hueso, cartílago, músculo liso, etc.) y además algunos tienen la capacidad de regenerarse totalmente en ocasiones (parénquima hepático, médula ósea y mucosas en general), recuperando por completo su estructura y función. De esta manera, el parénquima hepático puede regenerarse en su totalidad luego de la pérdida de un gran segmento de hígado, la médula ósea puede reponer los elementos formes de la sangre luego de una hemorragia y algunas

úlceras gastrointestinales agudas pueden resolverse sin alteraciones morfofuncionales posteriores del órgano afectado. Esta propiedad se explica por la existencia de células “madre” indiferenciadas generalmente pluripotenciales que se encargan de sustituir a las células muertas o perdidas.

Esta claramente comprobada la capacidad de regeneración glial del cerebro y el resto del Sistema Nervioso Central (SNC), e incluso del Sistema Nervioso Periférico. Sin embargo, siempre se ha creído – de manera dogmática – que las neuronas no tienen esta capacidad, ya que no existen las células “madre” que permitirían la regeneración neuronal,^(1,2) y se ha aceptado que este fenómeno principalmente ocurre en el período embrionario y tal vez durante el primer año de vida, tiempo en el cual el encéfalo produce gran cantidad de neuronas en varias regiones. Estas nuevas células neuronales envían muchas colaterales axónicas que de no conectarse con una célula muscular, glandular o con otra neurona, probablemente mueran en pocas semanas.⁽³⁾ Este fenómeno está influenciado por neurotrofinas y otros factores de crecimiento neuronal y puede ser favorecido por algunos estímulos ⁽³⁾ tanto in útero como durante el primer año de vida. Además, durante años se ha establecido que en la adultez, la pérdida de cualquier neurona por causas fisiológicas (envejecimiento) o patológicas es irreversible⁽⁴⁾ ya que las neuronas muertas no son reemplazadas por nuevas,⁽⁵⁾ y asumen al cerebro como un tejido estable, limitando su dinamismo tisular a: plasticidad sináptica como producto de procesos de memoria y aprendizaje⁽⁴⁾ y regeneración axonal luego de una lesión.^(6,7)

No obstante, el dogma del tejido cerebral como elemento estático, fue establecido sabiendo que no era totalmente cierto, y a este respecto nos dice F. Gage (director del Laboratorio de Genética del Instituto Salk en la Jolla-California) en una entrevista⁽⁸⁾ que “...contrario a lo que muchos creen, desde hace mucho tiempo los científicos conocen la generación de nuevas neuronas en regiones restringidas del cerebro adulto, pero existía mucha resistencia a aceptar que la neurogénesis en adultos era generalizable a primates y humanos”.

La evidencia científica

En 1965 J. Altman y col. demostraron la existencia de neurogénesis en ratas y cobayos adultos mediante autorradiografía y evidencia histológica,^(1,9,10) sin embargo, este descubrimiento no tuvo la trascendencia esperada, y sus resultados solo fueron tomados en cuenta cuando Nottebohm, en 1983, demostró la existencia de neurogénesis en aves⁽¹¹⁾ y, en 1985, que estas células eran funcionales (capaces de establecer conexiones y transmitir señales nerviosas).^(12,13)

El hipocampo es la porción más interna de la corteza del lóbulo temporal, que se pliega primero hacia dentro y bajo el cerebro, y después hacia arriba, hacia la superficie inferior del ventrículo lateral⁽³⁾ formando su piso (Figura 1), y es la estructura que se encarga de la formación de memoria explícita a largo plazo⁽³⁾. Esto gracias a que establece conexiones directas o indirectas con todas las porciones del encéfalo, recibiendo así los estímulos que entran, los resultados de su procesamiento cortical e inclusive, el componente emocional que el individuo les asigna.

Gerd Kempermann y col. en 1997,⁽¹⁴⁾ al experimentar con cuatro especies de ratas de uso común en el laboratorio demostraron que el aspecto genético influye en la neurogénesis en las zonas subventricular y

subgranular del hipocampo, Estos investigadores encontraron diferencias entre las especies en relación con: proliferación, supervivencia y conteo total de células y volumen del giro dentado.

