

Regeneración en Nuestro Sistema Nervioso Central

Eleazar Montalbán

Integrante de la Sociedad Universitaria de Neurociencias
Estudiante de cuarto año de Medicina y Cirugía



Estaba considerado que la neurogénesis del sistema nervioso central en los mamíferos terminaba poco después del nacimiento, sin embargo, la regeneración neuronal del sistema nervioso central ha modificado este dogma de la medicina.

Los estudios de regeneración neuronal se inician con las investigaciones del neurón anatomista español Santiago Ramón y Cajal, estudios resumidos en su obra *“Estudios Sobre la Degeneración y Regeneración del Sistema Nervioso”*.¹ El dictado emitido por Cajal a principios del siglo XX señalaba que *“en los centros adultos las vías nerviosas son casi fijas, terminadas, inmutables. Todo puede morir nada podría ser regenerado. Queda para la ciencia futura cambiar, si es posible, este severo decreto”*,² años después demostró, que los axones de las neuronas del sistema nervioso periférico eran capaces de regenerarse, contrario al sistema nervioso central donde no existía el

ambiente adecuado para la regeneración neuronal.

El decreto establecido por Cajal se basaba en la creencia de que el cerebro humano adulto no podía crear nuevas neuronas sino que, indefectiblemente se iban perdiendo neuronas a lo largo de la vida y que, en todo caso, lo único posible sería el establecimiento de nuevas conexiones neuronales entre las neuronas ya existentes. Concretamente, se suele señalar que el número de neuronas en el cerebro humano adulto normal permanece casi constante aproximadamente hasta los 35 años, época en la que comienza la *neurodegeneración*. La idea general de que el sistema nervioso central no tenía la capacidad para regenerarse persistió por 70 años.

La excepción a esta regla de auto reparación y continuo crecimiento era pensado para el cerebro y medula espinal de mamíferos, porque se sabía que los astrocitos,

microglia y los oligodendrocitos normalmente se dividían en respuesta a un daño, solo era en las neuronas que no existían dicha replicación.

Ahora sabemos que esta larga aceptación limitada no era completamente cierta. Existen dos áreas de nuestro cerebro, el giro dentado del hipocampo y la zona subventricular con su proyección al bulbo olfatorio, que pueden generar nuevas neuronas.³ El bulbo olfatorio que se encarga de recibir y procesar información de los quimiorreceptores del epitelio olfatorio, mientras que el hipocampo está implicado en una de las más enigmáticas propiedades de nuestro sistema nervioso central, *la memoria*, lugares donde participan los procesos de aprendizaje. La formación del hipocampo se ha asociado a la ejecución de funciones cognitivas de orden superior.³

La neurogénesis hipocampal ocurre en una región basal llamada el giro

dentado, donde hay células precursoras que se dividen y dan lugar a células que migran hacia el hipocampo y se diferencian en neuronas, estableciendo conexiones con otras neuronas. De esta forma se producen algunos miles de nuevas neuronas todos los días, aunque una buena parte de ellas mueren en cuestión de semanas. Se sabe que un comportamiento inquisitivo y la exploración de medios ricos en estímulos aumentan la neurogénesis y la supervivencia de las nuevas neuronas mientras que el estrés o la ausencia de estímulos las disminuyen.⁴

Las neuronas del bulbo olfatorio, específicamente la capa granular y capa glomerular, tienen una actividad proliferativa. La neurogénesis no termina cuando el bulbo olfatorio llega a su tamaño adulto, sino que continúa durante toda la vida.

La mayoría de las células mamíferas del cerebro evolucionan a partir de un progenitor neural o de células madres que residen en la zona ventricular y la zona subventricular del bulbo olfatorio.

