

Neurogénesis y actividad física

Dr. Abelardo Salazar Zúñiga*

* Sociedad Mexicana de Neurología y Psiquiatría A.C.

RESUMEN

La idea de la neurogénesis dejó de ser meramente una hipótesis en la primera mitad del siglo XX, sobre todo luego que varias innovaciones tecnológicas muy importantes fueran creadas, tales como la autorradiografía [^3H], o su similar el BrdU, el cual es también un marcador de la reproducción de células nuevas, adelante que unos cuantos años después evolucionó a marcadores específicos para cada tipo de células.

Esto condujo a pensar visionariamente en la posibilidad de que el cerebro pudiese autorrepararse a sí mismo. Mas luego surgió otra cuestión: saber exactamente cómo se desarrolla el proceso entero de la neurogénesis. Por último, desde el año 2003 aproximadamente en adelante los descubrimientos más recientes han confirmado la muy estrecha correlación entre la actividad física (sea mediante uso de aerobics o no, junto con sus derivados como el acondicionamiento cardiovascular, o incluso la restricción en las dietas) y por otro lado la neurogénesis en cualquiera de sus grados.

Palabras clave: neurogénesis, autorreparación cerebral, actividad física.

NEUROGENESIS AND PHYSICAL ACTIVITY

Muerte de un dogma

Al final del siglo XIX, la idea de que el cerebro adulto de los mamíferos permanece estructuralmente constante fue anunciada por Santiago Ramón y Cajal, Rudolf Albert von Koelliker y His.

Los orígenes de esta percepción de Cajal, Koelliker, His y otros vienen desde que ellos habían descrito en detalle el desarrollo del SNC de humanos y de otros mamíferos. Habían encontrado que la estructura del cerebro permanecía fija después del na-

Neurogenesis and physical activity

ABSTRACT

Neurogenesis idea became feasible in the first half of the XX century, above all when some significant technological innovations were designed, such as autoradiography [^3H], or its analogous BrdU, which is also a new cell reproduction marker, advancement that a few years later rendered in specific markers for each cellular type.

This lead to think ahead of the possibility that the brain could be repaired by itself. Then again another issue arose: how exactly does the whole neurogenesis process take place?

Finally since 2003 on, last findings have confirmed the very close correlation between physical activity (whether using aerobics or not, along with its derivatives as cardiovascular conditioning or even dietary restraint) and on the other side neurogenesis of any degree.

Key words: neurogenesis, cerebral autorepair, physical activity.

cimiento. Debido a que la arquitectura elaborada del cerebro permanecía constante, en apariencia, la idea de que neuronas nuevas fueran agregadas continuamente era inconcebible en esa época.

Santiago Ramón y Cajal y otros habían descrito las diferentes fases en el desarrollo de la neurona; terminaba con la estructura multipolar característica de la neurona adulta.

Como ni figuras mitóticas ni estadios de desarrollo habían sido vistos en el cerebro adulto, la posibilidad de regeneración de neuronas al cerebro adulto fue descartada.¹

Durante más de 100 años, la neurología aceptó un dogma central: el cerebro de un individuo adulto

* Ex jefe del Servicio de Neuropsiquiatría del Hospital Central Militar y Presidente electo de la Asociación Mexicana de Neurología y Psiquiatría, A.C.
Correspondencia: Dr. Abelardo Salazar Zúñiga.
Av. Chapultepec 151-301, Col. Juárez, Delegación Cuauhtémoc. México D. F.
Tel. 55-35-53-80.

permanece estable, sin cambios. Se pueden perder neuronas, mueren a lo largo de la vida, pero, dice el dogma, no es posible adquirir otras nuevas.

En la primera mitad del siglo XX hubo reportes ocasionales de neurogénesis en los mamíferos adultos; en varios de estos estudios fueron encontradas neuronas en las paredes de los ventrículos laterales en la capa subependimaria (zona subventricular) de ratas adultas, y abrían la posibilidad de que las células nuevas crecieran en la capa subependimaria y migraran dentro del cerebro para formar neuronas nuevas.^{2, 3}

Un avance importante en el estudio de la neurogénesis vino a finales de 1950 con la introducción de la autorradiografía mediante Timidina tritiada [³H], la cual es incorporada al ADN de las células en división, por eso la progenie de células que se han dividido pueden ser marcadas, su tiempo y lugar de nacimiento. Este método fue usado para estudiar el desarrollo de los roedores por Richard Sidman y cols.

