10 D/24 T
300 x 12,7 x 0,6

2012
Any de la Neurociència

UNA CAIXA DE SORPRESES

EL CERVELL HUMÀ I LA NEUROGÈNESI

José Manuel García Verdugo i Arantxa Cebrián Silla

L'existència de neurogènesi adulta al cervell de mamífers, inclosa la nostra espècie, així com la identificació de les cèl·lules responsables d'aquesta neurogènesi, ha ajudat a capgirar la idea que teníem de l'organització del nostre cervell. El descobriment de l'existència de cèl·lules mare al cervell adult responsables d'aquesta neurogènesi obre noves perspectives en el camp de la medicina regenerativa, pel potencial per a restaurar àrees malmeses, però abans hem de ser capaços d'establir un diàleg precís amb aquestes cèl·lules.

A pesar dels grans esforços dels investigadors per saber com funciona el nostre cervell, encara sembla que estiguem fent els primers passos. Aquest segle va començar en acabar la denominada «dècada del cervell», època que en finalitzar ens va deixar més preguntes que respostes. Aquest fet ha animat molts investigadors a plantejar-se que, més que no una dècada, el que necessitem és un «segle del cervell». Tot i no estar definit com a tal, potser el XXI serà aquest segle, ja que en aquests últims anys s'han realitzat espectaculars avenços que fins i tot han arribat a tombar alguns dels grans pilars en què es recolzava la neurociència. Potser una de les majors sorpreses ha estat el descobriment de l'existència de cèl·lules mare neurals al cervell adult de tots els mamífers, incloent-hi la nostra espècie. Aquestes cèl·lules presenten una localització precisa i avui dia som capaços d'extraure-les, cultivar-les, eixamplar-ne el nombre…, però encara ens falta un dels grans reptes: establir un diàleg amb elles.

«LA NEUROGÈNESI ADULTA PODRIA CONSTITUIR UN MECANISME ADAPTATIU QUE CONTRIBUIRIA A LA GENERACIÓ DE MEMÒRIES TEMPORALS I ESPACIALS»

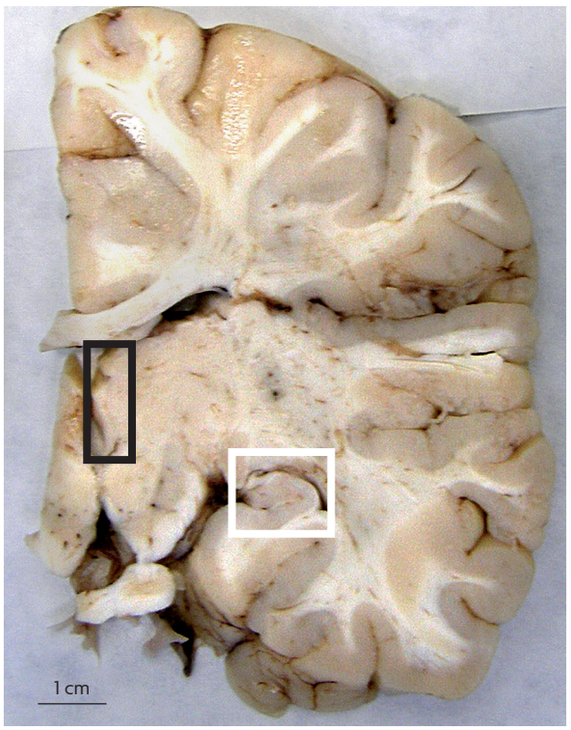
En animals d'experimentació ja s'han iniciat aquestes «converses» en les quals, mitjançant algunes molècules o factors de diferenciació, estem començant a condicionar i dirigir les cèl·lules mare, perquè donen lloc a cèl·lules que siguen capaces d'incorporar-se a circuits existents que estiguen lesionats. Aquest és un avenç important, ja que en un futur aquestes cèl·lules podrien ser utilitzades en teràpies contra malalties neurodegeneratives com ara l'Alzheimer, el Parkinson o altres patologies. No obstant això, hem de ser conscients que cal un gran esforç investigador, vist que aquesta realitat encara és lluny d'assolir-se en l'espècie humana. Per això, potser abans de començar a controlar-les, hauríem de preguntar-nos quina funció compleixen aquestes cèl·lules mare al cervell adult.

