

## ***La neurogénesis postnatal***

### **Jorge Eduardo Duque Parra.**

B.Sc; M.Sc. Profesor de Neuroanatomía, Programa de Medicina, Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de Caldas. Profesor de Fisiología, Programas de Odontología y Fisioterapia, Departamento de Ciencias Básicas Biológicas. Universidad Autónoma de Manizales.

### **Beatriz Elena Murillo.**

M.D. Universidad de Antioquia.

## **Resumen**

*En el presente trabajo se formula una serie de elementos sobre la neurogénesis postnatal, con base en la comprobación de mitosis o multiplicación neuronal durante ciertas fases del ciclo vital, incluidas etapas postnatales. Esto se traducirá en una posible aplicación clínica de los derivados de estas investigaciones, como en el caso de las alteraciones del sistema nervioso central que involucran muerte de neuronas, con el consecuente déficit funcional conductual.*

**Palabras clave:** Neurogénesis, neurodesarrollo.

**Recibido para publicación:** 04-03-2005

**Aceptado para publicación:** 05-09-2005

## **Introducción**

“La teoría decide lo que podemos observar”. Albert Einstein

Las células precursoras neuronales están localizadas en la zona ventricular, la capa celular más interna que rodea el lumen del tubo neural (1,2). Esta zona ventricular es una región de actividad mitótica extraordinaria, a tal grado que se ha calculado que en los seres humanos se generan aproximadamente 250000 neuronas nuevas cada minuto, durante el pico de proliferación celular entre los días 40 a 125 del desarrollo intrauterino (1). Dicha zona telencefálica es claramente identificable durante el desarrollo fetal y se reconoce como una eminencia ganglionar (2).

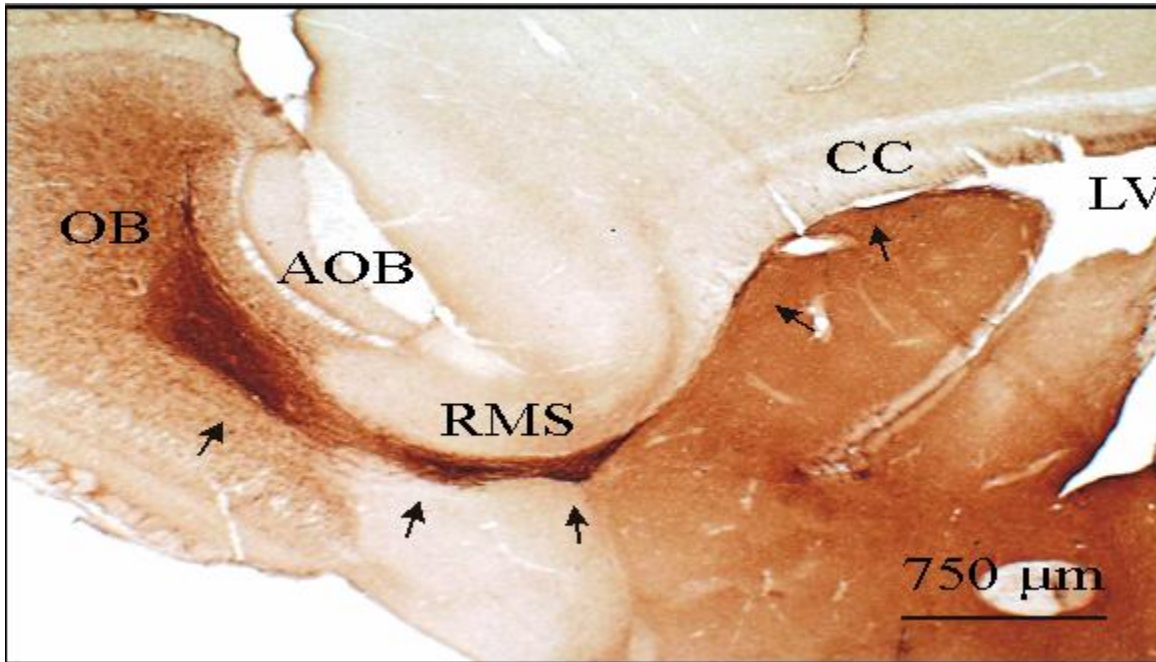
Existía la creencia general que la mayoría de los mamíferos, incluyendo el ser humano, nacían con todas las neuronas del sistema nervioso central que siempre habrían de tener. Se diferenciaban de los vertebrados no mamíferos en los cuales el sistema nervioso aumenta de tamaño y de número de neuronas para afrontar las necesidades sensoriales y motoras que se les van presentando.