En 1961, la autorradiografía con [³H] fue usada por primera vez por Smart para estudiar la regeneración neuronal en el cerebro adulto. Encontró células que crecieron de la capa subependimaria y migraron dentro del cerebro adyacente para convertirse en neuronas y glia en ratones de tres días de nacidos; fue incapaz de obtener evidencia en adultos.

En los años 1962 a 1969, Joseph Altman publicó una serie de artículos en los que reportó con autorradiografía [³H] evidencia del crecimiento de neuronas nuevas en la neocorteza, giro dentado y bulbo olfatorio en ratas jóvenes y adultas. Altman reportó crecimiento de neuronas nuevas en la neocorteza y en otros sitios del gato adulto y sugirió que eran importantes para el aprendizaje y la memoria. Estos artículos fueron publicados en la mayoría de las revistas científicas de prestigio, tales como *Journal of Comparative Neurology* y *Science and Nature*; fueron ignorados o considerados como poco importantes por más de dos décadas. La negación de la demostración de Joseph Altman de la neurogénesis en el adulto es un caso clásico de un descubrimiento hecho "antes de tiempo".¹

Al comienzo de 1990 hubo varios estudios que establecieron la realidad de la neurogénesis del giro dentado de la rata adulta.

Otro desarrollo importante, fue la introducción de un análogo de la Timidina tritiada [³H], la BrdU (5'-bromo-3'-deoxiuridina). Igual a la Timidina, la BrdU es tomada por células en la fase S- de la mitosis y es un marcador de células nuevas y su progenie. El BrdU marcador puede ser visto con técnicas de inmunocitoquímica y no requiere autorradiografía. Esta técnica permite la estimación estereológica del número total de células nuevas y expresa el marcador de tipos de células específicas.¹

En 1997, Fred H. Gage fue el primero en usar el marcador BrdU y la estereología en el estudio de la neurogénesis en roedores adultos. Otro avance importante fue el uso de marcadores específicos para cada tipo de célula en la identificación inmunocitoquímica de las células nuevas.²

Entre los marcadores se encuentran:

1. Marcadores para las neuronas: NSE (enolasa específica de neurona), MAP-2 (proteína-2 asociada al microtúbulo), TUJ1 (beta Tubulina Clase III), Neun (núcleo neuronal);
2. Marcadores para oligodendrocitos: CNP (3-Fosfodiesterasa 2, 3 Nucleótida cíclica), O4 (marcador de superficie celular No 4).
3. Marcadores de Astroцитos: GFAP (Proteína Ácida Fibrilar Glial), S100b (Proteína unida al calcio).

En los últimos siete años se ha descubierto que el cerebro cambia a lo largo de la vida.¹ Las células nuevas y conexiones que se han descubierto podrían aportar al cerebro una capacidad adicional para afrontar las dificultades de la vida. Tal plasticidad ofrece una vía para inducir la autorreparación cerebral tras una lesión o enfermedad. Durante muchos años, se ha tratado de encontrar soluciones a las lesiones y disfunciones del cerebro, las cuales se fundaban en aumentar el número de neurotransmisores.²

En últimas fechas, algunos investigadores han prestado atención a las neuronas derivadas de células madre embrionarias; en determinadas condiciones de cultivo *in vitro*, estas células troncales dan origen a todo los tipos de células cerebrales;² aunque los trasplantes de células madre ofrecen muchas ventajas, valerse de la capacidad innata del sistema nervioso adulto para autorrepararse resultaría más directo.²

Regeneración neuronal

Muchos investigadores persiguen el objetivo de la regeneración neuronal (Neurogénesis). Durante las décadas de 1960 y 1970 se demostró que el SNC de los mamíferos posee algunas propiedades regenerativas innatas: los axones de las neuronas de un cerebro adulto y de la médula espinal pueden regenerarse, en cierta medida, después de una lesión. Posteriormente varios investigadores descubrieron que en los cerebros adultos de aves y primates, incluidos los seres humanos, nacían neuronas nuevas. En el lenguaje técnico ese proceso recibe el nombre de neurogénesis.

