



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

*Análisis Psiconeuroinmunológico de los factores que  
intervienen en el fracaso de la Remielinización y  
Regeneración del Sistema Nervioso*

*Tesis que para obtener el título de: Licenciada en Psicología,  
presenta:*

*Margarita Bustamante Finley*

*Director de Tesis: Dr. Fernando García Tamayo*



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# *Agradecimiento especial a la Facultad de Química*



*Hago un especial y profundo agradecimiento a la facultad de Química por el apoyo brindado en la realización de esta tesis. También le agradezco la oportunidad de desarrollo intelectual como las herramientas adquiridas que me permitieran desarrollar futuros proyectos tanto en la rama de la docencia como de la investigación. Por lo que no encuentro como pagar todo lo que me ha dado, más que un profundo cariño y espero que mi trabajo de tesis y mis ideas nutren a futuras generaciones.*

*Alguna vez mi abuelo me dijo que no era posible hacer Física sin matemáticas cuando leyó uno de los títulos de un libro de preparatoria. Lo mismo sucede con otras disciplinas, no es posible hacer biología sin química, ni neurociencias sin psicología. Importantes campos de la ciencia están sostenidos por los cimientos de otras disciplinas que generalmente por la falta de capacidad, por inseguridad e inclusive por elitismo se excluye su importancia. Así los neurocientíficos desairan a la psicología por considerarla una disciplina no científica, quizá en cierta medida la misma disciplina haya contribuido a ello. Entre las frases importantes hechas por Albert Einstein, hay una que se acopla a esta situación: "¡Triste época la nuestra! Es más fácil desintegrar un átomo que un prejuicio".*

*Por lo que resulta necesario aprender a trabajar en equipo en la generación de nuevo conocimiento o en la fundamentación del que se tiene. Yo tuve la fortuna de trabajar en un equipo interdisciplinario en la realización de esta tesis, y agradezco a las personas de ambas facultades que permitieron esto. Espero que mi tesis sea el principio en la búsqueda de espacios multidisciplinarios entre la facultad de química y la de psicología.*

Quisiera hacer un agradecimiento especial a aquellas personas que me asesoraron y enriquecieron mi tesis con sus conocimientos a pesar de no ser mis sinodales, por su interés a mi trabajo y apoyo emocional:

Julio Cesar Cerón Cardelas

José Solano

Ma. Guadalupe Reyes García

También quisiera agradecer su colaboración y participación en la finalización de la tesis al Dr. Ivan Velasco Vazquez

# *Agradecimiento a mis Maestros*

La importancia de la docencia es fundamental para el desarrollo de la ciencia. Los maestros desempeñan un papel tan destacado y poco reconocido en nuestra sociedad, por lo que yo quisiera dedicar un espacio a todos aquellos que contribuyen en mi formación:

## Asignatura y profesor

Plasticidad Neuronal  
Dr. Simón Brailowski

Inmunología General  
Dr. Saturnino Leon Chapa de León.

Neuroanatomía  
Dr. Ibarra

Fisiología General  
Dr. Arturo Victor Rosales Olivares

Neurociencias  
Dr. Miguel Angel Morales

Etología Cognitiva  
Dr. Mondragón

Neuroquímica  
Dr. Manuel Nieto Sampedro

Psicofisiología  
Dr. José Mendéz Venegas

Neuropsicología  
Dr. Felipe Cruz Pérez

Psicofisiología de la Atención  
M en C. Alfonso Salgado.

Neuroinmunología  
Dr. Fernando García Tamayo

Psicofisiología del sueño  
Dr. José Ma. Calvo y Ojalora.

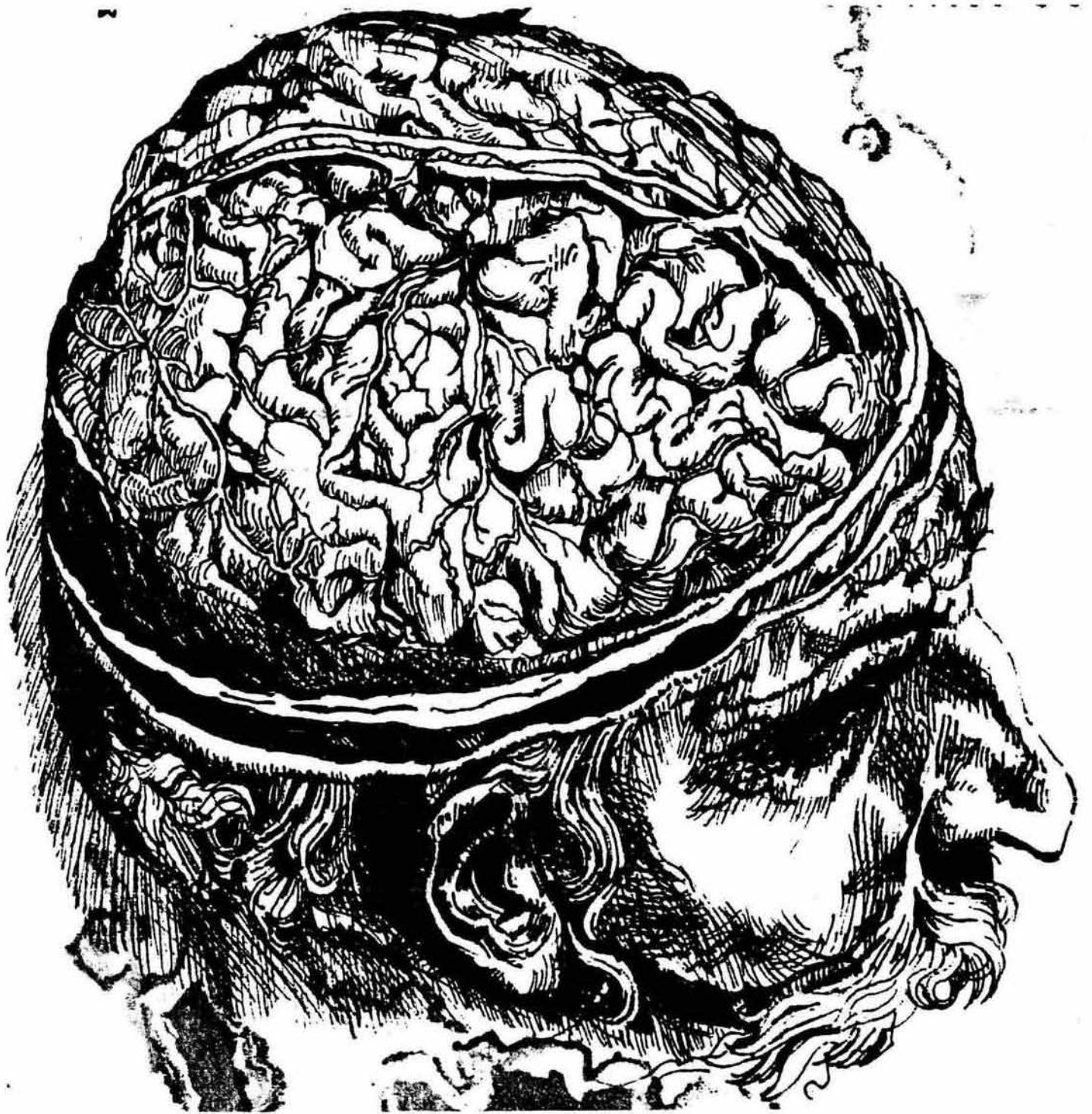
Bioquímica y Biología celular  
Dr. Homero Hernández Montes

Psicofisiología de la memoria  
Dr. Victor Ramírez Amaya

Mecanismos celulares y moléculares  
de la muerte programada en el SNC.  
Dr. Julio Morán Andrade

Estadística  
M. José Luis Sanchez

Biología Molecular  
Dr. Alejandro Zentella Dehesa  
Dr. Roberto Coria  
Dra. Alicia González



# Índice

---

## **Introducción**

### **I. La mielina**

- 1.1. Definición (8)
- 1.2. Estructura (8)
- 1.3. Funciones (10)
- 1.4. Composición bioquímica de la Mielina. (11)
  - 1.4.1. Lípidos de la mielina
  - 1.4.2. Proteínas de la Mielina

### **II. Psicofisiología de la mielinización**

- 2.1. Mielinización y cognición (20)
  - 2.1.1. Lateralización y desarrollo cognitivo
  - 2.1.2. Mielina e inteligencia
- 2.2. Desarrollo Neuropsicológico (26)
- 2.3. Plasticidad neural (29)
- 2.4. Paradigmas Neuropsicológicos (34)
- 2.5. Neurobiología de la Mielinización (36)
  - 2.5.1. Desarrollo de la glia mielinizante

### **III. Desmielinización e hipomielinización**

- 3.1. Definiciones (41)
- 3.2. Causas de pérdida o falta de producción de la mielina (42)
- 3.3. Mecanismos de daño a la pérdida de mielina (47)
- 3.4. Psiconeuroinmunología (50)
- 3.5. Autoinmunidad anticerebro (58)
  - 3.5.1. Esclerosis múltiple, la enfermedad de la mielina más estudiada

### **IV. Remielinización y Regeneración**

- 4.1. Definiciones (68)
- 4.2. Factores implicados ante un daño neuronal (69)

- 4.2.1. Factores intrínsecos
- 4.2.2. Factores extrínsecos
- 4.2.3. Factores protectores de la pérdida de mielina.
- 4.3. Diferencias entre la regeneración en el SNC y SNP (78)

## **V. Factores inhibitorios de la regeneración**

- 5.1. Receptor común de los inhibidores de la mielina: Nogo 66 (NgR) (83)
- 5.2. Proteoglicanos en el SNC (89)
- 5.3. Astrogliosis y cicatriz glial. (94)
- 5.4. Cicatrización y regeneración (96)
- 5.5. Neuroinflamación (98)

## **VI. Apoptosis y regeneración**

- 6.1. Proporción y balance entre los receptores *trkA* y *p75NTR* (100)
  - 6.1.1. Pro-neurotrofinas y *p75NTR*
  - 6.1.2. Función de los mecanismos- que regulan la regeneración y la apoptosis entre *Trk* y *p75NTR*
- 6.2. Otros receptores y vías que también pueden regular la regeneración y la apoptosis en el SN. (108)
  - 6.2.1. El receptor Fas y la vía 35
  - 6.2.2. El receptor de TNF y las vías del factor de transcripción  $\text{NF}\kappa\text{B}$
- 6.3. Citocinas Neurotróficas (114)
- 6.4. Neurogénesis en el Cerebro adulto (118)

## **Conclusiones**

## **Propuestas**

## **Bibliografía**

## INTRODUCCIÓN

---

Hasta nuestros días no podemos hablar de una terapia que logre la regeneración del SNC, aunque sabemos que el SN puede regenerarse después de un daño. En 1830, el anatomista Theodor Schwann encontró evidencia de regeneración del nervio ciático debajo de un corte del nervio. Sin embargo, en 1890 el padre de las neurociencias, Santiago Ramón y Cajal estableció que la regeneración de los nervios del SN mamífero no es exitosa debido al medio hostil que rodea al sistema. Así se estableció el dogma central de las neurociencias, y no fue hasta 1981 que Aguayo, fue capaz de probar que las neuronas lesionadas son capaces de regenerarse y formar nuevas conexiones, él descubrió que los nervios no mueren inmediatamente cuando son dañados, sino que muchos sobreviven aún por meses, bajo las condiciones correctas.

Actualmente propone seis líneas de investigación para promover la regeneración que se pueden resumir de la siguiente manera. Para empezar hay que conocer las moléculas que participan en la muerte de un nervio dañado y cuales son las moléculas inhibitorias que impiden regeneración de dicho nervio; ver si el periodo de sobrevivencia del axon dañado puede ser prolongado por inyecciones de neurotrofinas o mediante el incremento de la expresión de ellas mediante manipulación genética, y por último observar si los desordenes de la mielinización están asociados con anomalidades en la expresión de neurotrofinas que puedan afectar la sobrevivencia de los axones desmielinizados (<http://www.crn.mcgill.ca/gradinfo/investigators/aguayo/>).

En 1988 Caroni, Savio y Schwab descubrieron que el SNC contiene inhibidores del crecimiento, es decir identificaron dos proteínas NI-35 y NI-250 asociadas a la mielina, que inhibían el crecimiento del cono neural por contacto con oligodendrocitos, y que puede ser impedido por un anticuerpo monoclonal IN-1, y si además se le inyecta NT-3 se observa regeneración (1998). Actualmente estos inhibidores se han reconocido como la proteína Nogo (reticulon-4) es una proteína asociada a mielina que es expresada en tres diferentes *splicings* (versiones), Nogo-A, Nogo-B, Nogo-C, y Nogo-A es la que inhibe la regeneración de neuritas en el SNC (Josephson, Olson, et al, 2002).

De este modo se confirma lo que decía Cajal sobre el medio hostil, para él la cicatriz glial era una barrera mecánica de la regeneración (1928). Otro español Manuel Nieto-Sampedro (1999) encontró proteoglicanos de la matriz extracelular (heparan sulfato y condroitin-sulfato) en la cicatriz glial como componentes inhibitorios.