En 1998, G. Kempermann et al. también lograron demostrar que la neurogénesis hipocampal, aunque decrece con la edad, se mantiene en condiciones fisiológicas en ratones viejos y que además, podía ser incrementada por un ambiente rico en estímulos.⁽¹⁵⁾ Estos hallazgos llevan a pensar que la neurogénesis podría ser una de las bases fisiológicas (junto con la plasticidad sináptica^(16,17,18) y la Potenciación a Largo Plazo⁽¹⁹⁾) de la memoria y el aprendizaje. En base a estas evidencias, E. Gould et al. establecieron una relación directa entre el aprendizaje y la neurogénesis,^(20,21) para lo cual experimentaron con dos poblaciones de ratas sometidas a distintos tipos de aprendizaje, demostrando que luego de este proceso se incrementa el número de neuronas proliferantes maduras e inmaduras en el giro dentado del hipocampo y que, de estas neuronas sobrevive un número mayor en comparación con el grupo control. También, G. Kempermann, determinó que las experiencias sensoriales y la interacción social estimulan la proliferación neuronal en el hipocampo de ratas adultas.⁽²²⁾

En 1998 E. Gould et al. establecieron una relación directa entre el stress y la inhibición de la neurogénesis hipocampal en monos adultos⁽²³⁾ y en 1999 demostraron la existencia de nuevas neuronas en áreas cerebrales de asociación del neocórtex prefrontal y temporal de macacos adultos.⁽²⁴⁾ Se demostró que las neuronas eran generadas en la zona subventricular y que migraban a través de la sustancia blanca (tal como en el período embrionario) hasta llegar a las áreas neocorticales mencionadas, para allí diferenciarse en neuronas maduras. Otra conclusión interesante de este estudio es que la adición de neuronas corticales proporciona una fuente continua de células de diferentes edades que pueden formar la base para la dimensión temporal de la memoria. Estas investigaciones demuestran que el aprendizaje, la práctica y la repetición son actividades que parecen estar ligadas no sólo al desarrollo de nuevas neuronas, sino también al mantenimiento de su salud, funcionalidad y a prolongar su tiempo de vida,⁽²¹⁾ y que el stress influye negativamente en este aspecto. Otros estudios parecen demostrar relación entre los niveles de neurotrofinas y la proliferación neuronal; uno de los más recientes demostró que la restricción dietética aumenta los niveles del Factor de Crecimiento Derivado del Cerebro (BDNF) y de Neurotrofina-3 (NT-3) a la vez que aumenta el número de células neogeneradas en el giro dentado del hipocampo, aparentemente por incremento de la supervivencia,⁽²⁵⁾ y existen varios estudios que demuestran que las células "madre" proliferan en respuesta a ciertas neurotrofinas.⁽²⁶⁾

Así mismo, P. Ericksson y F. Gage⁽²⁷⁾ hicieron el descubrimiento que más ha trastornado la neurofisiología médica, al demostrar la existencia de neurogénesis en la zona granular del hipocampo de humanos adultos, y que estas neuronas surgen a partir de células "madre" indiferenciadas situadas en el giro dentado y el hilus del hipocampo. Algo impresionante con respecto a este estudio, es que fue realizado en pacientes entre 57 y 62 años con carcinoma de la lengua, faringe o laringe y que estaban sometidos a factores que inhiben la neurogénesis (stress, perturbación de las funciones corporales y edad avanzada).^(1,24,2) Aunque no se demostró si estas células eran funcionales,^(1,24,2) probablemente si lo son, al igual que en ratas y otros animales. De esta manera, se concluyó que la neurogénesis ocurre durante toda la vida, y además, que estas neuronas neoformadas sobreviven por años.⁽²⁾ Así, este estudio demuestra que a pesar de la presencia de factores que influyen negativamente en la neurogénesis (stress y envejecimiento) ésta puede evidenciarse en humanos, y nos hace pensar en la manera en que ocurriría en ausencia de dichos factores y en si es o no un proceso fisiológico. Esta

investigación cambió totalmente la neurofisiología, planteando nuevas hipótesis acerca de procesos mentales como memoria y aprendizaje y abriendo nuevos panoramas de investigación en neurociencias. Este experimento también concluyó que durante la neurogénesis en hipocampo de humanos adultos, las células neogeneradas son neuronas y astrocitos⁽²⁷⁾ y recientemente F. Gage descubrió que los astrocitos ya diferenciados son capaces de regular la neurogénesis al indicarle a las células “madre” indiferenciadas si deben convertirse en neuronas o en astrocitos y, más tarde, regulan la formación de sinapsis y la transmisión entre las células neurales generadas.⁽²⁸⁾ F. Gage y su equipo también demostraron de manera definitiva la funcionalidad de las neuronas neogeneradas en hipocampo de ratones.⁽²⁹⁾