CÈL·LULES MARE EN CERVELLS ADULTS

Avui dia sabem que en l'adult aquestes cèl·lules mare, lluny d'estar en repòs, estan actives i compleixen un paper: la generació de noves neurones o neurogènesi. En la nostra espècie, la major part de la neurogènesi adulta es troba en l'hipocamp, una regió localitzada en la regió medial del lòbul temporal i que està estretament relacionada amb els processos d'aprenentatge i memòria. Dins de la formació hipocampal, les cèl·lules mare s'ubiquen en una estructura particular que rep el nom de gir dentat. Aquestes cèl·lules mare han estat descrites com a cèl·lules de tipus astroglial (cèl·lules implicades en l'atenció i suport del sistema nerviós central).

Les cèl·lules mare del gir dentat són les responsables de donar lloc a un tipus de neurones denominades neurones granulars. Aquestes noves neurones s'integren en els circuits hipocampals ja existents i, tot i que coneixem el seu mecanisme d'integració, encara tenim moltes preguntes sobre quina funció exerceixen

A l'esquerra, Curro Canavese. Sèrie «Caps». *L'home que tenia 3.000 dents*, 1999. Escultura.



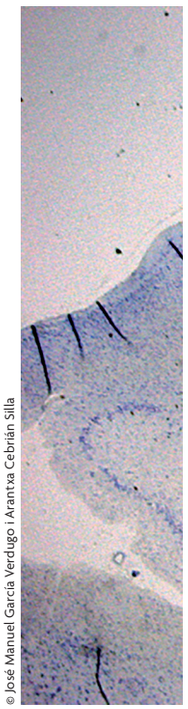
© José Manuel García Verdugo i Arantxa Cebrián Silla

Fotografia macroscòpica d'una secció coronal de cervell humà de 18 mesos d'edat, on s'indiquen els nínxols neurogènics, hipocamp (requadre blanc) i les parets dels ventricles laterals (requadre negre). En aquestes parets també s'han localitzat cèl·lules mare. Els estudis en rosegadors mostren que els processos de migració de neurones d'aquesta regió cap al bulb olfactori es relacionen amb la memòria olfactiva.

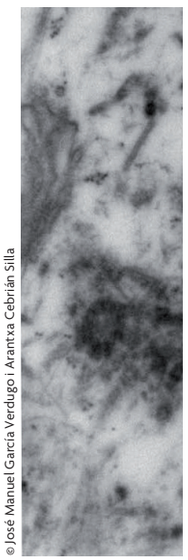
aquestes noves neurones al cervell humà. No obstant això, la realització d'estudis en rosegadors i l'aplicació de models matemàtics ha permès apuntar que aquesta neurogènesi adulta podria constituir un mecanisme adaptatiu que contribuiria a la generació de memòries temporals i espacials. És a dir, que la integració de noves neurones en els circuits establerts facilitaria la discriminació entre contextos temporals o espacials semblants. Per tant, aquest fenomen podria estar afavorint l'adaptació a situacions canviants com podrien ser canvis estacionals, canvis ambientals o fins i tot l'exposició a situacions adverses com ara l'estrès.

Globalment sabem que l'hipocamp no és una estructura aïllada, sinó que es troba àmpliament interconnectada amb diverses regions, essent la més important l'escorça cerebral. Aquestes connexions són extremadament complexes, ja que poden ser tant de naturalesa activadora com inhibitòria, així com altament plàstiques, és a dir, que poden modificar-se de manera contínua. La irrupció de la neurogènesi en l'hipocamp ha obligat a ampliar aquest concepte de plasticitat i ha afegit un nou grau de complexitat a aquestes connexions. D'aquesta manera, si imaginem que el cervell és un ordinador, el gir dentat, amb les seues neurones granulars, seria com un microxip en el qual es començarien a formar els «circuits electrònics» de la memòria, que funcionarien com la base o portal d'entrada de nova informació. Aquests nous circuits transmeten la informació entrant a altres regions de l'hipocamp i aquestes, al seu torn, al «disc dur» del nostre cervell, l'escorça, on es processa i emmagatzema la informació. Una vegada ací, la nova informació podrà relacionar-se amb altres informacions prèviament emmagatzemades o fins i tot guardar-se de manera independent, igual com introduïm en els nostres ordinadors nous arxius en carpetes prèviament o novament creades.