Y en 1995 Tessier-Lavigne identificó el concepto de guía axonal mediante el uso de moléculas llamadas quimiotropicas, en el estudio del neurodesarrollo, después observó que sustancias como la semaforina III pueden funcionar como quimiorepelentes (Messersmith, et al, 1995), mientras que la netrina-1 posee un papel bifuncional es decir que actúa como quimioatrayente tanto como quimiorepelente (Colamarino y Tessier-Lavigne, 1995). Lo anterior se complementa con la observación hecha por Schwab (1989), de que los inhibidores que él descubrió aparecen después del crecimiento y antes de la mielinización, y en oligodendrocitos ya diferenciados. Esto nos lleva a pensar que estos inhibidores son límites o barreras segregadas durante el desarrollo, que a la vez sirven de guía axonal; y que el conocimiento preciso de los pasos del neurodesarrollo, proporcionaría terapias eficaces para la regeneración del SN.

Otros importantes experimentos, son aquellos que permitieron descubrir fenómenos de plasticidad sináptica, que subyacen a los procesos de aprendizaje y memoria y que resultan después de un daño cerebral, por ejemplo Oswald Steward et al, lesionaron la corteza entorrinal de un solo lado del cerebro de ratas para eliminar las fibras y sinápsis que conectan con el hipocampo ipsilateral. Después las hizo hacer una tarea espacial que con dificultad realizaban después de dos semanas lograron hacerla. Steward, examinó el cerebro de las ratas y observó que la mayor parte de las fibras lesionadas estaban restauradas, este fenómeno de plasticidad se le conoce como gemación colateral (Brailovsky, 1992).

Ahora bien, pasando a otros descubrimientos importantes vemos que desde que Rita Levi-Montalcini descubriera el NGF en 1956, no se le vio como una opción terapéutica, hasta que Franz Hefti descubrió que el NGF es indispensable para la supervivencia de las neuronas de la banda diagonal de Broca, septum medio y el núcleo basal, estas producen Ach. Y una de las teorías plausibles de la enfermedad de Alzheimer y de demencias del mismo tipo, es que pierde la capacidad de producir NGF, y que estas enfermedades pueden tratarse con esta sustancia. También se ha visto, que en un área lesionada aumenta la cantidad de NGF durante 10 días, ya se trate de una lesión química, isquémica o deafferentación selectiva (Brailovsky, et al, 1992). Sin embargo, actualmente el concepto de neurotrofinas y sus receptores ha cambiado ostensiblemente, al tiempo que ha aumentado el número de sustancias pertenecientes a la familia de las neurotrofinas clásicas. En la actualidad se conocen al menos seis neurotrofinas de este grupo: NGF (factor de crecimiento nervioso), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), y las neurotrofinas NT3, NT4/5 y NT6 y la recientemente descubierta NT7 (Barbacid, 1994). Uno de los aspectos más sorprendentes sobre el efecto del NGF ha sido descubierto muy

recientemente: el NGF en ciertas condiciones celulares, puede unirse al receptor de baja afinidad p75 conduciendo a la muerte celular (Chao, 1994; Frade, 1996). Algo similar sucede con el TNF- $\alpha$ , un grupo de investigadores observaron que una falta de TNF- $\alpha$ , conduce a un fracaso en la remielinización correlacionado a un pobre número de oligodendrocitos progenitores proliferando, analizaron los receptores, y vieron que el receptor tipo 2 de TNF- $\alpha$  es importante para la regeneración de oligodendrocitos, mientras que el tipo 1 se cree que media la muerte celular (Heather, et al. 2001).

Ante el panorama escrito, algunos investigadores han propuesto que las vías genéticas que conducen a la regeneración, como a la muerte celular están interconectadas (cáp. VI). Por lo que analizaremos el papel de las neurotrofinas y citocinas en las decisiones de vida y muerte en el sistema nervioso.

De todo lo anterior vemos que a partir de la década de las neurociencias, ha despertado el interés por terapias prometedoras para la regeneración del SNC, entre ellas cabe destacar los trasplantes de neuronas fetales, células de Schwann, glia olfatoria envolvente, y de células madre. Sin embargo, ante las grandes esperanzas que ofrecen estas terapias hay una serie de factores que impiden el éxito de ellas, por lo que surge la necesidad de una tesis de investigación documental, que lleve a un análisis crítico de estos factores inhibidores

Este problema lo empecé a abordar desde la perspectiva de la desmielinización, porque el conocimiento de la estructura de la mielina ayuda al entendimiento de los factores inhibidores de la regeneración, como de la autoinmunidad en el SNC. Para poder hablar de la remielinización fue necesario entender tanto los procesos de mielinización como los de desmielinización. Además los componentes bioquímicos de la mielina, nos ayudan también a identificar las causas que desencadenan las enfermedades desmielinizantes.

Trataremos de sintetizar brevemente la relación de la mielinización con procesos cognitivos en el neurodesarrollo, como también la relación entre la conducta y el sistema inmune.

# I. La mielina

## 1.1. Definición

La hoja de mielina es una envoltura laminada de origen membranoso, exclusiva del sistema nervioso (SN), que forma una estructura en espiral que envuelve al axón. La mielina es una prolongación de la membrana plasmática de la glia mielinizante, los oligodendrocitos (Oc) mielinizan el sistema nervioso central (SNC) y las células de Schwann (SC) mielinizan el sistema nervioso periférico (SNP). Una SC mieliniza solo un segmento de un axón, mientras que un Oc mieliniza varios segmentos de diferentes axones (Fig.1.1) (Zigmond, 1999).

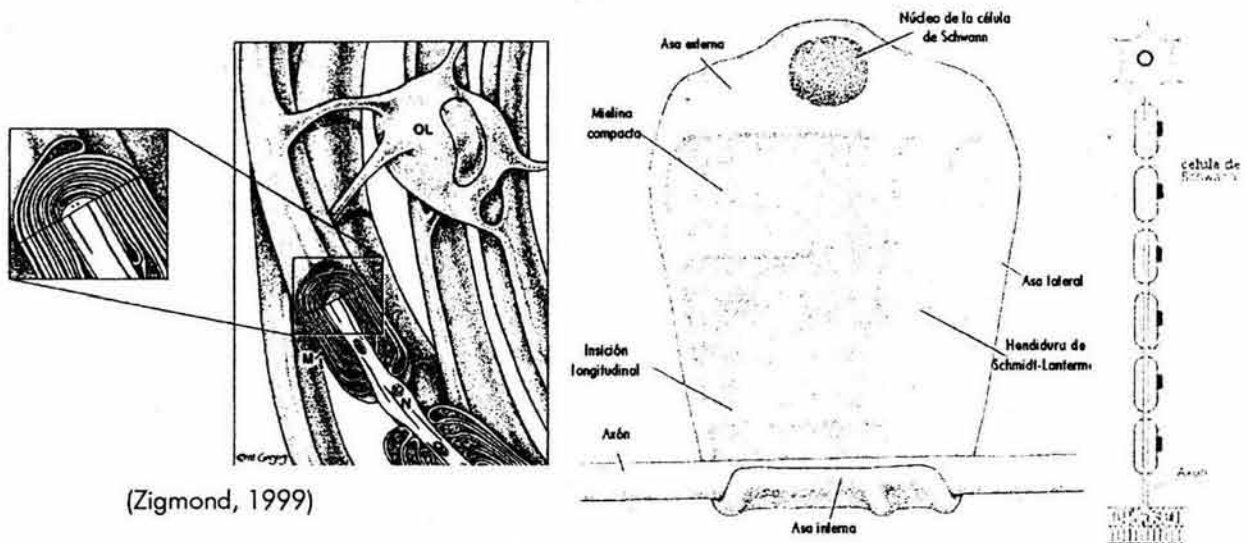


Fig 1.1 a) Izquierda. Oligodendrocito mielinizando varios segmentos de diferentes axones. b) Centro. Célula de Schwann que va a mielinizar un segmento de axón. c) derecha. Axón mielinizado por varias células de Schwann, como si fuera un collar de perlas.

## 1.2. Estructura morfológica de la mielina.

La *mielina compacta* es un dominio donde las capas están muy pegadas. La mielina compacta posee una estructura multilaminar, la capa interna de membranas opuestas están prácticamente fusionadas, formando la así llamada *línea densa principal* y la doble banda menos densa, esta en oposición extracelular es llamada la *línea intraperíodo*, observadas en micrografías electrónicas (Fig.1.2.). La *mielina no compacta* comprende las asas paranodales y la membrana periaxonal de SC (mesaxon externo) y la membrana periaxonal del axón (mesaxon interno). La hoja de la

mielina esta separada de la membrana axonal por una angosta hendidura extracelular, el *espacio periaxonal*. En el mesaxon interno es muy posible que exista moléculas responsables del mantenimiento del contacto axoglial, y de la traducción de señales entre las dos células (Kursula, 2000).

Otra importante estructura encontrada solamente en el SNP, son las *incisiones de Schmitt-Lantermann*, un canal contenido en el citoplasma que conecta los compartimentos del asa externa axonal con el asa interna axonal (Fig.1.1), estas incisiones contienen uniones gap, y adentro se encuentra la proteína conexina 32 (Bergoffen, et al. 1993; Schrer et al. 1995). Si estas uniones gap formaran una vía radial a través de la hoja de mielina, podrían proveer un atajo significativo para iones y moléculas pequeñas (Kursula, 2000).

La hoja de mielina esta interrumpida a intervalos regulares a lo largo de su longitud, esas interrupciones son los nodos de Ranvier (Ranvier, 1878), y cada segmento localizado entre dos nodos es llamado internodo. La hoja de mielina tiene un papel importante en guiar la localización de los canales de iones dentro de la membrana plasmática axonal en los nodos de Ranvier (Waxman y Ritchie, 1993). La lamina final de la mielina cerca del nodo de Ranvier en forma de asas expandidas que contienen citoplasma, llamadas asas paranodales. Están involucradas en la generación de zonas de adhesión compacta, llamadas las uniones paranodales; entre el axon y la célula glial, parece que Caspr (proteína axolemal) y su contraparte glial no identificada, están involucrados en esta adhesión (Arroyo y Scherer, 2000) Cada fibra mielinizada en el SNP, esta rodeada a lo largo de su longitud por una lámina basal continua secretada por la SC (Bunge, et al. 1986).

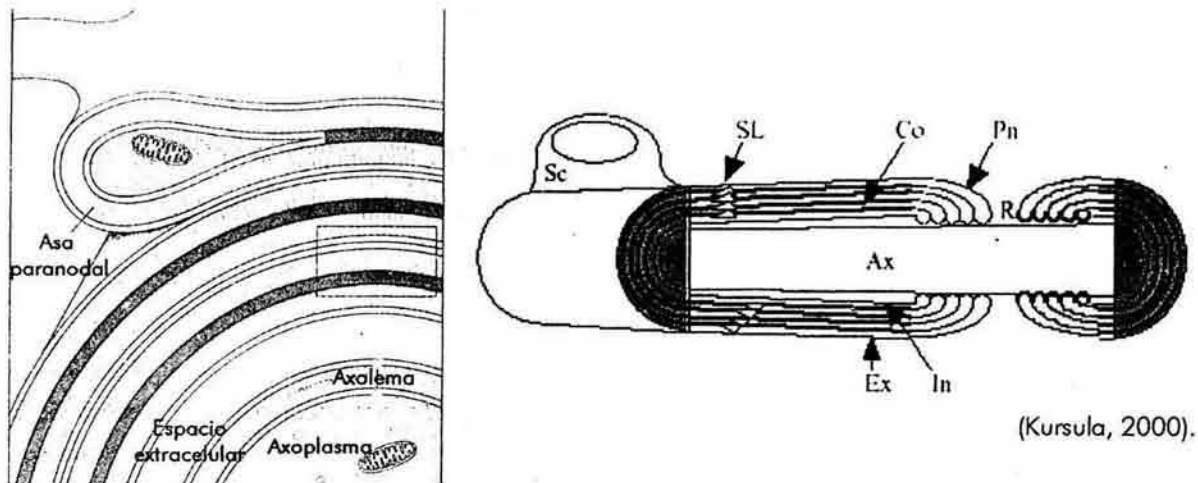
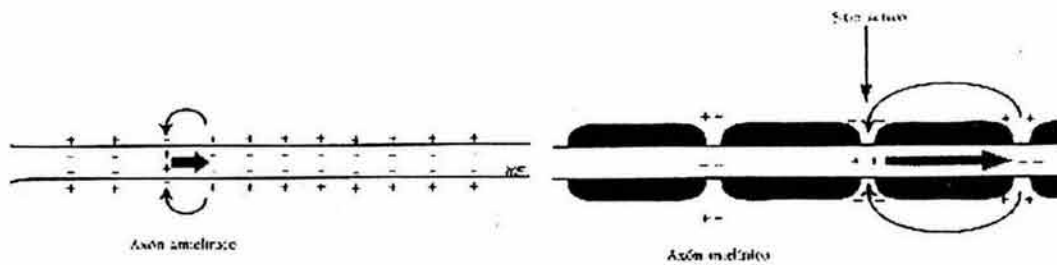


Fig. 1.2 A la izquierda una representación esquemática de un nervio central y a la derecha de un nervio periférico mielinizado. La banda roja es *la línea densa principal* y la doble banda, en rosa es *la línea intraperiodo*. La *mielina Compacta* (Co), se ha formado alrededor del *axón* (Ax). El citoplasma de la célula glial mielinizante esta confinado a un canal estrecho que recorre de manera espiral a través de la hoja, que son las *incisiones de Schmidt-Lanterman* (SL), desde los mesaxones internos (In) y externos (Ex) hasta los extremos laterales de cada segmento de mielina, estan las *asas paranodales* (Pn) y el cuerpo de la célula de schwann (SC). La region de cada segmento de mielina ubicado entre dos *nodos de Ranvier* (R) es llamada internodo.