Conclusiones

La revolución causada por este estudio fue tal, que inmediatamente se pensó en su aplicación a patologías degenerativas del sistema nervioso central, y actualmente se realizan estudios genéticos para determinar cuáles genes y proteínas participan en actividades como inducción de la división celular, migración y diferenciación.⁽¹⁾ F. Gage, por su parte, trabaja en pro de definir las condiciones temporales y espaciales que permiten la regeneración del sistema nervioso adulto y los mecanismos celulares y moleculares que la regulan,⁽⁷⁾ y asegura que las células del cerebro o médula espinal que están seriamente dañadas o infuncionales pero que no han desaparecido, podrían ser recuperadas al proporcionarles el factor trófico apropiado con la intención de revitalizarlas, y al entrenarlas o enseñarlas a funcionar adecuadamente de nuevo;⁽³⁰⁾ esto podría ayudar a recuperar las motoneuronas lesionadas en los pacientes que han sufrido poliomielitis.⁽³¹⁾ Para aquellas neuronas que han muerto y desaparecido, se requiere el trasplante o la generación de nuevas células y su entrenamiento, para que funcionen adecuadamente.⁽³⁰⁾ También se vislumbra la posibilidad de estimular a las células “madre” para que migren hacia los sitios donde son necesarias y que allí se diferencien en el tipo específico requerido por el paciente.⁽¹⁾ Estos dos posibles tratamientos podrían ser aplicados en algunos pacientes víctimas de infartos cerebrales, traumatismos cráneo-encefálicos, enfermedades neurodegenerativas o en pacientes con síndrome comatoso luego de meningitis bacteriana. Otros proponen la extracción de células “madre” pluripotenciales no comprometidas a partir de la médula ósea, para reprogramarlas in vitro mediante la estimulación con neurotrofinas y producir células nerviosas inmaduras.⁽²⁶⁾ De cualquier manera, también deben desarrollarse técnicas seguras para que las nuevas neuronas hagan exactamente lo que se desea y que no interfieran con la función cerebral normal.⁽¹⁾

Además de estos avances, a finales del año pasado y en lo que ha transcurrido de este año, se han realizado estudios aún mucho más determinantes, ya se ha logrado relacionar la neurogénesis con modificaciones de la dieta⁽²⁵⁾ y enfermedades como Alzheimer, ya que al parecer, un factor que contribuye a la aparición de los desórdenes cognitivos en la enfermedad de Alzheimer es un desperfecto en el proceso de neurogénesis, lo cual es demostrado por el hecho de que en ratones, la proteína β -amiloide influye negativamente en la proliferación y migración de nuevas células en zona sub-ventricular.⁽³²⁾ (Figura 2)

Aún cuando tal vez estos descubrimientos no traigan consigo aplicaciones médicas inmediatas, sino en muchos años, el solo hecho de aceptar otro tipo de plasticidad cerebral crea la necesidad de reformular las teorías acerca de muchos problemas conocidos.⁽²⁾ Además, el hecho de que la neurogénesis humana ocurra precisamente en el hipocampo, el cual es el órgano formador de nuevas memorias, obliga a

replantear los mecanismos de formación de memoria en el humano. Así, estas investigaciones representan la esperanza de quienes padecen trastornos neurológicos como Enfermedad de Alzheimer^(1,26), Enfermedad de Parkinson,^(1,26) Síndrome Post-polio,⁽³¹⁾ enfermedades neurodegenerativas como Adrenoleucodistrofia y Esclerosis Múltiple⁽²⁶⁾, disfunciones post-infartos cerebrales,⁽²⁶⁾ antecedentes de meningitis crónica, traumatismos cráneo-encefálicos, y tal vez muchos otros.