L'altra regió cerebral on s'han identificat cèl·lules mare es localitza en les parets dels ventricles laterals. Igual com en el gir dentat, la naturalesa d'aquestes cèl·lules correspon al tipus astroglial. En rosegadors, donen lloc a noves neurones que migren uns pocs mil·límetres (50 microns per hora) fins arribar al bulb olfactori. Aquesta migració presenta una organització característica en què les cèl·lules migren, formant cadenes, per l'interior de tubs cel·lulars que els serveixen de guia i aïllament de la resta de l'entramat nerviós. En arribar al bulb olfactori, les cèl·lules migradores ixen d'aquests tubs, migren radialment i s'integren com a neurones immadures en els circuits preestablerts i posteriorment es diferencien en neurones de tipus granular i periglomerular. En rosegadors, aquest procés té lloc al llarg de tota la vida de l'animal i alguns estudis han posat de manifest que la neurogènesi adulta en el bulb olfactori té un important paper en l'establiment de memòries olfactives.



© José Manuel García Verdugo i Arantxa Cebrián Silla

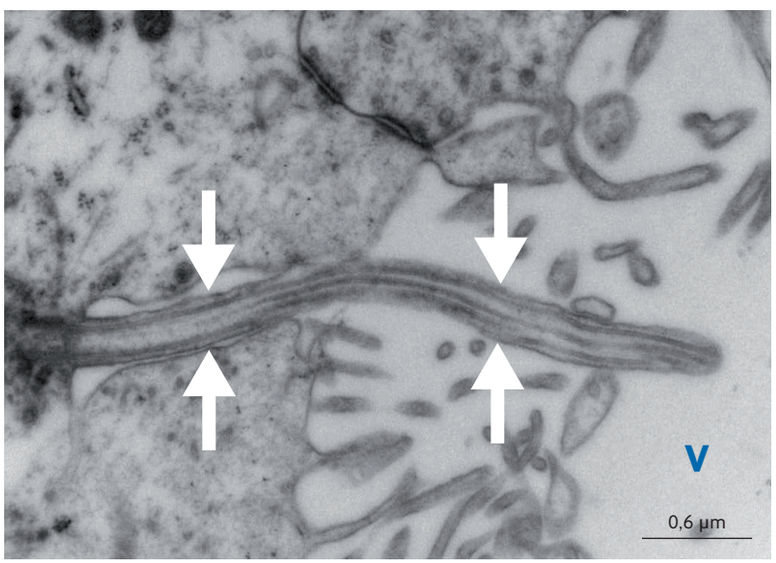


© José Manuel García Verdugo i Arantxa Cebrián Silla

«LA MAJOR PART DE LA NEUROGÈNESI ADULTA ES TROBA EN L'HIPOCAMP, UNA ÀREA LOCALITZADA EN LA REGIÓ MEDIAL DEL LÒBUL TEMPORAL I QUE ESTÀ ESTRETAMENT RELACIONADA AMB ELS PROCESSOS D'APRENENTATGE I MEMÒRIA»

Un altre avenç interessant realitzat recentment en l'estudi de les cèl·lules mare ha consistit en la interpretació de la funció d'una estructura coneguda com a cili primari i que es caracteritza per ser una llarga estructura tubular. Aquest cili concentra en la superfície receptors relacionats amb el cicle proliferatiu que funcionen a manera d'antena receptora, i s'ha vist que l'alteració mor-

Fotografia panoràmica de l'hipocamp humà. Les fletxes assenyalen la banda cel·lular del gir dentat on es troben les cèl·lules mare juntament amb les noves neurones. La major part de la neurogènesi adulta es produeix en aquesta regió.



Cili primari (assenyalat amb fletxes) vist al microscopi electrònic de transmissió d'una cèl·lula mare dels ventricles (**V**) laterals d'un rosegador. Aquesta estructura tubular concentra en la superfície receptors relacionats amb el cicle proliferatiu. L'alteració morfològica o la modificació d'aquesta estructura bloqueja la neurogènesi.