En los mamíferos, se consideraba que quizá debido a la complejidad de los circuitos encefálicos, la neurogénesis se limitaba a la vida prenatal o al inicio de la vida postnatal, después de los cuales las neuronas pueden crecer en tamaño y en conectividad pero no en número (3). Esta conclusión se basó en el hecho de que los neuroanatomistas inicialmente fueron incapaces de “sorprender” neuronas de los cerebros de los mamíferos durante la mitosis después del nacimiento del individuo (4). Dichas observaciones fueron debatidas cuando Joseph Altman, realizando estudios en los que utilizaba 3H-timidina -un marcador tomado por las células que estaban sintetizando DNA para su posterior mitosis-, reportó células no diferenciadas o neuroblastos que se multiplicaban en los cerebros de ratas y gatos adultos (5), demostrando de esta manera que el sistema nervioso no era tan estable después del nacimiento como siempre se había pensado.

Posteriormente, Kaplan confirmó que estas nuevas células eran neuronas (6, 7, 8) y Stanfield-Trice (9) y Gue'neau- colaboradores (10) reforzaron la confirmación. A

pesar de los hallazgos, los investigadores miraban estos trabajos con escepticismo y consideraban que eran poco trascendentes en el campo (4,11). Tal vez, porque la formación de estas nuevas neuronas quedaban restringidas a zonas filogenéticamente antiguas como el bulbo olfatorio o el hipocampo. Parecería entonces sugerir que la neurogénesis en estas zonas reflejaba indirectamente cierto grado de inmadurez de dichas estructuras y que, por lo tanto, las neuronas recién formadas iban a ocupar el lugar de sus predecesoras, o en la mayoría de los casos, solo pasaban a aumentar el número existente, lo que explicaría por qué anteriormente no se observaban nuevas neuronas en la neocorteza de los mamíferos (dado que esta zona era filogenéticamente más reciente y está presente sólo en mamíferos) (12).