Es necesario que la comunidad médico-científica de todo el mundo, incluyendo la venezolana, sea conciente de la trascendencia de estos conceptos. La investigación en el campo de la Neurogénesis contribuirá a incrementar el conocimiento en neurociencias, y de esta manera mejorar la calidad de vida y a disminuir el tiempo de espera, por una alternativa terapéutica, de los pacientes afectados por patologías neurológicas, para lo cual son necesarios estudios más amplios que llevan a una aplicación práctica todo este nuevo conocimiento.

Referencias

1. **Gage F, Kempermann G.** New nerve cells for the adult brain. *Scientific American*. Mayo 1999. Vol. 280, N° 5.
2. **Gibbs W.** Dogma Overturned. *Scientific American*, Noviembre 1998, sección In Focus. Obtenido el día 21/11/2001 en www.sciam.com/1998/119issue/198infocus.html.
3. **Guyton H.** Tratado de Fisiología Médica. 9ª edición. Mc Graw-Hill Interamericana. México, D.F. 1997.
4. **De Groot J, Chusid J.** Neuroanatomía Correlativa. 9ª edición. Manual Moderno. México D.F. 1993.
5. **Noback C, Strominger N, Demarest R.** El Sistema Nervioso: Introducción y Repaso. 4ª edición. Mc Graw-Hill Interamericana. México. 1993.
6. **Fawcett D.** Tratado de Histología. 12ª edición. Mc Graw-hill Interamericana. México, 1997.
7. **Ross M, Romrell L.** Histología. 2ª edición. Editorial Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 1992.
8. **Fisher J.** Human Neurogénesis [en línea]. *The Scientist*. Vol. 14. N° 24, pag 23. Diciembre 11, 2000. Consultado en Internet el día 20/10/2001 en http://www.the-scientist.com/yr2000/dec/hot_001211.html.
9. **Rosenzweig M, Leiman A, Breedlove M.** Neurons proliferate in adult hippocampus. Experience and training help them survive. *Biological Psychology Newsletter*. Vol. 2. N° 1. Enero, 1999.
10. **Van Praag H, Kempermann G, Gage F.** Running increases cell proliferation and neurogénesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature Neuroscience*. Vol. 2. N° 3. Marzo, 1999.
11. **Nottebohm F, Goldman SA.** Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* . Vol. 80, N° 8. Abril 1983. Pags. 2390-2394.
12. **Nottebohm F, Burd GD.** Ultrastructural characterization of synaptic terminals formed on newly generated neurons in a song control nucleus of the adult canary forebrain. *Journal Comp. Neurology*. Vol 240, N° 2. Octubre 8 de 1985. Págs 143-152.
13. **Nottebohm F, Paton JA, O'loughlin BE.** Cells born in adult canary forebrain are local interneurons. *Journal of Neuroscience*. Vol 5, N° 11. Noviembre 1985. Pags 3088-3093.
14. **Kempermann G, Kuhn G, Gage F.** Genetic Influence on neurogenesis in the dentate gyrus of adult mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. Vol. 94. Septiembre 1997. Pags. 10409-10414.
15. **Kempermann G, Kuhn G, Gage F.** Experience-induced neurogénesis in the senescent dentate gyrus. *The Journal of Neuroscience*. Vol. 18, N° 9. Mayo 1998. Pags. 3206-3212.
16. **Matus A.** Actin-based plasticity in dendritic spines. *Science*. Vol. 290. Octubre 2000. Pág. 754-758.
17. **Stern P, Marx J.** Beautiful, complex, and diverse specialists. Introducción de la sección "DENDRITES" de *Science*, Vol. 290. Octubre 2000. Pag. 735.
18. **Barinaga M.** Synapses call the shots. *News*, sección "DENDRITES" de *Science* Vol. 290. Octubre 2000. Pags. 736-738.
19. **Buchs PA, Muller D.** Induction of long-term potentiation is associated with major ultrastructural changes of activated synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. Vol. 93. Julio 1996. Pags. 8040-8045.

