



Protección, regeneración y células madre en células pilosas del órgano de Corti y de neuronas auditivas espirales

Yolanda Rebeca Peñaloza López*

Las líneas de investigación que trabajan sobre las células pilosas del órgano de Corti y su capacidad de regeneración tienen un campo de acción plagado de desafíos, incógnitas, obstáculos y acertijos, todo lo cual ha contribuido a crear asombro e interés por los avances que se han logrado para solucionar algunos aspectos de este problema.

En un breve acercamiento al tema, con base en los trabajos de Shibata y Raphael (2010)¹ y de Martínez Monedero et al (2007),² describo los puntos que me resultan de mayor relevancia abordados por un entusiasta grupo de estudio y trabajo en sobrevivencia de epitelios sensoriales cocleares entre 1996 y 2001 y del cual formé parte. Prominente en el grupo fue la participación del Dr. Mariano Ruiz. Sirvan estas palabras para darle amplio reconocimiento póstumo a sus investigaciones en oído y a su amplia colaboración. También participaron el doctor Juan Ambrosio Ortega, histólogo; el doctor Eduardo de Gortari Gorostiza, otorrinolaringólogo; los biólogos Fabiola Huesca y Juan Domínguez, y los doctores Emilio Arch y Antonio Verduzco. Nuestro interés fue promover la sobrevivencia de los tejidos del oído interno mediante la aplicación continua de factores de crecimiento en trasplantes (homotrasplante) de cóclea de fetos de cobayo. El proyecto no pudo concluirse como se esperaba debido a varios factores; entre ellos, no haber obtenido el apoyo de CONACYT. Quedaron sin

resolver múltiples inquietudes, muchas experiencias preliminares sobre el método quirúrgico, cientos de laminillas de cortes a diversos tiempos, sin factores de crecimiento y la evidencia histológica de sobrevivencia de tejido trasplantado más bien fuera de la membrana redonda.^{3,4}

El problema que motivó el interés en el tema es la imposibilidad de lograr la regeneración de la célula pilosa coclear; así mismo, la incapacidad de regenerar la neurona auditiva del ganglio espiral. La actividad regenerativa de las células pilosas está ausente en los mamíferos pero presente en los epitelios vestibulares de los anfibios y peces.⁵

Estas diferencias parecen expresar rutas evolutivas diferentes. Cabe destacar que por lo menos una tercera parte de los adultos mayores sufre de pérdida irreversible de la audición, pues el daño del epitelio sensorial, o de la neurona auditiva del ganglio coclear, es irreparable, además del que se produce en el sistema auditivo central. El daño auditivo del adulto es resultado de la exposición a diferentes agentes etiológicos que se suman a lo largo de la vida. De la misma forma, la complejidad de la lesión auditiva se manifiesta por la interacción entre los factores genéticos y las condiciones ambientales desfavorables.⁶

Son agresores ambientales de gran efecto para el epitelio sensorial auditivo los niveles elevados

* Investigadora en Ciencias Médicas. Instituto Nacional de Rehabilitación.

Este artículo también puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/audiologia>

de ruido laboral, deportivo, musical y el uso de amplificadores de recreación al oído, por citar las categorías más importantes. Todos ellos fuertemente vinculados al estilo de vida predominante. Otros agentes agresores son los traumatismos mecánicos. La ototoxicidad causada por una gran cantidad de fármacos es, desafortunadamente, ignorada con frecuencia por el gremio médico como factor de riesgo. Además, es necesario considerar la interacción con agentes genéticos.⁶

Los genes se expresan en cualquier momento, desde la concepción.⁶ Durante el desarrollo del individuo son frecuentes las hipoacusias hereditarias DFNB, DFNA, DFNX y MT (DF *deafness*, B recesiva, A dominante, NX ligada al sexo y MT a la herencia mitocondrial, respectivamente).⁷ Entre la hipoacusia congénita, o de instalación temprana, por lo menos 30% de los casos corresponde a la etiología genética. El sustrato anatómico disfuncional es variado, frecuentemente afecta a las células pilosas y a las neuronas auditivas del ganglio espiral, pero de la misma forma pueden estar comprometidas otras estructuras del oído interno. También se suman condiciones ambientales como agentes etiológicos de hipoacusia-sordera por daño al oído interno en el niño. Nuevamente adquiere importancia la ototoxicidad pre y posnatal y la hiperbilirrubinemia,⁸ si bien este último agente podría tener mayor relación con daño neural tipo neuropatía auditiva o con alteraciones del procesamiento central de la audición.

En este contexto, cabe destacar la importancia de las células pilosas como transductores altamente especializados de los estímulos mecánicos a estímulos eléctricos. Esta capacidad no es renovable ni sustituible, como se ha venido insistiendo. La vulnerabilidad y el carácter irreparable de estos tejidos obliga a una reflexión sobre la necesidad de creación de programas formales dirigidos al control de los agentes etiológicos específicos mencionados.

En contraparte, surgen las células madre en el ámbito de la investigación básica. Estas células están presentes en diferentes tejidos de los mamíferos, pueden renovarse y restaurar el daño de tejidos por medio de la proliferación. Este proceso en el sistema nervioso central crea colonias flotantes de clones que se conocen como "esferas". Éstas se

han detectado en el sistema vestibular, en el ganglio espiral y en la cóclea. Su presencia selectiva en periodos tempranos de la vida sugiere relación con su potencial regenerativo. Se sabe que pasado el periodo neonatal no existen más células madre multipotenciales endógenas en la cóclea. Observaciones similares se han realizado sobre las neuronas auditivas espirales.²

Posterior a la pérdida de células pilosas cocleares, pueden perderse células ganglionares por ausencia de algún factor de crecimiento o por la carencia de estimulación, o por la suma de los factores mencionados. Adicionalmente, los factores genéticos pueden ocasionar cambios estructurales. El epitelio sensorial auditivo puede dañarse en diversos grados, con relación a las células de soporte. La muerte por apoptosis y la muerte por necrosis manifiestan algunas diferencias estructurales. Las células de sostén tratan de mantener el espacio y la cubierta metabólica para evitar las anomalías en los fluidos del oído interno; mayor severidad del daño se manifiesta al perderse el epitelio sensorial quedando sólo un remanente de estructura plana.^{1,9}

En otras líneas de investigación sobre la búsqueda de elementos de protección del daño del epitelio sensorial auditivo, las moléculas ROS (*reactive oxygen species*) que se crean en condiciones de aplicación de aminoglucósidos, se integran en conjuntos de aminoácidos que incorporan hierro, lo que sugiere que un proceso de quelación o uso de antioxidantes podría suprimir su formación. Sobre este mecanismo, conviene tener en consideración la posibilidad de generar anemia. Hay también reportes extensos sobre el papel de las neurotrofinas BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), 3NT (*neurotrophin-3*), 4NT, que evidencian la promoción de la neurogénesis, participan en la regeneración neuronal, en la sinaptogénesis y en la sobrevivencia de las células.¹

Otros estudios se enfocan en la diferenciación de células de soporte hacia células pilosas. En ausencia de células madre endógenas en el oído interno ensordecido puede lograrse la transdiferenciación de las células de soporte hacia el fenotipo de las células pilosas en forma inducida.