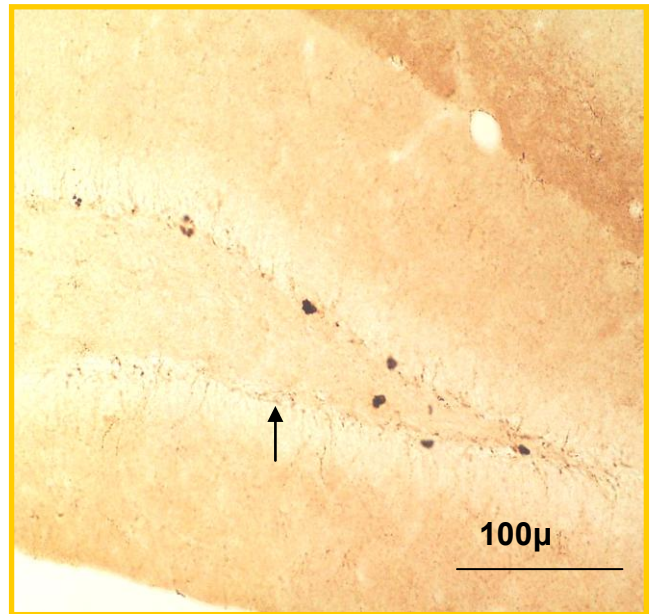
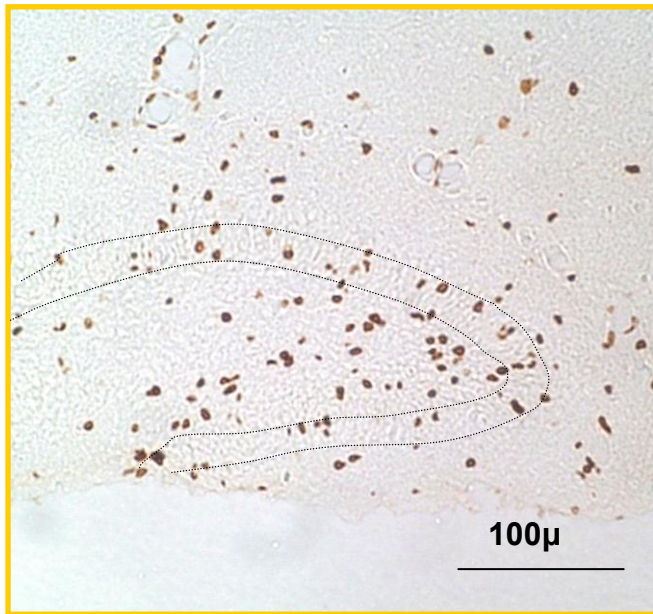
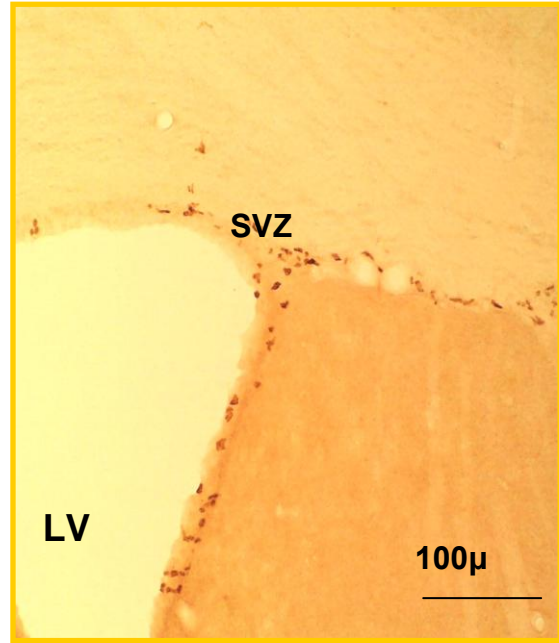
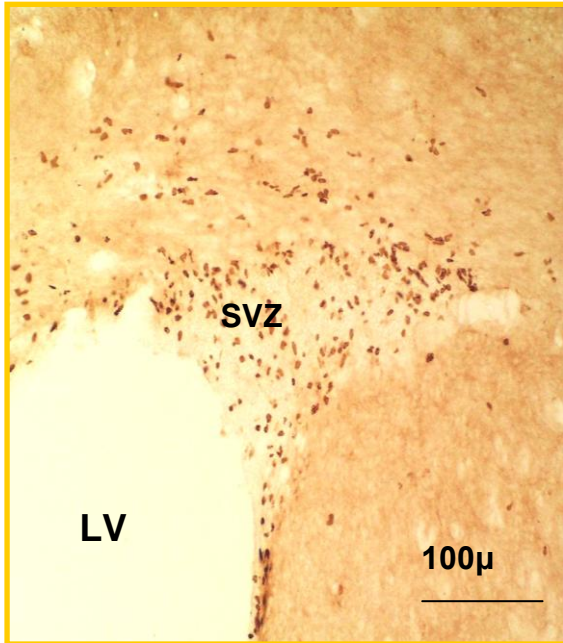
Hace pocos años, en la Universidad de Princeton, se demostró que en la neocorteza de mamíferos adultos también hay neurogénesis; para este estudio fue utilizada la bromodeoxiuridina -marcador que se adhería tanto a células proliferantes como a su descendencia-, permitiendo demostrar la producción de neuronas en áreas asociativas (corteza prefrontal, temporal inferior y parietal posterior) en la neocorteza de macacos adultos (13-17). La comparación en el número de neuronas con las del giro dentado, evidenciaban una densidad mucho menor (16); posiblemente provengan de la zona subventricular, zona encargada de producir las neuronas olfativas del bulbo de la rata. En cuanto a la supervivencia de dichas neuronas, se encontró una disminución de las mismas, aproximadamente a las 5 semanas en el giro dentado y a las 2 semanas en la corteza de los monos (12), a los 8 meses en la circunvolución del giro dentado de la rata (18) y, en el giro dentado del humano, duran aproximadamente 2 años (19) después de su generación.