### 1.3. Funciones de la Mielina.

Gracias a su composición rica en lípidos la mielina funciona como un aislante eléctrico que facilita la conducción nerviosa a través de los axones. Otra ventaja estructural son los nodos de Ranvier, que proporcionan una conducción saltatoria, haciendo que el impulso nervioso sea más veloz, a lado de una fibra no mielinizada (Fig.1.3.). También, los nodos de Ranvier sirven de guía para la localización de los canales iónicos. La velocidad de conducción en las fibras mielinizadas puede llegar a 100m/s, mientras en las no mielinizadas es de 1m/s. Además la velocidad de conducción en las fibras mielinizadas es proporcional al diámetro, es decir entre mayor espacio hay se ayuda al flujo de electrones. Si los nervios no tuvieran mielina y se mantuviera la velocidad de conducción, la medula espinal (ME) humana tendría que ser tan ancha como un tronco de árbol de buen tamaño (Ritchie, 1984). Ante esta analogía, podemos decir que la mielina al facilitar la conducción mientras conserva energía y espacio. Por esta razón la mayoría de las fibras del SN están mielinizadas y son muy pocas las que no lo están, además son muy pequeñas, pero inclusive ellas se hallan aisladas entre sí por interposición de células gliales entre las fibras (Netter, 1989).



(Siegel, 1998)

Fig.1.3 En el axon no mielinizado podemos observar que el impulso avanza por campos por lo que lo hace mas lento y en ello va perdiendo energía. A comparación del axon mielinizado, podemos ver que el impulso avanza saltando, brinca por atracción eléctrica en el sitio activo, por lo que hace al impulso nervioso más rápido porque avanza por bloques. Ello también hace que se pierda menos energía, porque hay poco cambio de cargas en el espacio que no esta mielinizado, por lo que se requiere poca energía para la depolarización y la repolarización.

Por el lado bioquímico, la mielina tiene importante actividad enzimática, procesa sus propios componentes, y participa en su propio metabolismo, puede jugar un papel activo en el transporte de iones, mantiene el pH de los axones vecinos; y esta en proceso de investigación su papel en la traducción de señales (Ledeen, 1992) (Fig.1.5).

## 1.4. Composición bioquímica de la mielina

### 1.4.1. Composición lipídica de la mielina

A comparación de otras membranas biológicas, la mielina posee mas lípidos que proteínas, teniendo un porcentaje del 70% al 85% de lípidos y 30% al 15% de proteínas. Existe un tipo de lípidos de membrana que desempeñan funciones importantes para el sistema, ellos pertenecen al grupo de los esfingolípidos (tabla 1.1).

Los esfingolípidos están compuestos por una molécula de esfingosina, un ácido graso de cadena larga y un radical variable en el carbono 1 (C<sub>1</sub>). Estos radicales agrupan a los esfingolípidos en tres categorías, esfingomielinas (fosfolípidos), cerebrósidos (galactolípidos) y gangliósidos (glicolípidos, en los que se presenta al menos una molécula de ácido siálico) observe la tabla 1.1. La esfingosina es N-acetilada con ácidos grasos de cadena larga (22- 30 átomos de carbono) (Fig. 1.4).

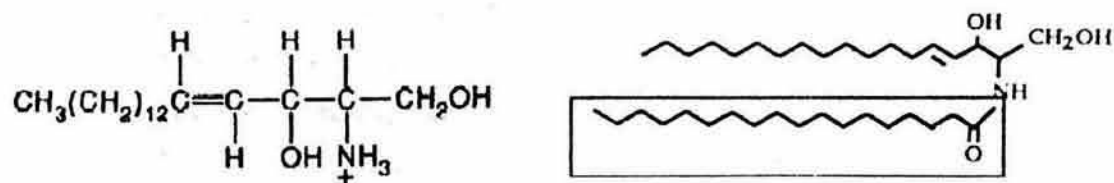


Fig. 1.4 Esfingosina (izquierda), ceramida (derecha), se nota en la figura la unión del ácido graso de cadena larga en rectángulo rojo con la esfingosina (Vance y Vance 2002)

La esfingosina es tóxica para las células y, en esta forma, se encuentra en bajas concentraciones en la célula. El catabolismo de los esfingolípidos de la mielina es propenso a defectos genéticos de las enzimas que intervienen en su degradación (tabla 1.2). Estas enzimas pueden ser mitocondriales (pH neutro están quizá en la mitocondria y participan en cuestiones de traducción de señales) o lisosomales (las ácidas son hidrolasas lisosomales) (Merril y Sandhoff, 2002).

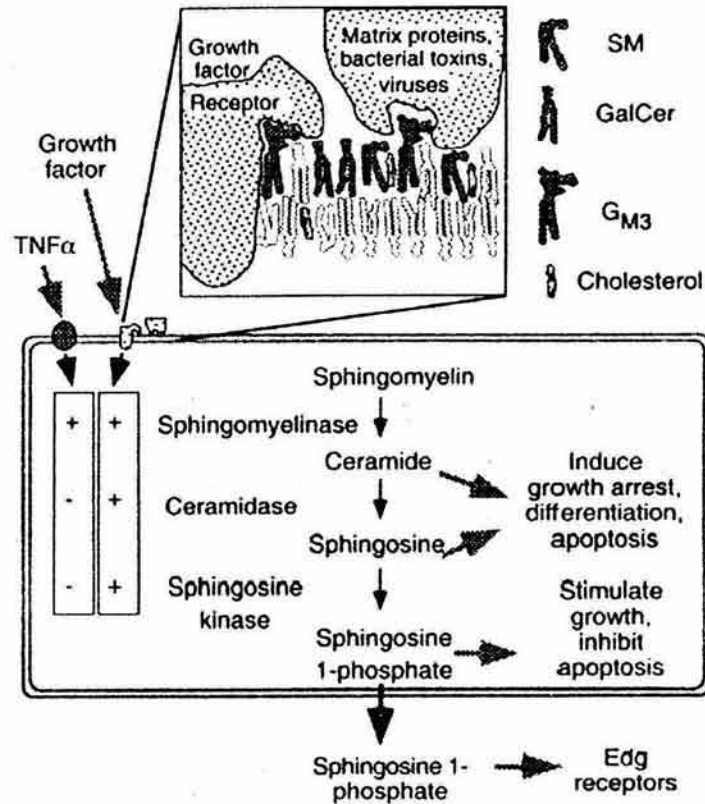
### Función biológica de los esfingolípidos

Cuando Thudicum descubrió los esfingolípidos, su papel biológico parecía tan enigmático como la esfinge, por lo que los bautizó de este modo (Lenhinger, 1984). Aún las funciones de los esfingolípidos no han sido del todo descubiertas, sin embargo hay al menos tres funciones establecidas, estructurales, de reconocimiento y en la traducción de señales, las cuales han sido resumidas en la Fig. 1.5.

Los esfingolípidos contribuyen a la formación de regiones de la membrana plasmática llamadas "balsas" y caveolas (Brown y London, 2000), las cuales están enriquecidas de receptores de factores de crecimiento, entre otros.

La hidrólisis de la esfingomielina, además de producir ceramida que es un segundo mensajero de la apoptosis (Venkataraman y Futerman, 2000), pertenece a un paradigma de señalización. Los productos metabólicos de la hidrólisis de esfingomielina activa o inhibe múltiples blancos (por Ej., cinasas, fosfatasa, y otros) que controlan conductas celulares tan complejas como crecimiento, diferenciación y apoptosis.

Por qué la ceramida y la esfingosina-1-fosfato a menudo tienen funciones de señalización opuestas (inducción vs inhibición de la apoptosis; inhibición vs estimulación del crecimiento). Se ha propuesto que la célula utiliza un "reóstato" ceramida/esfingosina-1-fosfato en decidir entre el arresto del crecimiento/apoptosis versus proliferación/sobrevivencia (Spiegel, 1999).

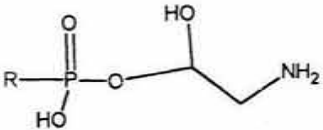
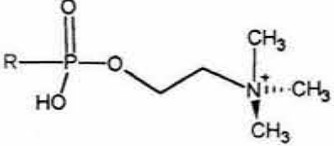
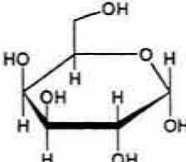
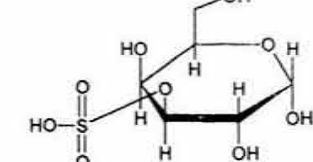
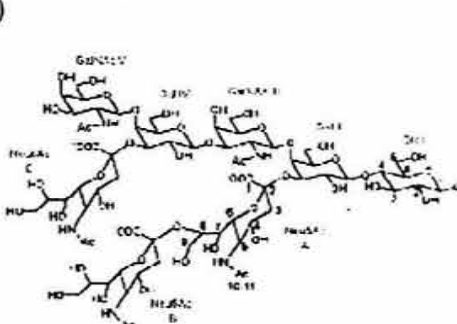


(Vance, 2002)

Fig. 1.5. Representación esquemática de las funciones de los esfingolípidos. Los esfingolípidos sirven como ligandos y receptores en la misma célula. En el diagrama inferior se muestra cómo agonistas, como TNF y NGF, pueden activar combinaciones de enzimas metabólicas para producir productos bioactivos que afectan las conductas celulares. La esfingosina-1-fosfato (SPP) es también secretada como un agonista para algunos miembros de la familia de receptores Edg (acoplados a proteína G), aquí SPP puede funcionar como un segundo mensajero para la movilización de  $Ca^{++}$  intracelular.



Tabla 1.1. Clasificación de los lípidos de membrana y de los esfingolípidos en el SN.

Lípidos de membrana	Tipos		Radicales para esfingolípidos	Estructura de radicales para esfingolípidos
<b>Fosfolípidos</b> Derivados del glicerol	Fosfolípidos con enlace éster			a) 
	Plasmalógeno fosfolípidos con enlace éter			
<b>Esfingolípidos</b> Derivados de la esfingosina	Fosfolípidos	Esfingomielinas	a) Fosfatidiletanolamina b) Fosfatidilcolina	b) 
	Glicolípidos	Cerebrósidos	c) galactosa	c) 
			d) sulfátidos (cerebrosidos sulfatados)	d) 
		Gangliósidos	e) Oligosacárido complejo que contiene al menos un ácido N-acetilneuramínico (ácido siálico)	e) 
<b>Esteroles</b>	Colesterol			

## 1.4.2. Componentes proteicos de la mielina

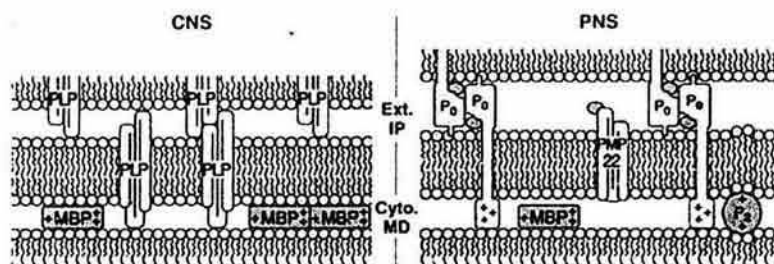


Fig. 1.6 Ensamble molecular de la Mielina. (Siegel, 1998)

Las proteínas de la mielina pueden hallarse en ambos sistemas, pero no cumplir la misma función, y algunas son exclusivas de cada sistema. Ellas se dividen en dos grupos las proteínas de la mielina compacta y de la no compacta. Algunos de los componentes proteicos y glicoproteicos de la mielina han sido descritos recientemente que actúan como inhibidores del crecimiento neurítico. Por tanto está abierta la línea de investigación sobre su directa implicación en enfermedades autoinmunes y en problemas de regeneración del SNC (Cáp. III y V).

### Proteínas de la mielina compacta del SNC:

La compactación de la mielina del SNC es debido a la presencia de dos grupos de proteínas con propiedades adhesivas, la proteína básica de la mielina (MBP) y la proteína proteolipídica (PLP).