Muchas células pueden ser observadas en la zona de subventricular de los ventrículos laterales. Las células migran en dirección rostral, una vez en el bulbo olfatorio la mayoría de las células se dispersan a través de la capa granular, para dar origen a células GABAérgicas granulosas, un pequeño porcentaje se mueve a la región glomerular para desarrollar interneuronas que comúnmente son de fenotipos GABAérgicos y dopanérgicos.⁵

La neurogénesis en la corteza cerebral es de mucha controversia científica, por un lado se habla de estudios que demuestran la neurogénesis en tres áreas específicas de la corteza cerebral: La región Prefrontal, la región Temporal Inferior y la región parietal Posterior.⁶

Los descubrimientos sobre la existencia de áreas limitadas del cerebro donde neuronas se regeneran son importantes ya que la replicación neuronal en el adulto fue considerada muy compleja con todas las conexiones de las dendritas y las combinaciones de axones polisinápticos.

A mediados del siglo XX, a impulsos de Altmann, se utilizaron precursores marcados de ADN y se acumularon datos que llevaron a pensar en la persistencia de neurogénesis post-natal en varias regiones del SNC (granos del cerebelo, hipocampo, cerebro medio). En 1965 los estudios Altman también demostró la existencia de neurogénesis en ratas y cobayos adultos.²

La evidencia humana la obtuvo en 1998, Peter S. Ericsson, quien se puso en contacto con un médico clínico que utilizaba el fármaco bromodesoxiuridina (BrdU) en pacientes con cánceres de lengua y laringe. Tras la muerte de dichos pacientes, se obtuvieron muestras procedentes de su hipocampo cerebral y se investigó la BrdU como sustancia marcadora de la formación de nuevas células (ya que la BrdU es un marcador que solo se integra en el ADN de las células que se preparan para dividirse). Utilizando otras técnicas especializadas Ericsson pudo especificar a las neuronas y concluir que en los cinco pacientes fallecidos, con un rango de edad de 57-72 años, *aparecían más de 200 nuevas células*

neuronales sanas en cada milímetro cúbico de giro dentado, lo que significaba que cada día se sintetizaron de 500 a 1000 nuevas neuronas en tal región, en la que, desde luego, preexisten muchos millones de ellas.

Desde entonces se sabe que, día a día, varios miles de nuevas neuronas nacen en el hipocampo. En comparación con los cientos de miles de millones de que está compuesto el cerebro, unas miles parecerían no tener importancia. Sin embargo, estas nuevas células son más excitables que las antiguas. Bastan unas pocas neuronas nuevas para cambiar profundamente la red arquitectónica del cerebro.⁷

En 1999, Elizabeth Gould y colaboradores establecieron una relación directa entre el aprendizaje y la neurogénesis, demostrando que luego de este proceso se incrementa el número de neuronas proliferantes maduras e inmaduras en el giro dentado del hipocampo.

Estas investigaciones demuestran que el aprendizaje, la práctica y la repetición son actividades que parecen estar ligadas no solo al

desarrollo de nuevas neuronas, sino también al mantenimiento de su salud, funcionalidad y a prolongar su tiempo de vida media.⁸

Alejandro Schinder, mostró en un trabajo que las nuevas neuronas nacidas son capaces de integrarse a circuitos activos en el hipocampo, es decir, de adquirir funcionalidad.

Gracias al aporte de los estudios realizados, ahora se puede hablar de regeneración neuronal en el sistema nervioso central, la cual promete una esperanza terapéutica a todos los pacientes con trastornos neurológicos degenerativos

Estaba considerado que la neurogénesis del sistema nervioso central en los mamíferos terminaba poco después del nacimiento, sin embargo, la regeneración neuronal del sistema nervioso central ha modificado este dogma de la medicina.

Los estudios de regeneración neuronal se inician con las investigaciones del neurónanatomista español Santiago Ramón y Cajal, estudios resumidos en su obra *“Estudios Sobre la*

Degeneración y Regeneración del Sistema Nervioso”.¹ El dictado emitido por Cajal a principios del siglo XX señalaba que *“en los centros adultos las vías nerviosas son casi fijas, terminadas, inmutables. Todo puede morir nada podría ser regenerado. Queda para la ciencia futura cambiar, si es posible, este severo decreto”*,² años después demostró, que los axones de las neuronas del sistema nervioso periférico eran capaces de regenerarse, contrario al sistema nervioso central donde no existía el ambiente adecuado para la regeneración neuronal.