Fotografía del sistema de neurogénesis en el ratón. Laboratorio Andaluz de Biología. División de Neurociencia. Cortesía de Carmen Estrada Cerguera.

Este descenso de las neuronas fue atribuido más a muerte de las mismas que a la dilución de la bromodeoxiuridina en el tejido, esta muerte es explicada, entre otras, por las condiciones de estrés que deben enfrentar dichos mamíferos durante cada uno de los experimentos (que promueven la liberación de hormonas catabólicas como la adrenalina) y a las condiciones estándares de los laboratorios, con una influencia tal que a pesar de las manipulaciones experimentales con inductores de la neurogénesis como las hormonas ováricas -principalmente el estrógeno- no lograron una supervivencia mayor. Por esto, se afirma que un ambiente pobre en estímulos se relaciona con una disminución marcada de la longevidad de dichas neuronas, mientras estos mismos mamíferos en ambientes más complejos las conservarían, esto tal vez gracias a que este medio los obliga a adaptarse y desarrollar funciones como la memoria y el aprendizaje -relacionadas con el hipocampo-.

Anteriormente, dichas funciones no mostraban una relación clara con la neurogénesis, porque aunque existía evidencia de que nuevas neuronas se generaban a nivel del giro dentado –en el hipocampo-, no se había podido demostrar que cumplieran alguna función, hasta que un grupo de investigadores de la Universidad de Princeton lo hicieron al bloquear la neurogénesis en ratas (20). La utilización de una sustancia llamada metilazoximetanol -sustancia que metila el DNA y resulta tóxica para las células en proliferación-, les permitió a los investigadores demostrar que las ratas inyectadas durante más de dos semanas (tiempo aproximado que demora una neurona generada en migrar desde su localización, en este caso el giro dentado, hasta establecer sus conexiones) en comparación con aquellas que llevaban solamente 6 días o los casos controles, presentaban mayor dificultad para memorizar o llevar a cabo una acción con un orden cronológico específico (funciones hipotalámico dependientes), mientras que si se necesitaba sólo que presentaran un reflejo condicionado, reaccionaban igual que el resto de las ratas (función no hipotalámico dependiente). Posteriormente, a todas las ratas se les suspendió dicha sustancia recuperando la capacidad de reaccionar adecuadamente de una manera completa, demostrando así que la neurogénesis está muy implicada en este tipo de memoria (21), -fuertemente comprometida en pacientes como los enfermos de Alzheimer, siendo este hallazgo



Fotografía de zonas en la que se presenta neurogénesis en el ratón posnatal y adulto. Laboratorio Andaluz de Biología. División de Neurociencia. Cortesía Carmen Estrada Cerguera.

de gran importancia para dirigir el estudio y manejo de dichos pacientes en un futuro-, y aunque aún se desconoce qué otros tipos de funciones cumplen estas nuevas neuronas -principalmente las encontradas en la corteza-, se habla de que éstas dependen del área a las que se consideren van a migrar, ya que en su estado inmaduro aparentemente adquieren las características de las neuronas de dicha región, sin que esto halla podido ser comprobado (16,22). Igualmente cuenta el intento de reparación quirúrgica implicando la aplicación de células gliales de los axones del nervio olfatorio (23) por su potencial terapéutico (24,25), gracias a sus propiedades promotoras de la neuritogénesis en las lesiones del sistema nervioso central (23), como lo es la médula espinal (25) o como fuente de glía remielinizante de los axones afectados en la esclerosis múltiple (24).