**MBP.** Es una proteína que presenta varias isoformas por splicing alternativo del gen *golli*, cuyo número es mayor al calculado (Vabnick, et al. 1996).

Una isoforma funciona como una proteína de superficie de adhesión, en virtud de su alta carga positiva con la carga negativa de las dos membranas de la mielina que están en oposición para formar la línea densa principal de la mielina (Staugaitis, 1996) (Fig. 1.6). Esta función se confirma en el ratón mutante de MBP, *shiverer* (estremecimiento) y ratón deficiente de mielina en su forma más leve (*mld*). Esta mutación causa severa hipomielinización y no se forma la línea densa principal de la mielina compacta. El fenotipo *shiverer* puede ser corregido por introducir MBP normal dentro del ratón mutado (Siegel, 1998).

La isoforma proveniente del exon II, de 17-21 kDa (MBPexII) se distribuye difusamente a través del citoplasma para llegar al núcleo, mediante transporte activo. MBPexII, puede contener una señal de transporte nuclear que afecte la forma de la célula aplanada que a su vez haga el tamaño del poro nuclear más grande, para que pueda entrar (Feldherr y Akin, 1993).

Por cierto, en el estudio del gen *golli* se encontró que también se expresan proteínas del citoesqueleto que podrían estar implicadas en el transporte de MBPexII al núcleo. Este transporte activo de MBPexII sugiere que esta isoforma puede tener un papel regulatorio en la mielinización. Otro dato observado que apoyaría esta idea es que MBPexII está altamente expresada en oligodendrocitos en desarrollo, y solo se da si ocurre primero las extensiones celulares de los oligodendrocitos y entonces se activa la translocación del RNAm de MBPexII (Amur- Umarjee, 1990), pudiendo también participar en la maduración de los oligodendrocitos (Pedraza, et al, 1997).

Otra isoforma, MBP-1, parece estar implicada en múltiples funciones; modulación transcripcional, apoptosis y regulación del crecimiento celular. En un estudio con células cancerosas humanas infectadas por el adenovirus el cual induce apoptosis, se observó que la transducción de MBP-1 libera citocromo c desde la mitocondria dentro del citosol conduciendo a la activación de la procaspasa-9, procaspasa-3 y hendidura de PARP. La apoptosis mediada por MBP-1 puede ser detenida por la activación de la familia del gen *Bcl-2*, y MBP-1 reprime al promotor de *Bcl-x*. Estudios adicionales indican que MBP-1 modula a la familia Ets (Ghosh, et al. 2002).

La complejidad de la MBP ha llevado a proponer que ella se deriva de una familia de factores transcripcionales que fueron modificados en la evolución para volverse fuertes proteínas adhesivas de membrana. Y de acuerdo a esto, el blanco nuclear de MBP puede ser una reminiscencia de sus habilidades de localización nuclear (Pedraza, et al. 1997).

**PLP.** Es una proteína transmembranal tetraspan, es codificada por un gen de 15kb organizado en 7 exones y ubicado en el cromosoma X, Xq22 (Greer, Less, 2001). Del splicing alternativo surge una isoforma menor DM-20, la diferencia entre ellas está en la secuencia de 35aa y en el tercer exon. La PLP funciona como una molécula de adhesión formando la línea del intraperiodo (Fig. 1.6). El ratón mutante de PLP, *jimpy*, hay pérdida de oligodendrocitos, y

no está presente la línea intraperiodo, además no puede corregirse al introducir la PLP normal al ratón. Ello se debe a que PLP anormal es tóxica para el sistema, produciendo muerte celular con características apoptóticas. En este caso la hipomielinización se debe al fracaso en el desarrollo de los oligodendrocitos. El ratón *rumpshaker*, que es una mutante más leve de PLP no causa muerte a oligodendrocitos. PLP resulta un buen ejemplo de que un alelo nulo puede producir un fenotipo más leve que el alelo anormal, porque la pérdida de la función no puede ser tan grave como los efectos de la proteína anormal (Siegel, 1998).

### Proteínas de la mielina no compactada en el SNC:

**2c:3c-nucleótido cíclico-3c-fosfodiesterasa (CNP).** Representa el 4% de la proteína total de la mielina, posee dos isoformas, su gen está ubicada en el cromosoma 17q21 (Douglas, et al, 1992). También se encuentra en los fotorreceptores de la retina (Vogel, et al, 1988). CNP está presente en el citoplasma de la hoja del oligodendrocito no compactada y de las asas paranodales (Trapp, et al 1998). CNP posee 2 de los 3 dominios unidos para GTP (Braun, et al, 1990). Su función es desconocida, pero su sobreexpresión en un ratón transgénico perturba la formación de la mielina, y crea aberrantes oligodendrocitos (Gravel, et al, 1996).

**MAG.** Tiene un peso de 100kDa, posee dos isoformas del splicing alternativo, L-MAG (72kDa, grande-MAG), y S-MAG (67kDa, pequeña-MAG). Su estructura total es similar a moléculas de adhesión neuronal (NCAM) y a otros miembros de la familia de las inmunoglobulinas (Gravel, et al, 1996). Ella puede estar implicada en la traducción de señales en la mielinogénesis y diferenciación de los oligodendrocitos al activar una proteína de una cascada de fosforilación, Fyn (O'Connor, et al, 1999).

MAG es como un receptor que mantiene la interacción entre el axón y la mielina de la glia (Poltorak, et al, 1987), Ella puede ser un inhibidor de la regeneración al impedir el crecimiento neurítico, ella puede de ser proteolizada, y volverse soluble, y por su afinidad a los radicales de los gangliósidos, ocupar los sitios de interacción de la mielina con el axón, Así ella soluble puede ser implicada en la desmielinización de la esclerosis múltiple (Moller, et al, 1996).

La isoforma L-MAG es crítica para el SNC, mientras S-MAG lo es para el SNP.

Hay muchas glicoproteínas asociadas a la mielina que no han sido estudiadas aún, en adición a MAG, se halla la glicoproteína asociada a mielina y oligodendrocito (MOG)

**MOG.** Esta proteína de 26kDa y se encuentra en la superficie de la mielina, pudiendo intervenir en la transmisión de señales extracelulares al interior del oligodendrocito (Gardinier, et al, 1992).

### Proteínas de la mielina compacta del SNP:

PLP y MBP se hallan en menor porcentaje en el SNP, y su ausencia o anomalía no causa el mismo daño que en el SNC.

**P<sub>0</sub>** . Es una pequeña glicoproteína transmembranal de adhesión (30kDa). PLP y P<sub>0</sub> poseen diferentes secuencias y modificaciones transcripcionales, sin embargo ambas cumplen la misma función, la primera en el SNC, y la otra en el SNP (ver Fig. 1.6). Se observó que tanto en la mutante *jimpy*, como en la mutante *shiverer*, la mielina del SNP no estaba afectada, porque P<sub>0</sub> tiene la capacidad de estabilizar el intraperiodo y la línea densa principal de la mielina en el SNP. Estudios hechos en ratones con deficiencias en P<sub>0</sub> muestran una mielina hecha, pero es delgada y pobremente compactada (Giesel, 1992).

**P<sub>2</sub>** . Puede estar implicada en el ensamble lipídico de la mielina. Se ubica en la línea densa principal cumpliendo la misma función que MBP, pero en el SNP (Fig.1.6)

**Proteína de la mielina Periférica-22 (PMP-22).** Es un componente menor de la mielina compacta del SNP (Haney et al. 1996), juega un papel importante en el metabolismo de SC y compactación del SNP. Es una glicoproteína con una estructura tetrapan, similar a PLP, lo que sugiere un papel similar a ella pero en el SNP.

## Proteínas de la mielina no compacta del SNP:

**Glicoproteína de la membrana de células de Schwann (SAG).** Es una glicoproteína de 170kDa que posee el 5% de la proteína total de la mielina con función desconocida [Dieperink, et al, 1992].

**Conexinas.** Las conexinas son una familia de más de 20 proteínas comprende las uniones gap de los canales intercelulares iónicos (Evans y Martin, 2002). Estos canales conectan las células adyacentes y pueden ser permeables a iones y pequeñas moléculas. En las neuronas constituyen las sinapsis eléctricas y en células no excitables proveen mecanismos de transducción de señales. En las células de Schwann, estas conexinas funcionan como atajos para la difusión de moléculas a través de la hoja de mielina.

Las mutaciones genéticas en los genes que codifican la proteína Conexina-32 (Cx-32) causan una neuropatía desmielinizante llamada la enfermedad de Charcot-Marie (CMTX) (Bergoffen et al 1993).

Aunque en ambas, SC y oligodendrocitos, se expresa la proteína Cx-32 (aún cuando Cx-32 se pierde en los oligodendrocitos) la mielinización no es afectada en el SNC. Quizá la actividad de las conexinas en ambos tipos de células es diferente en terminos de requerimientos para la comunicación de las uniones gap o por la actividad del canal. Una posible explicación a que la pérdida de Cx-32 en Oc es compensado por la expresión adicional de conexinas (Cx-29 y Cx-47). Sin embargo en los animales que les faltan Cx-47 y Cx-32 desarrollan una profunda desmielinización en el SNC asociada a temblores, crisis compulsivas y la muerte a las 5 ó 6 semanas postnatal (Menichella, et al, 2003).

## II. Psicofisiología de la mielinización

---

La psicofisiología es la ciencia que estudia las bases neurobiológicas de la conducta (Thompson, 1986). Ella utiliza e integra varias disciplinas científicas como, la neurofisiología, la etología, la psicología cognitiva, la neuroquímica y la neuropsicología. La psicofisiología de la mielinización busca enlazar los procesos cognitivos con la mielinización, tanto en el desarrollo como en el daño, así como sus implicaciones en dichas relaciones. La neuropsicología, desde la escuela rusa, pasando por la norteamericana y la inglesa; ha sido la disciplina que más ha contribuido para lograr este objetivo, por lo que a estas escuelas se les dedicara un apartado debido a la importancia de sus contribuciones, para terminar este capítulo explicando el proceso neurobiológico de la mielinización.

### 2.1. Mielinización y cognición.

La mielinización es un proceso complejo pero ordenado que ocurre en secuencias topológicas y cronológicas predecibles (Yakovlev y Lecours, 1967). Mediante estudios histoquímicos y de resonancia magnética fue posible determinar la cronología de la mielinización. La mielinización del SNC empieza de 12 a 14 semanas de gestación en la medula espinal, y continúa dentro de la cuarta década de la vida. El período más significativo de la mielinización ocurre a la mitad de la gestación y a partir de entonces este proceso se lentifica (Nelson y Luciana, 2001).

Desde el punto topográfico, las reglas que sigue este proceso (Kinney, et al, 1994) son las siguientes:

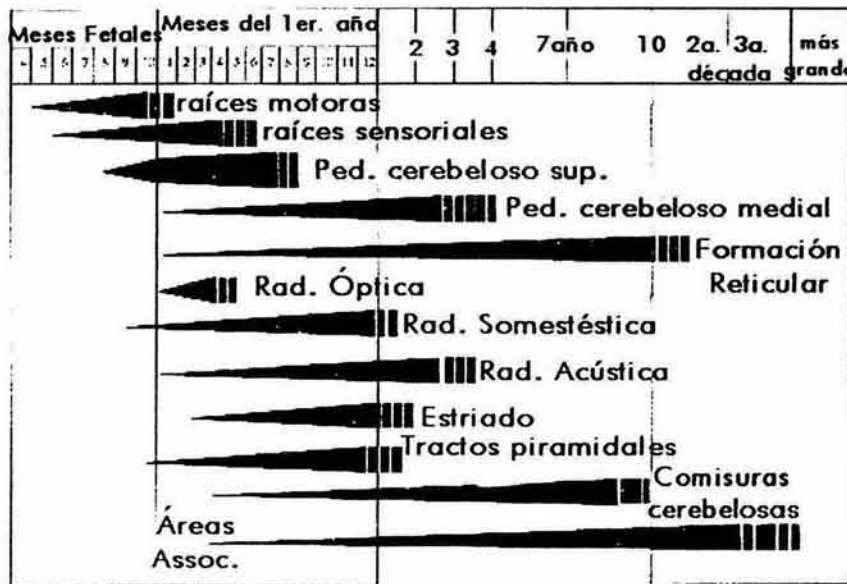
- 1) Las vías proximales se mielinizan más temprano y más rápido que las vías distales
- 2) Las vías sensoriales se mielinizan antes que las motoras
- 3) Las vías de proyección antes que las de asociación
- 4) Los sitios telecefálicos se mielinizan antes que los polos.
- 5) Los polos occipitales se mielinizan antes que los polos frontotemporales.
- 6) La mielinización progresa de caudal a cefálico, y de dorsal a ventral.

En cuanto se refiere a los ciclos de mielinización, también sigue un orden que se vincula con el desarrollo de la conducta. Un ciclo de mielinización se refiere a que varios sitios se mielinizan en diferentes tiempos, y el progreso de maduración sigue diferentes intervalos de tiempo. En la

figura 2.1 se muestra un esquema que muestra los ciclos mielínogénéticos en humanos (Yakovlev y Lecours, 1967).