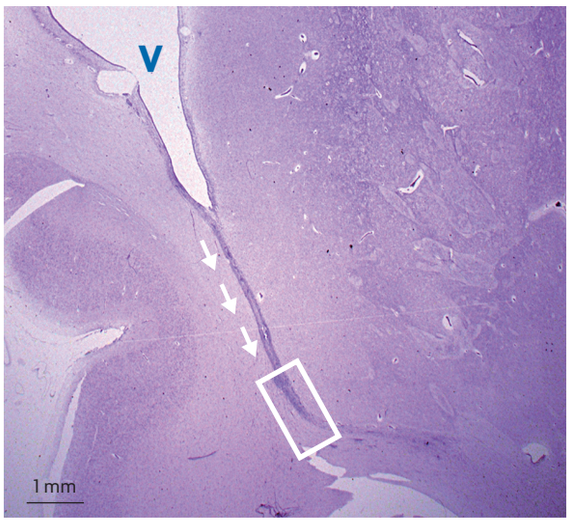
fològica o la modificació dels seus receptors bloqueja la neurogènesi. Aquest descobriment ha estat aplicat al camp de l'oncologia, ja que s'ha observat que les cèl·lules mare tumorals també presenten un cili primari.

SORPRESES AL CERVELL HUMÀ

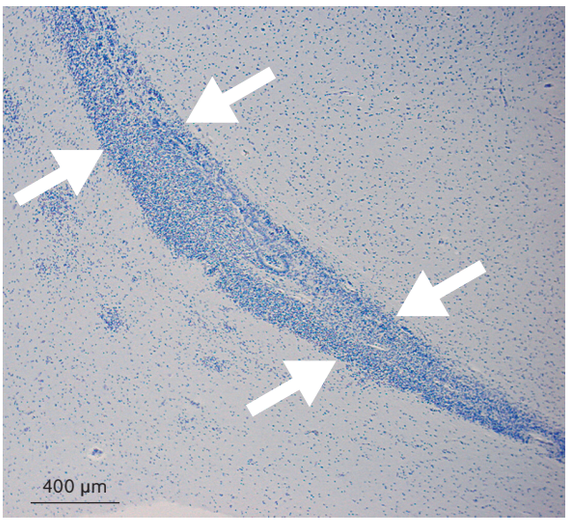
En el cas de l'espècie humana, la migració al bulb olfactori en etapes adultes és pràcticament indetectable, ja que, encara que alguns autors pensen que hi ha una migració cel·lular individualitzada, no s'han trobat cadenes o tubs cel·lulars semblants als descrits en rosegadors. A pesar de no existir una migració de noves cèl·lules al bulb olfactori humà adult, algunes evidències mostren que hi ha cèl·lules mare que persisteixen en les parets dels ventricles laterals. En algunes malalties o trastorns, com ara l'esclerosi lateral amiotròfica (ELA) o l'infart cerebral, les cèl·lules mare presents als ventricles s'activen i proliferen, per donar lloc a noves cèl·lules que migren a la zona de la lesió. Desconeixem el grau d'incorporació d'aquestes noves cèl·lules i si el seu paper és rellevant enfront de patologies. Si en condicions no patològiques les nostres cèl·lules mare dels ventricles laterals proliferen però no hi ha migració al bulb olfactori, llavors quina és la funció d'aquesta proliferació? La resposta pot ser que la majoria de les vegades centrem la nostra atenció en la producció de neurones, i les cèl·lules mare també donen lloc a un altre tipus cel·lular com són els oligodendrocits. Aquestes són les cèl·lules responsables de formar la mielina al llarg dels axons, protegir-los i donar-los suport. Aquest és un camp encara poc desenvolupat i que necessita d'investigacions a llarg termini.

«UNA DE LES ÚLTIMES SORPRESES AMB QUÈ ENS HEM TROBAT AL CERVELL HUMÀ ÉS UNA MASSIVA MIGRACIÓ NEURONAL QUE TÉ LLOC EN LES ETAPES MÉS PRIMERENQUES DESPRÉS DEL NAIXEMENT I QUE INVOLUCRA DE PLE L'ESCORÇA PREFRONTRAL»

Tal vegada una de les últimes sorpreses amb què ens hem trobat al cervell humà és una massiva migració neuronal que té lloc en les etapes més primerenques després del naixement i que involucra de ple l'escorça prefrontal. Durant el desenvolupament embrionari humà, es produeixen múltiples migracions de noves neurones cap a totes les regions cerebrals, incloent-hi