### ***A manera de discusión***

Siempre se había dicho que, salvo por algunos casos especializados, todo el complemento neuronal del encéfalo adulto es producido durante una ventana temporal que se cierra antes del nacimiento; de ahí en adelante las células precursoras desaparecen y no se pueden agregar nuevas neuronas para reemplazar a las que se pierden por la edad o por la lesión.

Las investigaciones de décadas pasadas y contemporáneas en el campo de la neurociencia, han establecido que existen posibilidades óptimas para explotar en la neurogénesis postnatal neuronal. Base de lo anterior es el que se ha podido comprobar la mitosis o multiplicación neuronal durante ciertas fases del ciclo vital, de allí que la neurogénesis en el campo científico haya pasado de ser un mito a una tangible realidad que ha despertado múltiples incógnitas, como por ejemplo: (a) Si realmente estas nuevas neuronas con el poco tiempo de supervivencia que han demostrado tener, son capaces de asumir funciones realmente importantes en las zonas de implante y expandir sus axones a regiones de necesaria interconectividad, distantes del sector de la implantación; (b) si siendo estas



nuevas neuronas tan volubles, tanto al medio interno (hormonas) como al medio externo (estímulos), de generarse lo harían en cantidad apropiada para suplir funciones.

Si por sus características no se tratara solo de “neuronas temporales” con la única función de comunicar entre sí por un tiempo dos o más neuronas estables, permitiéndoles desarrollar aún mas potencialidades, probablemente se explicaría el que su aumento o disminución pudiera mejorar o empeorar la función de la zona implicada en el transplante y de las conexiones a distancia con otros sectores del neuroeje, aspecto a aclarar antes de la posible aplicación terapéutica en diversos tipos de enfermedades que afectan el sistema nervioso central.

Estos interrogantes, a la luz de las investigaciones recientes, no muestran aún respuesta, pero amplían el campo de trabajo de los investigadores que buscan en esta alternativa una respuesta para múltiples problemas neurológicos, siendo el caso de los trasplantes a la médula espinal con miras a mejorar problemas asociados con alteraciones motrices como las asociadas con cuadriplejía, con pérdida progresiva de neuronas en la porción compacta de la sustancia *nigra* mesencefálica, en las personas que sufren de enfermedad de Parkinson, o de quienes presentan enfermedad de Alzheimer.

Esta nueva esperanza abre óptimas posibilidades para aplacar el horizonte sombrío de quienes se encuentran desolados por alteraciones que involucran la pérdida progresiva de neuronas.

## ***Conclusión***

La neurogénesis no es únicamente un evento prenatal, pues también existe postnatalmente, pero lo que falta determinar es la verdadera funcionalidad medida directamente en las células involucradas en la neurogénesis, pues este campo de

la neurociencia ha sido poco explotado amortiguando el avance con perspectiva de aplicación a lo terapéutico.

Ultimamente se está empezando a propiciar grandes acercamientos para la posible estimulación o implantación de precursores neuronales con miras a reemplazar las partes distantes que quedaron sin influjo del sistema nervioso central. Las células progenitoras de las zonas periventricular y de la eminencia ganglionar, podrían explantarse y potenciarse para el repoblamiento neuronal en posteriores implantaciones en el sistema nervioso central de personas que presentasen pérdida de estas células nerviosas. La implantación de nuevas neuronas es factible, ya que éstas tienen la capacidad de invadir y poblar una región madura, perspectiva interesante, por ejemplo, en el caso de aplicación en enfermedades degenerativas en las que la pérdida neuronal es desbordante, como en la enfermedad de Alzheimer o en la enfermedad de Parkinson.

### ***Agradecimientos***

Al profesor John Barco Ríos, profesor del departamento de Ciencias Básicas de la Universidad de Caldas, por la revisión y crítica constructiva al presente trabajo; igualmente agradecemos al editor y a los evaluadores de la Revista Médica de Risaralda, por sus sugerencias de corrección y modificación para tratar de hacer más comprensible y de mejor calidad el presente trabajo.