Algunos han propuesto la hipótesis de que la mielinización es el último paso en la serie de eventos que prepara al sistema nervioso para su funcionamiento (Bjorklund y Hamishfeger, 1990; Lenneberg, 1967). Esta idea se ve reforzada por el proceso gradual de la mielinización con la adquisición gradual de las funciones de las vías mielinizadas; y en la comparación del proceso de mielinización en otras especies. Por ejemplo, los caballos, las vacas y las ovejas tienen una mayor cantidad de mielina en el SNC al momento del nacimiento y esto se relaciona con el hecho de que pueden desarrollar un nivel más elevado de actividad inmediatamente después de nacer, cosa que no sucede con los roedores. Las ratas comienzan a tener mielina aproximadamente 10-12 días después del nacimiento. A los 20 días de edad la rata acumula las mayores cantidades de mielina en el cerebro, aumentando su producción a una tasa de 3.5 mg por día. Posteriormente, esa cantidad tiende a disminuir progresivamente (Yagi, et al. 1993).

Aunque la mielinización precede a la habilidad funcional, esta función puede ocurrir sin mielinización, funciona a pesar de que la conducción es lenta. Yakolev y Lecours (1967) sostienen que la mielinización sigue un patrón de secuencias basados en una jerarquía de sistemas funcionales del SNC que va incrementándose en complejidad y que se correlaciona con una madurez de procesos cognitivos (Spreen, et al. 1995).



Gráfica 2.1. Cronología de los ciclos de mielinización. (Yakovlev y Lecours, 1967)



Siguiendo con la escuela soviética, hablaremos de las contribuciones hechas por el padre de la neuropsicología, Alexander R. Luria, y de su influencia en el desarrollo de modelos teóricos del funcionamiento del cerebro, y que a su vez complementan a la suya.

Influenciado por las ideas de Vygotsky, Pavlov y Anokhin; Luria establece el concepto de *sistema funcional*. Para Luria (1966, 1973), las funciones psíquicas superiores son el resultado de la interacción de áreas cerebrales altamente diferenciadas; las cuales agrupa en módulos funcionales, cada uno da un aporte a todo el sistema. Todos los sistemas funcionales deben implicar tres unidades básicas. Estas unidades básicas son: 1. Unidad de arousal (formación reticular), 2. Unidad de entrada sensorial (zona posterior de los hemisferios); y 3. Unidad de planeación/output (lóbulos frontales). Luria relaciona su modelo teórico al desarrollo ontogénico, en el que las relaciones entre las áreas corticales primarias, secundarias y terciarias cambia en el curso del desarrollo. Por ejemplo, el niño joven no puede trabajar con sus zonas secundarias hasta que, haya completado la integridad de sus zonas primarias. Solamente después del desarrollo de las zonas secundarias (gnósticas), se puede dar la creación de una síntesis cognitiva. (Tabla 2.1.)

Tabla 2.1. Teoría del desarrollo de sistemas funcionales.

ETAPA	SISTEMA FUNCIONAL		ÁREA CEREBRAL	EDAD
	Nombre	Función	(Fig. 1.5. mapa de Brodmann)	
1	UNIDAD DE AROUSAL	Regula el tono cerebral y el estado de alerta	Sistema reticular ascendente y tálamo	Nacimiento a 12 meses
2	ÁREAS PRIMARIAS SENSORIALES Y MOTORAS	Disposición topográfica con especificidad al estímulo	Área estriada (17), giro ant. transverso temporal (41), giro precentral (4), agranular frontal (6) y giro postcentral rostral(3)	Nacimiento a 12 meses
3	ÁREAS SECUNDARIAS /PROYECCIÓN	Obtención, procesamiento y almacenamiento de la información	Área paraestriada (18), periestriada (19), giro temporal superior (22), post. transverso temporal (42) y giro postcentral medio (1), giro postcentral caudal (2).	Nacimiento a 5 años
4	ÁREA TERCIARIA INTEGRACIÓN MODAL	Cruce de los sistemas de la información de los sistemas sensoriales	Lóbulos Parietales, área angular (39), supramarginal (40).	5 a 8 años
5	ÁREA TERCIARIA	Formación de programas y estrategias. Evaluación de sistemas	Lóbulos Prefrontales, granular frontal (9), frontal media (46).	12 a 24 años

Este sistema funcional es de gran utilidad en la clínica, porque la lesión en un área, explicaría la alteración de un grupo aparentemente heterogéneo de funciones, y al analizar las conductas del enfermo se encuentra que hay un factor común asociado al área del daño.

La teoría de Damasio (1996, 2000), nos lleva a un cambio en la concepción de como el cerebro procesa la información sensorial. Para este autor la mente no solo se produce en el cerebro, sino que el cuerpo tiene también un papel en el desarrollo de esta. El sistema nervioso no está en un estado pasivo recibiendo estímulos sensoriales y procesándolos, para dar una respuesta motora al estímulo. De acuerdo a Damasio, el procesamiento sensorial se da por la información de los sentidos y por la interacción del cuerpo con el objeto y las relaciones del cuerpo con el espacio. No solamente se procesan las características de los estímulos, sino también la emoción que produce el estímulo, y que estas emociones dejan marcas en el cuerpo; conduce la formación de memorias de dichas experiencias, tanto en el cuerpo como en el cerebro. Toda esta información se integra en las zonas de convergencia, que serían complementarias a la segunda unidad del modelo de Luria que vimos arriba.

De las zonas de convergencia, la información diverge para ser organizada y clasificada para formar conceptos, categorías y representaciones mentales. Y el lenguaje asignaría símbolos y palabras a estos conceptos y representaciones mentales. Por último, asigna un intermediario para acceder a la información de estos sistemas.

Además Basado en la teoría de Luria, se desarrolló "el sistema de certeza cognitiva Das y Naglieri" (1994), que está organizado dentro de cuatro secciones:

- **Planificación.** Es el conjunto de decisiones o estrategias que adopta un individuo y modifica para resolver un problema y lograr una meta. Ella conlleva la supervisión y evaluación de las acciones y estrategias usadas en dicho programa de acción.
- **Atención.** El arousal es un prerrequisito para el aprendizaje y la memorización. La atención puede ser sostenida por un periodo de tiempo y selectiva. La atención selectiva es aquella que selecciona los estímulos importantes e inhibe los irrelevantes.
- **El procesamiento simultáneo.** Está relacionado al área parietal-occipital y se refiere a las relaciones e integración de piezas discretas de información. El aspecto esencial del procesamiento simultáneo es que todos los elementos son inspeccionados.

- **Procesamiento sucesivo.** Esta relacionado al área fronto-temporal, y se refiere a la integración del estímulo en un orden seriado. Los elementos están ordenados linealmente, en una cadena de enlaces sucesivos siguiendo un orden serial.

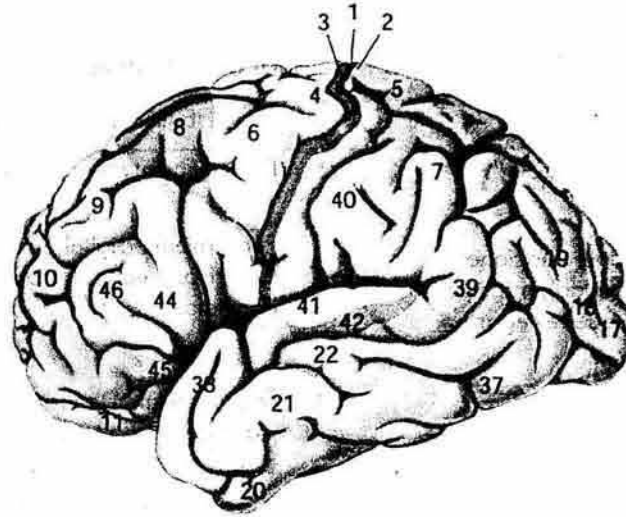


Fig. 2.1. Mapa de Brodmann (vista lateral)

### 2.1.1. Lateralización y desarrollo cognitivo

La asimetría hemisférica no puede estar firmemente establecida en el infante. La teoría Goldelberg-Costa (1981), proponen que el hemisferio izquierdo ejecuta mejor las tareas que están codificadas en programas secuenciales, mientras el derecho es mejor para tareas que no tienen un código. De acuerdo a esta teoría el niño desarrolla estrategias para hacer una tarea, de cualquier naturaleza y al dominarla la transfiere al izquierdo para que sea procesada en un código o programa. El lenguaje tiene ciertos rasgos determinados genéticamente, como el establecimiento de la dominancia hemisférica, generalmente ubicada en el hemisferio izquierdo. También el hecho que el hemisferio izquierdo se desarrolle el lenguaje le da ciertas habilidades relacionadas a este. Por lo que concierne al desarrollo, antes que un niño aprenda un lenguaje necesita el desarrollo de las habilidades de abstracción y creativas del derecho, que le permitirán usar un grupo de signos para asignar nombres a sus representaciones mentales, y cuando el izquierdo haya desarrollado el lenguaje, este a su vez potencializará el nivel de abstracción del hemisferio derecho (Ostrosky-Solis, y Ardila, 1986).

Podemos concluir que el desarrollo del hemisferio derecho desarrolla capacidades que necesitara el izquierdo para poder desarrollar las propias, y el izquierdo potenciara al derecho y estableciéndose la asimetría hemisférica, ambos hemisferios estarán en un continuo intercambio, que facilitara cierto tipo de tareas.

Tabla 2.2. Organización funcional de los hemisferios

HEMISFERIO DERECHO	HEMISFERIO IZQUIERDO
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Procesamiento en paralelo y simultáneo.</li> <li>▪ Pensamiento Analógico. Hace comparaciones, combinaciones libres (base de la creatividad), matiza, realiza abstracciones y puede llegar a imprecisiones.</li> <li>▪ Razonamiento Inductivo. De lo particular a lo general</li> <li>▪ Holístico o gestáltico.</li> <li>▪ Construcción espacial</li> <li>▪ Representaciones geométricas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Procesamiento analítico y secuencial.</li> <li>▪ Pensamiento Digital. Objetivo, preciso, lineal, sistémico y concreto.</li> <li>▪ Razonamiento Deductivo. De lo general a lo particular</li> <li>▪ Percibe los detalles.</li> <li>▪ Procesamiento lingüístico</li> <li>▪ Representaciones numéricas.</li> </ul>

Otro factor que influye en la asimetría hemisférica, es el dimorfismo sexual, donde las hormonas sexuales determinan el desarrollo de ciertas habilidades cognitivas de acuerdo al rol social establecido en la evolución humana (Kimura, 2002). En la actualidad, este dimorfismo sexual, que daba asimetría hemisférica relacionada al género, podría estar cambiando poco a poco, porque los roles sociales entre los géneros han cambiado.

### 2.1.2. Mielina e Inteligencia.

Estudiar la inteligencia resulta difícil, porque no es un constructo fácil de definir, ni de entender. Las bases anatómicas y fisiológicas de la inteligencia resultan pobres si se comparan a lado de los conocimientos adquiridos por los psicólogos. Quizá la clave para la explicación biológica de la inteligencia se halla en el modo en que fluye la información en el cerebro. Haier (1988) propone la "teoría del rendimiento neural", esta dice que los sujetos más inteligentes consumen menos energía, activan menos neuronas, presumiblemente solo las necesarias para procesar la tarea requerida. Y los menos inteligentes activan neuronas de mas, que son innecesaria y

pueden constituir un obstáculo. Haier en su teoría se enfoca en la poda neural, mientras Miller (1994) se centra en el grado de aislamiento de los axones del cerebro. La inteligencia depende del grado de mielinización. Aquellos axones mielinizados de aquellos que no lo están, son más eficientes en la conducción del impulso nervioso, con lo que la señal se propagara con mayor velocidad y con menos interferencias.

Si se confirmara la hipótesis de la mielinización, sería otra de las razones para promover la lactancia natural, ya que la leche materna parece contener los ácidos grasos necesarios para la formación de la mielina (Neubauer, AC, 2003).

Podemos concluir que el fenómeno de la inteligencia no puede reducirse solo a unas pocas causas, por lo que resulta necesario seguir haciendo estudios donde se complementen los datos biológicos.

## 2.2. Desarrollo Neuropsicológico

El desarrollo neuropsicológico se enfoca en la interfase de cuatro campos del conocimiento, como en los desordenes relacionados a etapas del desarrollo (<http://sun.science.wayne.edu>).