El decreto establecido por Cajal se basaba en la creencia de que el cerebro humano adulto no podía crear nuevas neuronas sino que, indefectiblemente se iban perdiendo neuronas a lo largo de la vida y que, en todo caso, lo único posible sería el establecimiento de nuevas conexiones neuronales entre las neuronas ya existentes. Concretamente, se suele señalar que el número de neuronas en el cerebro humano adulto normal permanece casi constante aproximadamente hasta los 35 años, época en la que comienza la *neurodegeneración*. La idea general de

que el sistema nervioso central no tenía la capacidad para regenerarse persistió por 70 años.

La excepción a esta regla de auto reparación y continuo crecimiento era pensado para el cerebro y medula espinal de mamíferos, porque se sabía que los astrocitos, microglía y los oligodendrocitos normalmente se dividían en respuesta a un daño, solo era en las neuronas que no existían dicha replicación.

Ahora sabemos que esta larga aceptación limitada no era completamente cierta. Existen dos áreas de nuestro cerebro, el giro dentado del hipocampo y la zona subventricular con su proyección al bulbo olfatorio, que pueden generar nuevas neuronas.³ El bulbo olfatorio que se encarga de recibir y procesar información de los quimiorreceptores del epitelio olfatorio, mientras que el hipocampo está implicado en una de las más enigmáticas propiedades de nuestro sistema nervioso central, *la memoria*, lugares donde participan los procesos de aprendizaje. La formación del hipocampo se ha asociado a la ejecución de funciones

cognoscitivas de orden superior.³

La neurogénesis hipocampal ocurre en una región basal llamada el giro dentado, donde hay células precursoras que se dividen y dan lugar a células que migran hacia el hipocampo y se diferencian en neuronas, estableciendo conexiones con otras neuronas. De esta forma se producen algunos miles de nuevas neuronas todos los días, aunque una buena parte de ellas mueren en cuestión de semanas. Se sabe que un comportamiento inquisitivo y la exploración de medios ricos en estímulos aumentan la neurogénesis y la supervivencia de las nuevas neuronas mientras que el estrés o la ausencia de estímulos la disminuyen.⁴

Las neuronas del bulbo olfatorio, específicamente la capa granular y capa glomerular, tienen una actividad proliferativa. La neurogénesis no termina cuando el bulbo olfatorio llega a su tamaño adulto, sino que continúa durante toda la vida.

La mayoría de las células mamíferas del cerebro evolucionan a partir de un progenitor neural o de células

madres que residen en la zona ventricular y la zona subventricular del bulbo olfatorio.

Muchas células pueden ser observadas en la zona de subventricular de los ventrículos laterales. Las células migran en dirección rostral, una vez en el bulbo olfatorio la mayoría de las células se dispersan a través de la capa granular, para dar origen a células GABAérgicas granulosas, un pequeño porcentaje se mueve a la región glomerular para desarrollar interneuronas que comúnmente son de fenotipos GABAérgicos y dopanérgicos.⁵

La neurogénesis en la corteza cerebral es de mucha controversia científica, por un lado se habla de estudios que demuestran la neurogénesis en tres áreas específicas de la corteza cerebral: La región Prefrontal, la región Temporal Inferior y la región parietal Posterior.⁶

Los descubrimientos sobre la existencia de áreas limitadas del cerebro donde neuronas se regeneran son importantes ya que la replicación neuronal en el adulto

fue considerada muy compleja con todas las conexiones de las dendritas y las combinaciones de axones polisinápticos.