© José Manuel García Verdugo i Arantxa Cebrián Silla

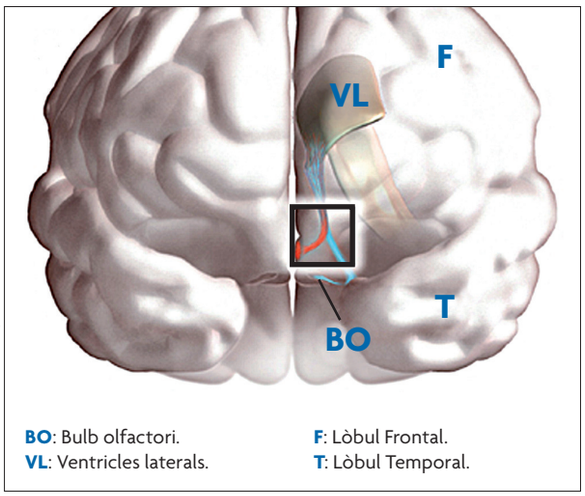


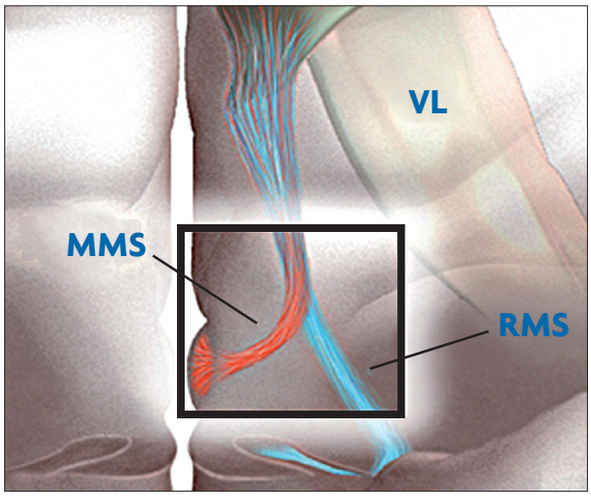
© José Manuel García Verdugo i Arantxa Cebrián Silla

A l'esquerra, fotografia panoràmica del ventricle (**V**) lateral d'un cervell humà d'un mes d'edat, on s'observa la gran cadena de cèl·lules migradores que es dirigeixen al bulb olfactori. A la dreta, detall d'aquest procés. La investigació sobre aquest procés està encara poc estudiada i caldrà realitzar estudis a llarg termini.

els bulbs olfactoris. Després del naixement i durant les primeres etapes lactants (aproximadament fins els tres anys d'edat), la majoria de les migracions desapareix i romanen les migracions als bulbs olfactoris, amb una organització idèntica (migració en cadena a través de tubs cel·lulars) a les observades en rosegadors i primats no humans i que seria la responsable de l'organització definitiva dels bulbs olfactoris. El fet sorprenent és que en el cas dels humans la ruta de migració als bulbs olfactoris es bifurca per donar lloc a un nou corredor de migració que termina en l'escorça prefrontal.

Aquesta interessant migració de noves neurones presenta les mateixes característiques morfològiques que les prèviament descrites en els bulbs olfactoris, tot i que l'escassesa d'aquest tipus de material encara no ha permès estudiar les diferències que podrien existir a escala genètica i molecular. Conèixer els mecanismes cel·lulars i moleculars mitjançant els quals aquestes noves neurones decideixen separar-se i prendre una ruta alternativa al corrent cap als bulbs olfactoris podria representar un importantíssim pas per al coneixement de l'evolució del cervell humà en comparació a rosegadors que no exhibeixen aquesta migració a l'escorça prefrontal. Aquesta és una les àrees més importants de l'escorça o «disc dur» humà. Es localitza en la part més frontal del nostre cervell i està implicada en nombroses funcions cerebrals superiors com ara la percepció, atenció, memòria (memòria de treball o memòria operativa), llenguatge, presa de decisions, etc. Aquestes funcions, junt amb les de les àrees anatòmiques del llenguatge, caracteritzen el cervell humà i el diferencien de la resta de mamífers.