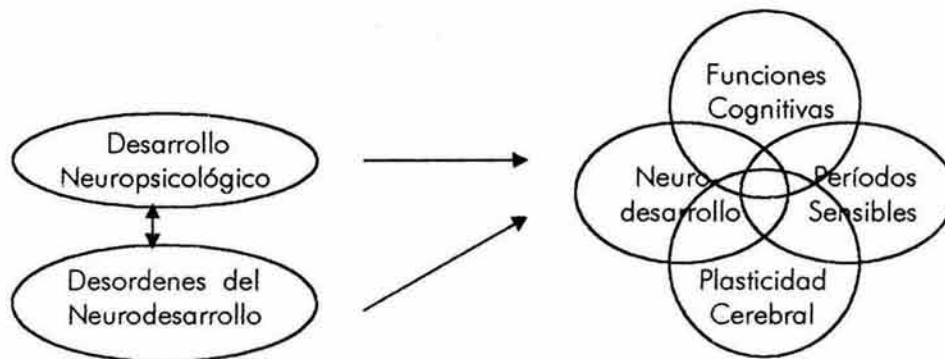


Diagrama 2.1.

Dentro de esta interfase examinaremos cada campo rescatando los puntos que pudieran ser estratégicos para posibles intervenciones en el campo de la regeneración del SNC. Referente a funciones cognitivas ya se revisó en la sección anterior (mielinización y cognición). A continuación en una tabla, se resumirá los principios del neurodesarrollo del aprendizaje, y en la sección 2.5. y 2.6., serán analizados.

Tabla 2.3. Principios del Neurodesarrollo en el aprendizaje (Zigmond, 1999)

<p>Principios Básicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El aprendizaje en el neurodesarrollo puede causar cambios a gran escala en la anatomía y la respuesta funcional de las neuronas.</li> <li>▪ Solamente un rango limitado de estímulos son permitidos para operar con influencia instructiva, para una vía en particular.</li> <li>▪ La experiencia conduce a cambios como, remodelamiento, nuevas sinapsis y eficacia sináptica.</li> <li>▪ El remodelamiento neuronal y el establecimiento de nuevas sinapsis, pueden ser guiados por los mismos mecanismos que controlan la sinaptogénesis durante la ontogenia.</li> </ul>
<p>Selección Neuronal</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La actividad de los impulsos da forma y fortalece los modelos de conectividad.</li> <li>▪ De un rango de posibles modelos de conectividad, se selecciona aquel que sea apropiado a la experiencia personal.</li> <li>▪ Entran en apoptosis aquellas neuronas que no son útiles a las demandas del medio del individuo.</li> </ul>
<p>Expectante-Experiencia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Para algunas vías la experiencia no es crítica</li> <li>▪ Esta determinada genéticamente, y la experiencia solo la ajusta y afina</li> </ul>
<p>Dependiente-Experiencia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Para algunas vías la influencia de la experiencia es esencial</li> <li>▪ El programa genético es menos específico y persistente</li> </ul>
<p>Períodos Críticos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Si una vía pasa por un período crítico, depende de la especie</li> <li>▪ El período crítico se cierra una vez que el animal ha recibido la experiencia adecuada.</li> <li>▪ La experiencia sensorial anormal puede cerrar el período crítico, resultando en un modelo anormal de conectividad y no puede ser revertido.</li> <li>▪ El aislamiento prolonga los períodos críticos</li> <li>▪ Los períodos críticos no pueden ser abiertos, hasta que la vía se haya desarrollado aun punto que pueda soportar la plasticidad.</li> </ul>

### 2.3. Desarrollo del córtex cerebral

Las habilidades intelectuales complejas se piensa que se hallan en el córtex cerebral, y a menudo se piensa que su maduración permite avances específicos en las habilidades del infante (de Haan y Jonson, 2003).

El desarrollo del córtex se puede dividir en cuatro etapas, que son las siguientes:

- **Neurogénesis.** Es la proliferación celular de los glioblastos y neuroblastos siguiendo un ciclo mitótico. Después de ello, habrá una agregación celular en capas llamada laminación. Hay un pequeño número de neuronas que pueden continuar su desarrollo en el córtex del adulto (Shors, 2001).
- **Migración.** En esta etapa se determina el destino final de las neuronas ayudadas por la glia radial. Se le puede considerar una etapa sensible del desarrollo porque errores en la migración puede llevar a desarrollar trastornos como la lisocenfalia con retraso mental, la dislexia, otra posible candidata es la epilepsia. Se piensa que puede ocurrir por anomalías de la migración neuronal, la cual ocurre en el 3er semestre de gestación.
- **Citoarquitectura.** Esta se puede subdividir en tres subetapas:
  - **Sobreproducción neuronal y muerte celular programada (PCD).** Hay una basta producción neuronal que entra en un proceso de competencia por las células blanco y factores tróficos. Es posible que la experiencia estimule la producción de más neuronas, o posiblemente retarde la pérdida normal programada de neuronas durante el desarrollo.
  - **Arborización dendrítica.** Es una propiedad del sistema sensible a la experiencia. El modelo de arborización de las dendritas es muy importante porque afecta la cantidad y cualidad de las señales que reciben las neuronas.
  - **Sinaptogénesis.** También hay una sobreproducción venida con una poda sináptica (pérdida selectiva). El pico de densidad de la sinaptogénesis ocurre en diferentes edades, en diferentes áreas corticales. Es una característica que continua a través de la vida, como un mecanismo de modulación a la respuesta de los cambios del medio ambiente. Se cree que este periodo tiene un papel importante en realzar la plasticidad o la sensibilidad a la experiencia (Bourgeois, et al. 2000).

- **Mielinización.** No todas las áreas del cerebro son mielinizadas al mismo tiempo, ni a la misma velocidad, siguiendo ciclos de mielinización cronológicos (ver grafica 2.1.) y un gradualismo en la complejidad de jerarquías de los diferentes sistemas funcionales. En esta etapa ocurre el desarrollo de la glia (secc. 2.6.).

## 2.4. Plasticidad Neural.

Las definiciones hechas respecto al concepto de plasticidad neural (también llamada cerebral) se han prestado a ser limitadas, algunos médicos la reducen al proceso adaptativo del SN ante el daño, mientras que algunos neurobiólogos es un proceso en que intervienen neuronas y sinapsis, descartando a los astrocitos en el procesamiento de la información, y viendo su interacción con las neuronas como suministradores de factores tróficos. En este campo también encontraremos términos como plasticidad sináptica, plasticidad axónica, etc., las cuales son los mecanismos biológicos que permiten que se de la plasticidad neural, y los cuales solo denotan diferentes niveles de organización de un mismo concepto. Por lo que surge la necesidad de una definición de plasticidad menos reduccionista y más explicativa del fenómeno en su globalidad. La plasticidad neural puede definirse de la siguiente manera:

*“La plasticidad neural son los cambios en el número, tipo y función de las conexiones del sistema nervioso, en la morfología y función de la glia, y en las interacciones neurona- glia, como respuesta a una adaptación a condiciones ambientales y fisiológicas cambiantes. Estos cambios subyacen bajo el aprendizaje, la memoria y la reparación de las lesiones”*

*Manuel Nieto Sampedro, 2003.*

La plasticidad neural, es una propiedad dinámica y fundamental del SN, que subyace al funcionamiento neural y cognitivo. La plasticidad cerebral posee mecanismos que permiten que la experiencia conduzca a cambios a nivel de remodelamiento, nuevas sinapsis y eficacia sináptica; grosso modo, es un proceso adaptativo que da forma y que esculpe la organización neural y conductual. Esta adaptación puede ser funcional o no serlo, es decir no necesariamente será siempre funcional, puede haber conexiones aberrantes o erróneas (Brailowsky, et al. 1992).



La plasticidad neural puede dividirse en dos grupos:

- **Plasticidad Sináptica**, concierne a los procesos de aprendizaje y memoria. La LTP, y la formación de espinas dendríticas, como la sinapsis reactiva, son mecanismos biológicos relacionados a este grupo.
- **Regeneración Neural**, es la capacidad del SN para adaptarse y compensar los efectos de una lesión. Después de una lesión hay una reorganización compensatoria del sistema.

Los mecanismos biológicos de la plasticidad cerebral básicamente participan en la formación de sinapsis (nuevas sinapsis o su renovación), al cual llamamos *sinaptogénesis reactiva*.

La sinaptogénesis reactiva (Nieto-Sampedro, 2003) básicamente sigue los siguientes pasos:

1. Desconexión o regresión de la sinapsis
2. Iniciación y crecimiento de nuevas terminales. Intervención de factores tróficos, tropicos y proteínas del citoesqueleto.
3. Formación de nuevos contactos
4. Maduración de las nuevas sinapsis (Aparición de vesículas de densidad pre y postsinapticas).

En la sinaptogénesis reactiva también participan mecanismos que van a favorecer la atracción de los brotes axonales como son los siguientes:

- **Supersensibilidad de denervación.** Los receptores postsinaptica se vuelven más sensibles al efecto de la desconexión, lo que resulta en aumento de receptores. También los receptores pueden moverse a través de la membrana y acumularse en un sitio ante la presencia de un axon sin conexión y de este modo atraerlo a ellos.
- **Difusión no sináptica de neurotransmisores.** Este mecanismo es observado en pacientes con infarto cerebral; en la ruptura de las vías, queda neurotransmisor en el espacio extracelular y las neuronas, como los pies de los astrocitos cercanos al lugar de la lesión orientaran sus receptores para recapturar el neurotransmisor, y lo procesaran.

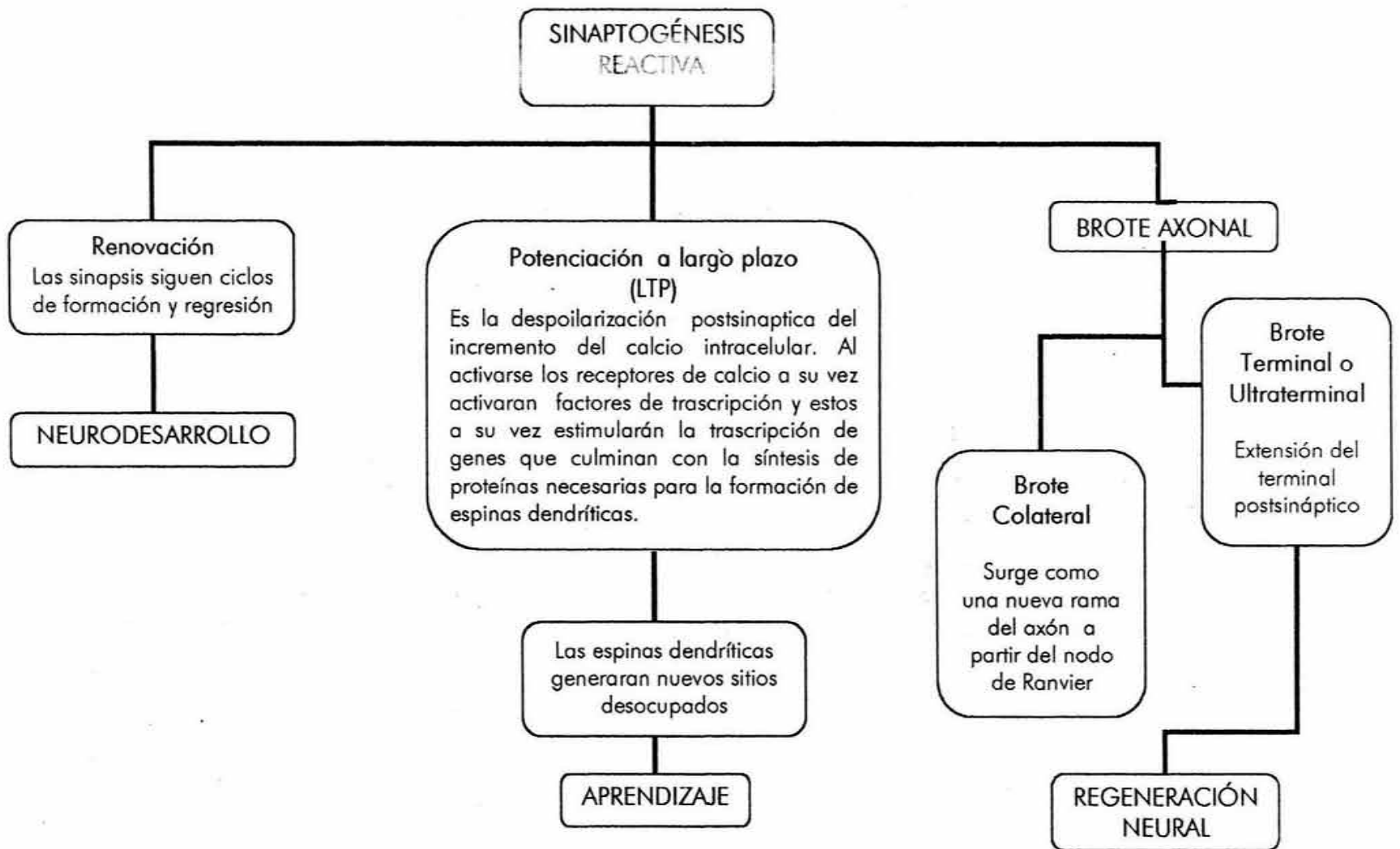


Diagrama 2.2.