A mediados del siglo XX, a impulsos de Altmann, se utilizaron precursores marcados de ADN y se acumularon datos que llevaron a pensar en la persistencia de neurogénesis post-natal en varias regiones del SNC (granos del cerebelo, hipocampo, cerebro medio). En 1965 los estudios Altman también demostró la existencia de neurogénesis en ratas y cobayos adultos.²

La evidencia humana la obtuvo en 1998, Peter S. Ericsson, quien se puso en contacto con un médico clínico que utilizaba el fármaco bromo-desoxiuridina (BrdU) en pacientes con cánceres de lengua y laringe. Tras la muerte de dichos pacientes, se obtuvieron muestras procedentes de su hipocampo cerebral y se investigó la BrdU como sustancia marcadora de la formación de nuevas células (ya que la BrdU es un marcador que solo se integra en el ADN de las células que

se preparan para dividirse). Utilizando otras técnicas especializadas Ericsson pudo especificar a las neuronas y concluir que en los cinco pacientes fallecidos, con un rango de edad de 57-72 años, *aparecían más de 200 nuevas células neuronales sanas en cada milímetro cúbico de giro dentado*, lo que significaba que cada día se sintetizaron de 500 a 1000 nuevas neuronas en tal región, en la que, desde luego, preexisten muchos millones de ellas.

Desde entonces se sabe que, día a día, varios miles de nuevas neuronas nacen en el hipocampo. En comparación con los cientos de miles de millones de que está compuesto el cerebro, unas miles parecerían no tener importancia. Sin embargo, estas nuevas células son más excitables que las antiguas. Bastan unas pocas neuronas nuevas para cambiar profundamente la red arquitectónica del cerebro.⁷

En 1999, Elizabeth Gould y colaboradores establecieron una relación directa entre el aprendizaje y la neurogénesis, demostrando que luego de este proceso se incrementa

el número de neuronas proliferantes maduras e inmaduras en el giro dentado del hipocampo.

Estas investigaciones demuestran que el aprendizaje, la práctica y la repetición son actividades que parecen estar ligadas no solo al desarrollo de nuevas neuronas, sino también al mantenimiento de su salud, funcionalidad y a prolongar su tiempo de vida media.⁷

Alejandro Schinder, mostró en un trabajo que las nuevas neuronas nacidas son capaces de integrarse a circuitos activos en el hipocampo, es decir, de adquirir funcionalidad.

Gracias al aporte de los estudios realizados, ahora se puede hablar de regeneración neuronal en el sistema nervioso central, la cual promete una esperanza terapéutica a todos los pacientes con trastornos neurológicos degenerativos.

Bibliografía

1. Aragon R. (2004). **La teoría Neural**. 2004; Disponible en: <http://www.reredaragon.com/cultura/ramonycajal/teotia.asp>
2. Trujillo O. (2000). **Neurogénesis**. Disponible en: <http://medicine.wustl.edu/~wumpa/news/2000/mcdonaldpnas.html>
3. Domec E. (2005). **Neurogénesis; Crean neuronas de células madre y describen su desarrollo en el hipocampo cerebral**. Noviembre 2005. Disponible en: <http://www.noticias.com/articulo/23-112005/email-domec/neurogenesis-crean-neuronas-celulas-madre-y-describen-su-desarrollo-hipocampo-cerebral-4nmg.html>.
4. Muños-Chapulo R. (2005). **Neurogénesis y Memoria**. Biología Animal Universidad de Málaga. Disponible en: <http://www.encuentros.uma.es/encuentros71/neurogenesis.htm>
5. Georg H, Cooper-Kkuhn, Ericsson P, Nilsson M. (2005) **Signal reducing Neurogenesis in the Adult Olfactory Bulb**. Chemical Senses. Disponible en: http://www.chense.oxforjournals.ogr/cgi/reprint/30/suppl_1/i109
6. Bailey R. (1999). **Regeneration of brain cells**. About: Biology. Disponible en: <http://biology.obout.com/library/wcek/aa102199.htm>
7. Araya LR, Camargo FP. (2006) **Proliferación neuronal cerebral en humanos adultos: una nueva esperanza terapéutica**. Disponible en: Caibo.ucv.ve/.../Articulos/Neurociencias1/ArchivosHTML/Neuro.PDF.pdf