¿Por qué no se autorrepara de forma más eficaz y completa el SNC tras una enfermedad o traumatismo si se generan neuronas nuevas? La respuesta

está en entender cómo, y hasta qué punto, se produce y cómo puede aumentarse esta tendencia natural del cerebro a autorrepararse.

El nacimiento de células nuevas cerebrales no ocurre en un sólo paso. Las células madre multipotenciales se dividen periódicamente en el cerebro, dando lugar a más células madre y otras células precursoras de neuronas o de células de la glia (Astrocitos, Oligodendrocitos).^{1,2} En promedio, sólo la mitad realiza con buen éxito ese desplazamiento; el resto, muere. Este proceso recuerda al que se produce antes del nacimiento y durante los primeros años de vida, cuando se generan muchas más células de las necesarias para formar el cerebro: sólo sobreviven las que establecen conexiones activas con otras neuronas. Las células nuevas supervivientes se convertirán en neuronas o glia, según el lugar del cerebro al que se desplacen y el tipo de actividad que tenga esa región en ese momento.

Pasa alrededor de un mes desde que se forma una neurona nueva a partir de la célula madre hasta que llega a ser plenamente funcional y transmite y recibe información: la neurogénesis no ocurre de una vez. No se trata de un evento, sino de un proceso muy controlado.^{1,2}

La neurogénesis está regulada por una clase de moléculas presentes de forma natural: los factores de crecimiento. Se ha demostrado que un factor apodado "Erizo Sonic", descubierto primero en los insectos, regula la capacidad de proliferación de las neuronas inmaduras.^{1,2} El factor "Notch" y las proteínas morfogenéticas del hueso parecen influir para que las nuevas células cerebrales se conviertan en células gliales o en neuronas.

Cuando las células nuevas han empezado su proceso de maduración en neuronas o glia, otros factores de crecimiento (factor neurotrófico derivado del cerebro, las neurotrofinas y el factor neurotrófico análogo a la insulina) tienen un papel importante en la supervivencia de estas células y en estimular su maduración y funcionalidad. Para madurar, estas células recién nacidas deben alejarse de la influencia de las células madre multipotenciales. Las neuronas nuevas no surgen de manera espontánea en cualquier parte del cerebro adulto de un mamífero, se forman sólo en los ventrículos del prosencéfalo y en el hipocampo.¹⁻³

Los ventrículos son cavidades llenas de LCR. Las células destinadas a convertirse en neuronas migran del ventrículo hasta los bulbos olfatorios, aunque no se sabe por qué motivo los bulbos olfatorios necesitan tantas neuronas nuevas. El hipocampo es una estructura principal durante el aprendizaje de información nueva; se presume que al añadir neuronas nuevas se impulsa la formación de conexiones entre las neuronas preexistentes y las recién naci-

das, de modo que se incremente la capacidad cerebral de procesar y almacenar la información que llega; por lo tanto no sólo aparecen neuronas nuevas en el hipocampo y bulbos olfatorios. Pero las investigaciones no satisfacen todavía del todo; una de las razones es la complejidad de los métodos requeridos para demostrar la presencia de neurogénesis.

Con técnicas mucho más sensibles quizá se podría hallar la neurogénesis en otras partes del cerebro o en la médula espinal. Conforme vayamos conociendo más sobre los mecanismos moleculares que controlan la neurogénesis y los estímulos que la regulan, se prevé que será posible fomentar la neurogénesis en cualquier área del cerebro o en la médula espinal.¹⁻³

Si se llegase a conocer de qué manera los factores de crecimiento y los diferentes entornos celulares controlan la neurogénesis en un cerebro sano, podríamos desarrollar terapias que indujesen la autorreparación de cerebros enfermos o dañados.

En el proceso de neurogénesis que se desarrolla en el hipocampo llama la atención un dato: la experiencia regula la tasa de división celular, la supervivencia de neuronas nuevas y, por fin, la capacidad de éstas para integrarse a los circuitos establecidos.

Si se trasladan ratones adultos de una jaula simple a otra mayor con diferentes dispositivos para jugar y correr (actividad física aumentada) experimentarán un considerable incremento de la neurogénesis.

En el laboratorio de genética del Instituto Salk de Estudios Biológicos en San Diego, California, la Dra. Henriette van Praag ha descubierto que a los ratones que corren en ruedas (actividad física aumentada) se les duplica la división neuronal en el hipocampo.⁴

Sorprende, pero el ejercicio físico regular disminuye la depresión en las personas porque activa la neurogénesis.