Tabla 2.4. Modelos de recuperación

<p>FUNCIÓN VICARIA Y EQUIPOTENCIALIDAD</p>	<p>La equipotencialidad se refiere a que todas las áreas tienen las mismas capacidades, solo que cada una se le programa una tarea específica a realizar. Cuando el área A deja de funcionar, el área B puede tomar su lugar. La interrogante que surge es, quien hace la tarea de B, o si B al hacer la tarea de A, pierde cierto nivel de habilidad para hacer la tarea que le corresponde (Brailovsky, 1992)</p>
<p>SUBSTITUCION O REORGANIZACIÓN DE LAS FUNCIONES PSICOLÓGICAS</p>	<p>Cuando la ruta usual esta bloqueada por la ausencia de una estrategia apropiada o por un daño en la estructura que lleve a la perdida de una función cerebral. Luria (1963) observo que ciertas funciones realizadas normalmente por una región cerebral podían ser transferidas a nuevas áreas, cuando la rehabilitación tiene éxito.</p>
<p>DIASQUISIS DE MONAKOW (1895)</p>	<p>Son cambios en los patrones de conectividad, que pueden llevar a una afectación funcional distal, o bien a una recuperación funcional distal. Es reversible, debido a los efectos de desconexión en fase aguda, pero puede evolucionar a una degeneración estructural o a una regeneración estructural.</p> <p>En estudios con monos jóvenes, a los cuales se les ha removido las áreas frontales, no presentan déficit hasta que los monos son adultos. La conducta no era necesaria cuando era joven el mono, sino fue requerida en su adultez.</p>
<p>DESENMASCARAMIENTO</p>	<p>Las redes neuronas que tienen inhibidas ciertos aprendizajes, se habrán perdido y reaparecerán.</p>
<p>COMPENSACION CONDUCTUAL</p>	<p>Al perder ciertos sentidos o procesos cognitivos, pueden potenciarse otros sistemas que no fueron dañados y que le ayuden al individuo a desarrollar nuevas habilidades que le permitan llegar al mismo objetivo.</p>

Otra limitación a estas definiciones de plasticidad cerebral, es que se reserva este privilegio a los jóvenes, donde la plasticidad cerebral solo se da en el desarrollo. Donde supuestamente los cerebros jóvenes son más capaces de una recuperación funcional (regeneración neural), y que esta capacidad va disminuyendo con los cerebros adultos (Kennard, 1938). Estudios pediátricos apoyan esta afirmación, donde hay un amplio campo de datos que documentan que el déficit cognitivo y conductual es más limitado en niños que en adultos (Stiles, 2000). El peligro de este tipo de afirmaciones es perder un punto de vista crítico ante el fenómeno, y se vea al niño menos vulnerable a los efectos del daño, cuando puede ser lo contrario (por Ej., leucodistrofias tempranas vs leucodistrofias tardías).

La organización estructural del sistema nervioso progresa siguiendo un programa biológico establecido mientras los sistemas funcionales se consolidan de forma gradual siguiendo estadios del desarrollo cognitivo. Durante la madurez, o en su progreso, estos sistemas se estabilizan y se optimizan a través de redes neurales y cognitivas (Cruz, 2003). Debemos recordar que el infante esta en un proceso de desarrollo y que una lesión es una interrupción a este proceso, mientras que en el adulto los sistemas funcionales están consolidados, ello es una ventaja ante el niño; solo que el adulto ante el niño posee desventajas en la acumulación de radicales libres que puedan obstaculizar el proceso de reparación. Otra desventaja que tiene el adulto ante el infante es que los niveles de conciencia son muy diferentes, y el adulto tiene más responsabilidades y por ende más estrés negativo que un niño. Aunque esto puede ser relativo porque hay niños que trabajan en la calle y adultos con cierta insensibilidad a la ansiedad.

Además, con los recientes descubrimientos en células madre, se ha observado que una lesión en la infancia se reestablece gracias a la reserva de células madre que se alojan en la zona ventricular, si este infante sufre un daño en la adultez, quizá ya no posea esta reserva para confrontar de nuevo este tipo de problema (Stiles, 2000).

La estabilidad o consolidación del adulto reduce pero no elimina la capacidad del sistema a adaptarse. Como podemos pensar que la recuperación de la lesión es mas probable en un niño que en un adulto, cuando el niño todavía no ha adquirido la función, o bien todavía no la requiere hasta que al pasar de los años, el medio la demande y es cuando va a ser notoria (diasquiasis de Monakow, tabla 2.4.).

Una conclusión importante al tema es que ambos, tienen mecanismos de plasticidad neural ni uno, ni otro son mejores que el otro, solamente se tratan de mecanismos con diferencias específicas para cada caso, y el entendimiento de ellos ayudaría más, en vez de estar poniendo límites a las posibilidades de los adultos, y sobreestimando a los jóvenes.

## 2.5. Paradigmas Neuropsicológicos.

- Lo que no se usa se atrofia

Un problema en neuropsicología es poder diferenciar entre un cerebro dañado, o un cerebro que careció de la estimulación ambiental correcta durante su desarrollo. O más grave aún, si el aislamiento conduce a la pérdida de la función, y por ende a un daño en dicha área.

Es un cerebro dañado, o es un individuo con niveles altos en otra área a la cual si tuvo estimulación como puede ser el funcionamiento aritmético y posee un nivel bajo de funcionamiento verbal. Esta diferencia en el desarrollo puede llevar a la relativa pérdida de la función, por tanto de un modulo cerebral, es este caso también un cerebro dañado (<http://sun.science.wayne.edu/~dwhitman/develop.htm>).

- Hay ventanas críticas para el aprendizaje durante el neurodesarrollo.

El concepto de períodos críticos tuvo su origen en la embriología experimental. En donde se observó que la administración de compuestos inorgánicos en determinadas etapas del desarrollo, producían malformaciones (Stockard, 1921). En este tiempo se definió a los periodos críticos, como etapas de sensibilidad máxima a estímulos exógenos, en especial de origen químico. A nivel celular hay cierta evidencia que apoya este principio; esto fue observado en estudios con ranas. El experimento consistió en que durante las tempranas etapas del desarrollo del nervio óptico, este fue dañado y el ojo fue invertido, pero el nervio se regeneró y se desarrollo normalmente. Pero, en la etapa larval 31 en adelante, la inversión del ojo causo que la rana tuviera una visión invertida permanentemente. Sperry (1963) atribuyó a este proceso del desarrollo a la quimioespecificidad adquirida por cada célula ganglional retinal. Esta quimioespecificidad se refiere a los conceptos actuales de guía axonal que se da durante el neurodesarrollo.

En otros estudios como el establecimiento de improntas en las aves (Lorenz) y los lazos afiliativos en perros (Scott) se observó un periodo crítico para poder ser establecido. Y así los períodos

críticos se ampliaron a aspectos psicológicos y conductuales, lo cual se prestó a confusión y debate.

El caso de Genie, puede refutar la idea de un periodo crítico para la adquisición del lenguaje. Ella estuvo aislada, encerrada en un closet sin ruido ni radio y poco contacto humano hasta la edad de 13.9 años. A los 16 años ella adquirió el lenguaje y su edad mental era de 5 años. Sin embargo ella presentó dominancia hemisférica derecha para estímulos verbales como no-verbales, lo que puede surgir es que se debe a la falta de uso del hemisferio izquierdo.

Que si un periodo crítico se cerró y esta es la explicación del porque en algunos individuos se les dificulta la adquisición de ciertas habilidades, puede ser errónea si no se toman en cuenta las siguientes variables que influyen en dicho proceso:

1. El estrés crónico conlleva atrofia hipocampal (Cap.III), o problemas psicoemocionales, o socioeconómicos, que lleven a tener problemas atencionales.
2. Malos hábitos de estudio y malas estrategias de aprendizajes del sujeto.
3. Malos maestros y malas estructuras jerárquicas de los niveles del aprendizaje, establecidos por el programa escolar.

Una de las conclusiones importantes al tema sería:

- Los aprendizajes que no dependen de la experiencia y que están determinados genéticamente tendrán periodos críticos, porque quizá también genéticamente exista un reloj biológico para dichos aprendizajes, como sería el caso de las improntas observadas en aves y los lazos afiliativos en los perros.
- Los aprendizajes que son dependientes a la experiencia, no poseen periodos críticos sino mas bien su limitación estaría en el potencial plástico del SN de cada individuo.

Otro dilema que no queda del todo claro, en relación a los estadios del desarrollo; es el propuesto por Vygotsky y Piaget. Para Vygotsky el aprendizaje vaia al progreso del desarrollo, mientras que para Piaget el progreso del desarrollo permite el aprendizaje de dicho estadio. Este dilema se ira resolviendo a medida que se conozca más sobre la neurogénesis de las células madre y su relación con el aprendizaje. Pero también, como sucedió con el dilema planteado

sobre si la conducta era determinada genéticamente o aprendida, se podría llegar a la misma conclusión que es una mezcla de ambas situaciones. Si una rama de la investigación se dirigiera en saber como y bajo que condiciones puede ser modificado el cerebro, potenciando sus mecanismos biológicos; esto llevaría a grandes avances tanto en la Neurodidáctica (Friedrich y Preiss, 2003), como en la Neuropsicología.

## 2.6. Neurobiología de la Mielinización.

La mielinización sigue una secuencia ordenada de pasos con requerimientos específicos (Baumann y Pham-Dinh, 2001) se muestra a continuación:

- ✓ La migración de glia mielinizante hacia los axones que serán mielinizados. Durante este proceso las células gliales diferencian entre axones y dendritas.
- ✓ La adhesión del proceso membranal al axon. La membrana plasmática de la glia mielinizante establece el contacto con el axon mediante la proteína MAG, y a su vez MAG se enlaza a un gangliósido de la glia.
- ✓ El proceso de elongación y compactación de la hoja de mielina. Una vez establecido el contacto de adhesión la glia mielinizante envolverá al axon en forma espiral, dicho proceso debe contener información programada de cuantas "vueltas" establecer alrededor del axon, además en el axon se reorganizan los canales de  $\text{Na}^+$  los cuales se agrupan en un espacio que no será mielinizado (nodos de Ranvier). Finalmente, la compactación ocurre debido a las proteínas de la mielina, en el SNC la PLP y MBP, y en el SNP  $\text{P}_0$  y  $\text{P}_2$ . (Fig.1.7)

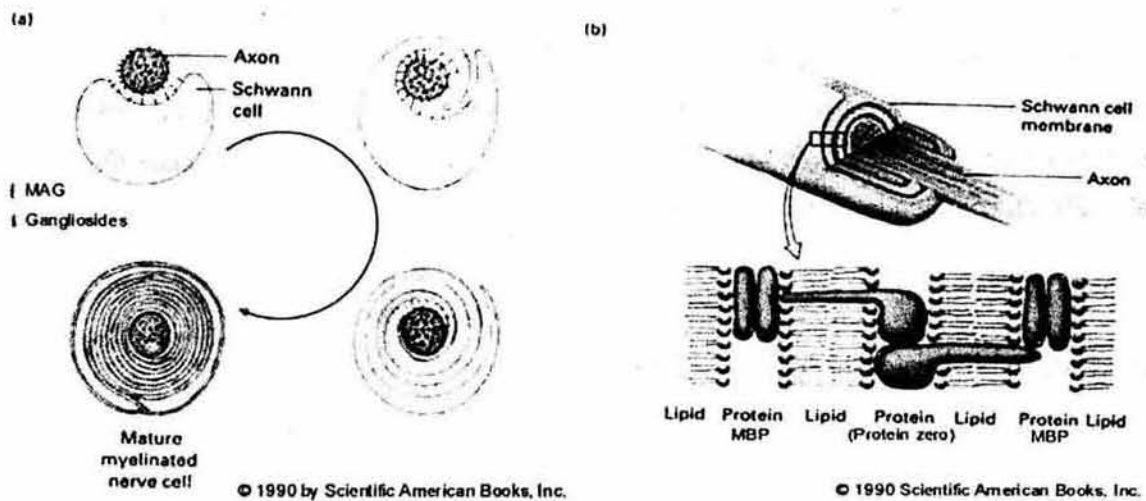


Fig. 2.2. Mielinización en el SNP. (a) Elongación (izquierda). (b) Compactación (derecha).

### 2.6.1. Desarrollo de la glia mielinizante

La glia mielinizante corresponde a un grupo de células con la capacidad de mielinizar a los axones. Este desarrollo se caracteriza por la maduración de un precursor a través de la expresión de diferentes proteínas el cual tiene su origen en las células madre neurales, las cuales a su vez se derivan de células totipotenciales provenientes de la blástula de un embrión en desarrollo (Gage, 2003).

#### Oligodendrocitos mielinizantes

Los Oligodendrocitos (Oc) mielinizantes inician su diferenciación a partir de una célula madre neural que da origen a un precursor glial de Oc, este precursor sale del ciclo celular. Los Oc progenitores expresan receptores de integrina (Milner R, et al, 1996), que pueden mediar interacciones específicas con componentes de la matriz extracelular, tales como trombospondina-1, el cual también está involucrado en la regulación de la migración (Sarlieve, et al.1983). Ellos proliferan in vitro, en respuesta a factores tróficos tales como, el factor de crecimiento de fibroblasto (FGF) y PDGF (Gard y Pfeiffer, 1993). Después ellos migran a lo largo de los tractos nerviosos y se transforman en preoligodendrocitos. El contacto con MOG se correlaciona con el proceso de maduración de los oligodendrocitos (Solly, et al, 1996), además se ha observado que



hay cambios morfológicos en los Oc, ellos pierden procesos, y los procesos que pierden son aquellos que no están en contacto con los axones.