20. **Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors TJ.** Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nature neuroscience*. Vol. 2, N° 3. Marzo 1999. Pags. 260-265.
21. New brain cells formed in response to learning [en línea]. National Institute of Mental Health (NIMH). Consultado el día 20/11/2001 en <http://www.nimh.nih.gov/sciadvances>.
22. **Kempermann G, et al.** Experience-dependent regulation of adult hippocampal Neurogenesis: Effects of long-term stimulation and stimulus withdrawal. *Hippocampus*. 1999. Vol. 9. Págs. 321-332.
23. **Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E.** Proliferation of granule cells precursors in the dentate gyrus of monkeys is diminished by stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. Vol. 95. Marzo 1998. Pags. 3168-3171.
24. **Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG.** Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science*. Vol. 286. Octubre 1999. Pags. 548-552.
25. **Seroogy K, Lee J, Mattson MP.** Dietary restriction enhances neurotrophin expression and neurogenesis en the hippocampus of adult mice. *Journal of Neurochemistry*. Febrero 2002, 80 (3), Págs. 539-547.
26. **López N.** Aspectos biomédicos de la clonación humana y células madre [en línea]. Consultado el 24/07/2002 en: http://www.bioeticaweb.com/Inicio_de_la_vida/Moratalla_clona_celula.htm.
27. **Ericksson P, Gage F, Perfilieva E, Björk-Ericksson T, Alborn AM, Peterson D et al.** Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*. Vol. 4, N° 11. Noviembre 1998. Pags. 1313-1317.
28. **Gage F, Stevens CF, Song H.** Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature*, Mayo 2002, 417 (6884), pags. 39-44.
29. **Van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer T, Gage F.** Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature*. Febrero 2002, 415 (6875). Págs. 1030-1034.
30. Research interest of Fred H. Gage [en línea]. Consultado el día 20/11/2001 en www.bioeng.ucsd.edu/ibme/faculty/gage.html
31. **Bollenbach E.** Why this could be of interest for polio survivors? [en línea]. Consultado el día 21/11/2001 en www.skally.net/ppsc.
32. **Liu D, Nath A, Haughey NJ, Borchard AC, Mattson MP.** Disruption of neurogenesis in the subventricular zone of adult mice, and in human cortical neuronal precursor cells in culture, by amyloid beta-peptide: Implications for the patogenesis of Alzheimer's disease. *Neuromolecular Medicine*. 2002, 1 (2), Págs. 125-135.

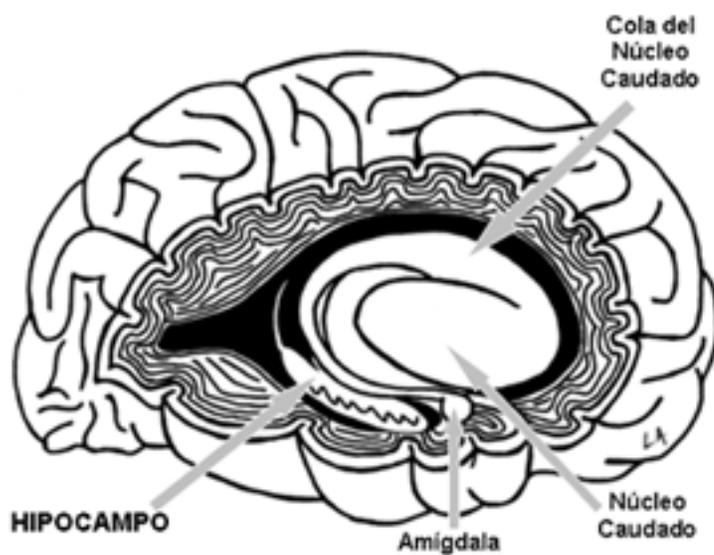


Figura 1: Dibujo esquemático que muestra un hemisferio cerebral derecho al cual se le ha retirado parte del mismo con el fin de mostrar el ventrículo lateral y algunas estructuras relacionadas con este; entre estas, el hipocampo (en el piso de su asta inferior), la amígdala y el núcleo caudado.

Luis Araya 2003.