La influencia del incremento del ejercicio corporal o intelectual en la neurogénesis da a entender que con una vida de mayor actividad física y mental se reduciría el riesgo de padecer enfermedades cerebrales y se potenciaría la capacidad natural de regeneración del cerebro.^{2,4,5}

El Dr. Mark P. Mattson y cols., del Laboratorio de neurociencias del Centro de investigación gerontológica del Instituto Nacional del Envejecimiento de Baltimore, Maryland, establecieron que cuando la mayoría de las células, incluyendo neuronas, son expuestas a un estrés leve, aumentan su capacidad para resistir un estrés más severo.

Este fenómeno de "Preacondicionamiento" involucra una sobrerregulación de genes que codifican proteínas citoprotectoras: Factores de crecimiento y proteínas "Heat-Shock".⁵ Encontraron que una respuesta al estrés celular benéfico similar puede ser

inducida en neuronas en todo el cerebro con una restricción dietética (RD), “saltándose comidas” en ratas y ratones. La restricción dietética junto con el ejercicio físico e intelectual y el enriquecimiento ambiental estimulan la neurogénesis en el hipocampo e incrementan el factor de crecimiento derivado del cerebro (FCDC), presumiblemente porque causan un estrés celular leve.

La restricción dietética y el ejercicio son efectivos para proteger las neuronas y mejorar la evolución en modelos (de ratas y ratones) de apoplejía, enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington. La restricción dietética y el ejercicio inducen un aumento en los niveles de los factores de crecimiento neuronal del cerebro y de las proteínas “Heat-Shock” en las neuronas.⁵

Cuando se toman junto con los estudios clínicos y epidemiológicos en humanos los datos de estudios en animales, es posible reducir el riesgo de los trastornos neurodegenerativos relacionados con la edad a través de modificaciones dietéticas y conductuales que actúan promoviendo la plasticidad y sobrevida neuronal.^{4,5}

El acondicionamiento cardiovascular mediante la actividad física mejora la función cognoscitiva, pero poco es sabido acerca de los mecanismos que subyacen en estos cambios en los humanos. La investigación que usa modelos animales muestra que el entrenamiento aeróbico incrementa:

1. El abastecimiento capilar cortical,
2. El número de conexiones sinápticas y
3. El desarrollo de neuronas nuevas (Neurogénesis).

El resultado final es un cerebro más eficiente, plástico y adaptativo, lo cual se traduce en un mejor

funcionamiento de los animales envejecidos.⁶ Los investigadores Colcombe y cols., en dos experimentos separados, demostraron en humanos que aumentando el acondicionamiento cardiovascular aumenta el funcionamiento de aspectos clave de la red de atención cerebral durante una tarea cognitiva. Específicamente, el acondicionamiento superior (estudio 1) o entrenamiento aeróbico (estudio 2) de las personas mostraron mejores resultados en tareas relacionadas con la actividad en regiones corticales de áreas prefrontales y parietales que están involucradas con la selección espacial y el funcionamiento inhibitorio, cuando lo comparamos con las personas participantes con bajo acondicionamiento (estudio 1) o control no aeróbico (estudio 2). Estos datos sugieren que incrementando el acondicionamiento cardiovascular se puede mejorar la plasticidad y neurogénesis de las personas jóvenes y viejas.⁶

REFERENCIAS

1. Gross GCH. Neurogenesis in the adult brain: death of a dogma. *Nat Neurosci*; 2000; 1(1): 67-7.
2. Gage FH. Regeneración Cerebral, *Scientific American*. Latinoamérica; 2003; 16(2): 11-25.
3. Álvarez Buyla A, García VJM. Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neurosci*; 2002; 3(22): 629-34.
4. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci*; 1999 (2): 266-70.
5. Mattson MP, Duan W, Wan R, Guo Z. Prophylactic activation of neuroprotective stress response pathways by dietary and behavioral manipulations, *NeuroRx*®; 2004 (1): 111-6.
6. Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, Scalf P, McAuley E, Cohen NJ, Webb A, Jerome GJ, Márquez DX, Elavsky S. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging *Proc Natl Acad Sci USA*; 9(101): 3316-21.

Recibido: Diciembre 14, 2004.
Aceptado Diciembre 29, 2004.