## Referencias bibliográficas

1. Gómez-Mont Avalos F. Imágenes cerebrales funcionales en psiquiatría y neuropsicología. En: de la Fuente R, Álvarez Leefmans F J. *Biología de la mente*. Fondo de cultura económica. México. 1998; p455-474.
2. Ulfing N. Ganglionic eminence of the human fetal brain-New vistas. *The Anat Rec*. 2002; 257: 191-195.
3. Williams P L. *Anatomía de Gray*. Harcourt Brace. Madrid. 1998; p 914..
4. Gross CG Neurogenesis in the adult brain: death of a dogma. *Nat Rev Neurosci*. 2000; 1: 67–73.
5. Kimble D P. La psicología como ciencia biológica. Trillas, S.A., de C.V. México. 1982; p160-162.
6. Kaplan MS, Hinds JW. Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radio autographs. *Science*.1977; 197:1092–1094.
7. Kaplan MS. Neurogenesis in the 3-month-old rat visual cortex. *J Comp Neurol*. 1981; 195: 323–338.
8. Kaplan MS, Bell DH. Mitotic neuroblasts in the 9-day-old and 11-month-old rodent hippocampus. *J Neurosci*. 1984; 4:1429–1441.
9. Stanfield BB, Trice JE. Evidence that granule cells generated in the dentate gyrus of adult rats extend axonal projections. *Exp Brain Res*. 1988; 72:399–406.
10. Gue'neau G, Privat A, Drouet J, Court L. Subgranular zone of the dentate gyrus of young rabbits as a secondary matrix. *Dev Neurosci*. 1982; 5:345–358.
11. Kaplan MS. Environment complexity stimulates visual cortex. neurogenesis: death of a dogma and a research career. *Trends Neurosci*. 2001; 24:617–620.
12. Dávila C. Formación de nuevas neuronas en la corteza cerebral adulta: otro dogma que cae. En: <http://www.ciencias.uma.es/publicaciones/encuentros/ENCUENTROS63/neurogenesis.html>.
13. Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors TJ. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci*. 1999; 2:260–265.

14. Gould E, Reeves AJ, Fallah M, Tanapat P, Gross CG, Fuchs E. Hippocampal neurogenesis in Old World primates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96:5263–5267.
15. Gould E, Reeves AJ, Graziano MSA, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science*. 1999; 286:548–552.
16. Gould E, Vail N, Wagers M, Gross CG. Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98:10910–10917.
17. Bedard A, Bernier PJ, Vinet J, Levesque M, Goulet S, Parent A. Neuroblast migratory stream in the temporal lobe of the adult primate. *Soc Neurosci Abstr*. 2001; 248:8.
18. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol*. 1965; 124:319–335.
19. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*. 1998; 4: 1313–1317.
20. Purves D y col. Invitación a la neurociencia. Editorial médica panamericana, S.A. Buenos Aires. 2001; p417-418.
21. Van Praag H et, Schinder A F, Christie B R, Toni N, Palmer T D, Gage H. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature*. 2002; 415: 1030-1034.
22. RamónMuñoz-Chápuli. Neurogenesis y memoria. <http://www.ciencias.uma.es/publicaciones/encuentros/ENCUENTROS71/neurogenesis.htm>.
23. Nieto Sampedro M. Reparación de las lesiones del sistema nervioso central. *Mente y Cerebro*. 2003; 10-17.
24. Boyd JG, Skivar V, Kawaja M, Doucette R. Olfactory unsheathing cells: historical perspective and therapeutic potential. *The Anat Rec (New Anat)*. 2003; 271B: 49-60.
25. Harkey III HL, White IV EA, Tibbs RE, Haines DE. A clinical's view of spinal cord injury. *The Anat Rec (New Anat)*. 2003; 271B: 41-48.