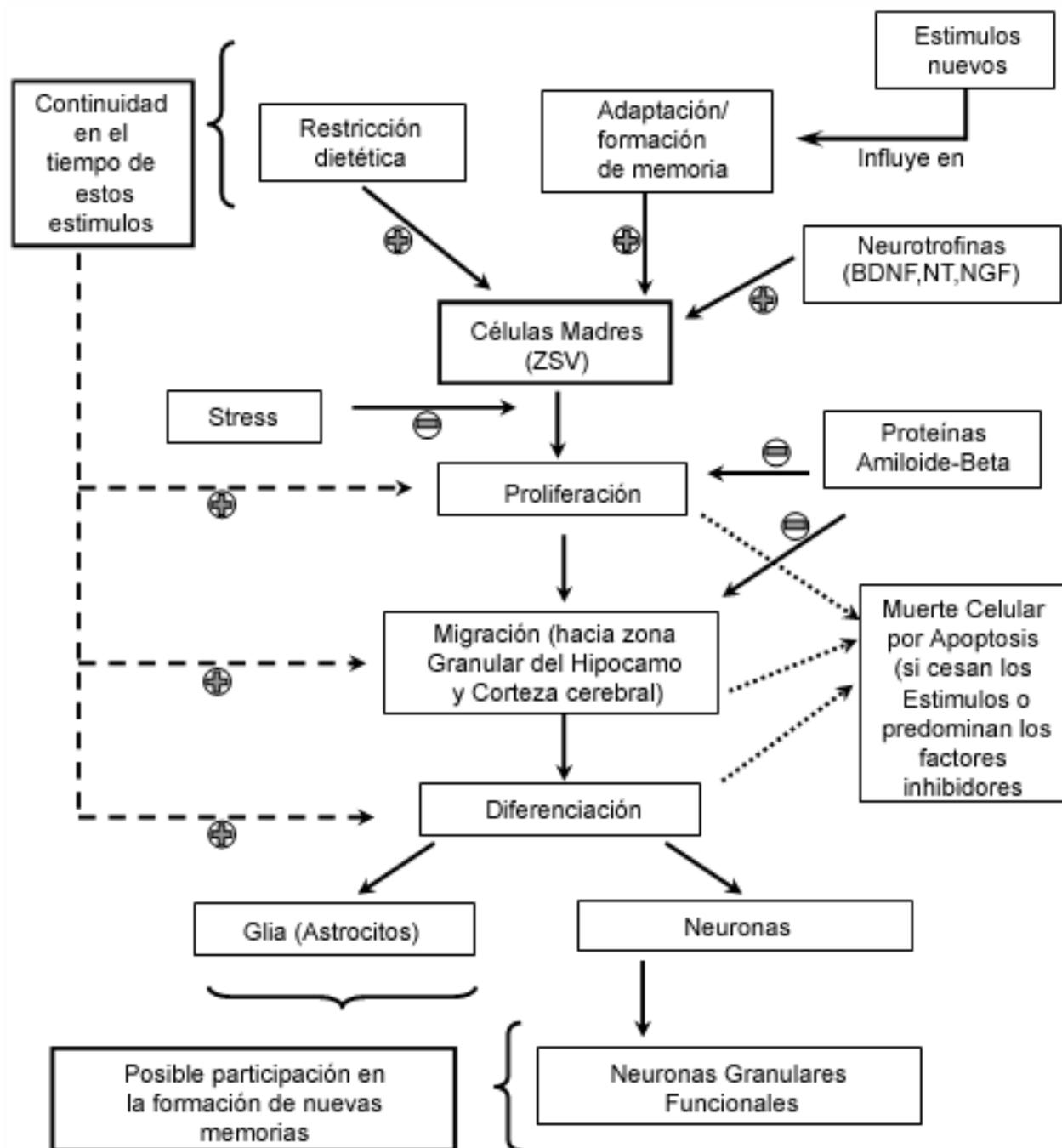


Figura 2: Esquema de los posibles eventos implicados en la neurogénesis en mamíferos. Las células "madre" en la Zona Sub-ventricular (ZSV) del hipocampo pueden estar influenciadas en un momento dado, o al mismo tiempo, por una gran cantidad de factores estimulantes o inhibitorios, los cuales las pueden llevar a proliferar, a migrar a otras zonas y diferenciarse o, a morir por apoptosis desde cualquier paso en el proceso, según el balance de estos en ese momento. BDNF: Factor de Crecimiento Derivado del cerebro; NT3: Neurotrofina-3; NGF: Factor de Crecimiento del Nervio.