© José Manuel García Verdugo i Arantxa Cebrián Silla

Esquema virtual 3D del cervell humà lactant, on es mostren les cadenes migradores que es dirigeixen cap al bulb olfactori (**RMS**) i cap a l'escorça prefrontal (**MMS**). Les cèl·lules migren formant cadenes per l'interior dels tubs cel·lulars fins arribar al bulb olfactori, on s'integren com a neurones immadures en els circuits preestablerts. Posteriorment, aquestes cèl·lules es diferencien en neurones de tipus granular i periglomerular. En cas del cervell humà, i a diferència del dels rosegadors, aquesta migració és pràcticament indetectable en l'etapa adulta.

Encara que el camp de la neurogènesi adulta i la caracterització de les cèl·lules mare necessària per dialogar-hi creix de manera exponencial, no hem d'oblidar els investigadors que més han contribuït al coneixement actual sobre el paper de la neurogènesi adulta. En primer lloc hem de citar Joseph Altman, pioner en la descripció de la neurogènesi en el gir dentat i de les migracions de noves neurones cap al bulb olfactori en rosegadors. I també Fernando Nottebohm, que va ser el primer investigador que va relacionar la neurogènesi amb la funcionalitat. Els seus treballs es van realitzar en ocells canors, en els quals va comprovar que les noves neurones eren essencials perquè els canaris aprengueren noves cançons, la qual cosa és fonamental per a la reproducció d'aquesta espècie. El punt més interessant és que cada any necessiten noves neurones per a aprendre noves cançons i «esborrar» les antigues. Arturo Álvarez-Buylla, que junt amb Joseph Altman i Giacomo Rizzolatti va rebre el premi Príncipe de Asturias d'investigació l'any 2011, va impulsar els estudis de neurogènesi adulta en mamífers i va descriure per primera vegada la naturalesa de les cèl·lules mare en el gir dentat, i també de les cèl·lules responsables de la neurogènesi cap al bulb olfactori. A més va ser el primer a identificar les cèl·lules mare al cervell adult humà.

L'existència de neurogènesi adulta al cervell de mamífers, inclosa la nostra espècie, com també la identificació de les cèl·lules responsables d'aquesta neurogènesi, ha capgirat la idea que teníem de l'organització del nostre cervell. Si hi unim que les primerenques migracions neuronals podrien incrementar el volum de l'escorça prefrontal, i la incorporació de noves neurones l'hipocam podria estar relacionada amb processos de memòria i aprenentatge, la idea que teníem del nostre cervell ha fet un gir de 180 graus. Però no podem oblidar que, a més a més, el descobriment de l'existència, localització i naturalesa de cèl·lules mare obre noves perspectives en el camp de la medicina regenerativa, amb el consegüent potencial per a restaurar àrees malmeses, però també planteja la necessitat d'investigar la relació directa que hi ha entre cèl·lules mare i tumors.

> «L'EXISTÈNCIA DE LA NEUROGÈNESI ADULTA AL CERVELL HUMÀ, AIXÍ COM LA IDENTIFICACIÓ DE LES CÈL·LULES RESPONSABLES, HA CAPGIRAT LA IDEA QUE TENÍEM DE L'ORGANITZACIÓ DEL NOSTRE CERVELL»

BIBLIOGRAFIA

Deng, W. *et al*., 2010. «New Neurons and New Memories: How Does Adult Hippocampal Neurogenesis Affect Learning and Memory?» *Nature Reviews Neuroscience*, 11(5): 339–350.

Eriksson, P. S. *et al*., 1998. «Neurogenesis in the Adult Human Hippocampus». *Nature Medicine*, 4(11): 1313–1317.

Kempermann, G., 2012. «Youth Culture in the Adult Brain». *Science*, 335(6073): 1175–1176.

Sanai, N. *et al*., 2004. «Unique Astrocyte Ribbon in Adult Human Brain Contains Neural Stem Cells but Lacks Chain Migration». *Nature*, 427(6976):740-4.

Sanai, N. *et al*., 2011. «Corridors of Migrating Neurons in the Human Brain and Their Decline During Infancy». *Nature*, 478(7369): 382–386.

José Manuel García Verdugo. Catedràtic de Biologia Cel·lular. Departament de Parasitologia i Biologia Cel·lular, Universitat de València.

Arantxa Cebrián Silla. Becària predoctoral. Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva, Universitat de València.