A diferencia de los oligodendrocitos no mielinizantes, los mielinizantes expresan MOG. Esto nos puede hablar de la necesidad del sistema de prever al apartar glia no mielinizante con la posibilidad de poder volverse mielinizante al ser estimuladas por nuevos axones que expresen MOG, tal vez su papel sea para apoyar procesos de plasticidad, pero en realidad no se conoce la función de los Oc no mielinizantes.

Dentro de las posibilidades del sistema para repararse ante una lesión, se ha hipotetizado que cuando el desarrollo ha sido completado, la vía Notch puede ayudar a mantener algunas células madre y células precursoras en el adulto para prevenirse ante el daño y repararse (Artavanis-Tsakonas, et al, 1995)

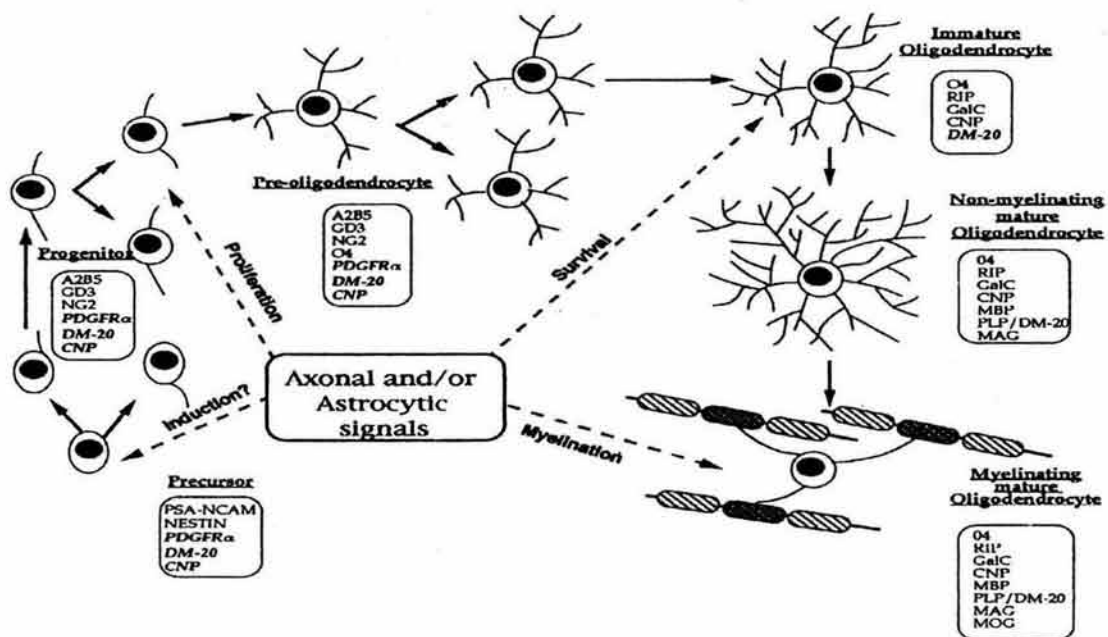


Fig. 2.3. Etapas del desarrollo de Oligodendrocitos. (Baumann, N. y Pham-Dinh, D., 2001)

## Células de Schwann mielinizantes

En su desarrollo pasan por tres principales puntos de transición. Primero, pasan de ser células de la cresta neural se transforman en células precursoras, de precursoras a SC inmaduras, y finalmente la formación de dos tipos de SC, SC mielinizantes y SC no mielinizantes (Fig.2.4.). Una característica interesante de las SC es su independencia respecto a las señales de supervivencia axonal, ya que poseen mecanismos de supervivencia autocrina (Mirsky y Jesen, 1999). Si la SC pierde contacto con axones, hay cambios radicales en su morfología y en su expresión genética, lo cual conduce a una regresión individual del desarrollo de la SC y, además, al rompimiento de la mielina (Fawcett, JW. y Keynes, RJ., 1990). Sin embargo, gracias a sus mecanismos autocrinos, la SC sobrevive en la ausencia de contacto axonal, lo cual explica otra de las razones que permiten la regeneración y reparación del SNP.

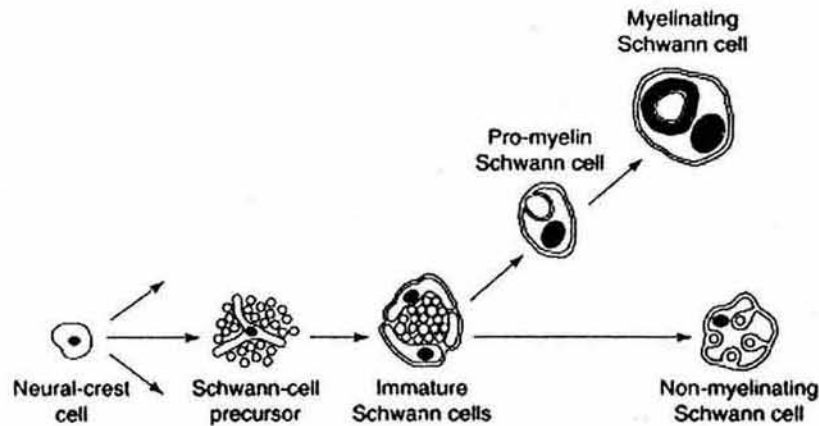


Fig.2.4. Pasos del desarrollo de las células de Schwann (Mirsky y Jesen, 1999)

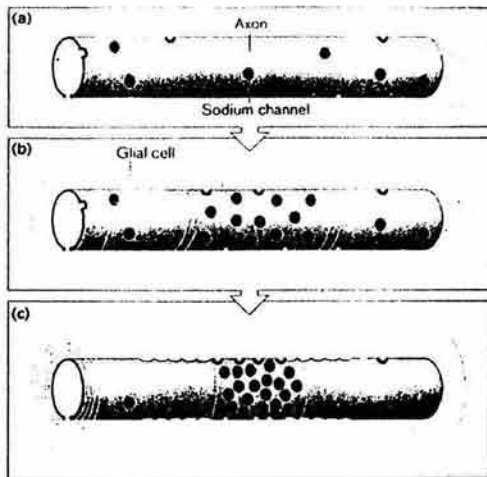
Las SC participan en la regulación de la estructura axonal y la fosforilación de los neurofilamentos (que regulan el ciclo de fosfatasa cinasa), como en el control de la formación del perineuro. Así vemos que en el mutante *temblor*, sus axones han reducido de diámetro, incrementado la densidad de neurofilamentos y reducido la fosforilación de los neurofilamentos (DeWaegh, et al, 1992).

Y en los axones normales se ha observado que en los neurofilamentos que subyacen en los nodos están marcadamente menos fosforilados, que sus vecinos que yacen en el internodo.

Reciente evidencia obtenida señala que las SC secretan un factor trófico apodado "erizo sónico", descubierto en los insectos y en SC ayuda al tejido conectivo a organizar el perineuro (Parmantier, et al, 1999).

### El Nodo de Ranvier

Otro evento que es regulado por la glia mielinizante, es el desarrollo del nodo de Ranvier (Kaplan,1997).



Los canales de  $\text{Na}^+$  están dispersos sobre la membrana del axón. El contacto de la glia mielinizante con el axon desencadena una señalización que cambia la distribución de los canales sobre la membrana axonal, provocando que estos se acerquen y agrupen en una zona, formando lo que se conoce como nodos de Ranvier (ver Fig.2.5.)

Fig.2.5. Formación del nodo de Ranvier (Baumann, N. y Pham-Dinh, D., 2001)

### III. Desmielinización e hipomielinización

#### 3.1. Definiciones

Durante el estudio de las enfermedades en donde se encuentra implicada la pérdida de la mielina, hay términos que se prestan a confusión (Siegel, 1998). Por lo que las siguientes definiciones nos ayudaran a entender con precisión cuando se hable del tema.

Desmielinización es la pérdida de la mielina que fue normalmente formada.

Dismielinización o hipomielinización es un desorden de la mielinogénesis, es decir, el individuo tiene desde su nacimiento una mielina que fue inicialmente mal formada, durante su desarrollo embrionario.

Desmielinización secundaria. La integridad de la mielina va a depender de su contacto continuo con un axón viable. Cualquier enfermedad que dañe a la neurona, resulta en degeneración axonal y ello produce el rompimiento de la mielina. El modelo típico de la degeneración secundaria, es la *degeneración Walleriana*.

Degeneración Walleriana. Es la degradación de un fragmento de un axon que ha perdido su contacto neuronal después de una axotomía, donde aquellas neuronas que poseen contactos con esta neurona sufren degeneración transneuronal retrógrada c

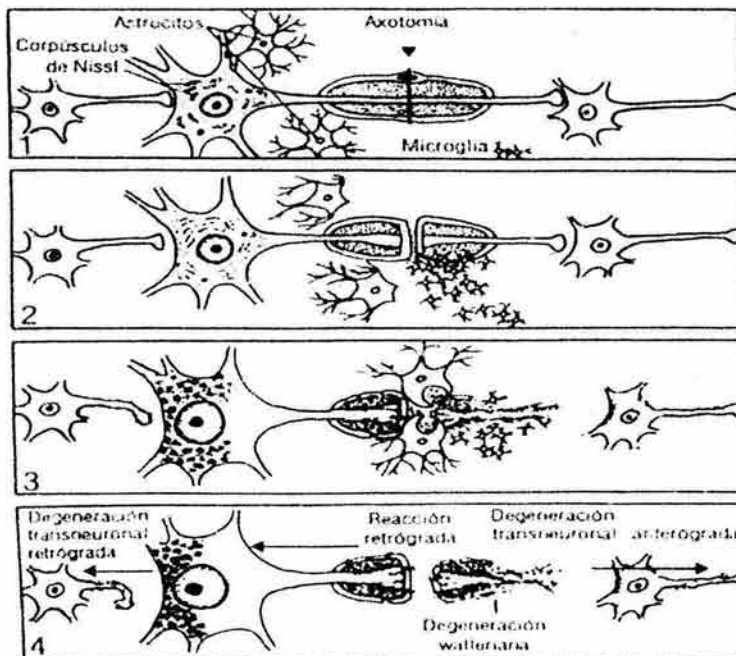


Fig. 3.1. Cambios observados después de la axotomía. 1. Cercanía de la glia al sitio de la lesión. 2. Alteraciones de los corpúsculos de Nissl, gliosis y la fagocitosis realizada por la microglia. Las neuronas de cada lado respectivamente inician su separación de la neurona dañada. 3. El soma de la neurona dañada va hinchándose, la sustancia de Nissl forma agregados y se desplaza al sitio opuesto de la lesión. 4. Si las neuronas que se separaron no forman conexiones con otras neuronas sufrirán degeneración (Brailovsky, 1992).

### 3.2. Causas de pérdida o falta de producción de mielina

Las enfermedades provocadas por la falta o un defecto de la mielina pueden tener numerosas causas, las cuales se pueden clasificar en seis grandes categorías que se mencionan a continuación.

- ◆ **Infecciones.** Todas las infecciones del sistema nervioso, tanto bacterianas como virales o por priones, provocan una destrucción de neuronas y la pérdida de la mielina que envuelve sus axones (Solomony Williams, 2003). La gravedad, el curso agudo o crónico de la enfermedad y la aplicación oportuna o no de un tratamiento efectivo serán los principales factores que van a influir sobre la cantidad de mielina perdida y sobre la posibilidad de que las lesiones se recuperen. Algunas infecciones bacterianas como las causadas por el *Mycobacterium tuberculosis* son insidiosas, mientras otras como las causadas por los meningococos o por el *Haemophilus influenzae* son de instalación violenta. El tratamiento oportuno es de suma importancia. El pronóstico depende de la cantidad de mielina que se pierde y del área del cerebro que resulte más dañada. Las personas pueden quedar aparentemente sanas, solamente ciegas o completamente espásticas y sin posibilidades de una vida normal. Las infecciones virales provocan lesiones más leves, conocidas casi todas con el término de encefalitis (del río Nilo, equina, etc.), con síntomas que tienen un pronóstico menos desfavorable.
- ◆ **De origen genético.** Las leucodistrofías son un grupo de enfermedades de origen genético que afectan a la mielina, debido a errores en la información genética que han heredado de sus padres. Ellas están asociadas con desordenes lisosomales o peroxisomales en los que un lípido u otra sustancia se acumula debido a una deficiencia metabólica (tabla 3.1.). En otros casos las enfermedades de la mielina se presentan a causa de mutaciones en los genes que codifican para las proteínas de la mielina (tabla 3.2.).
- ◆ **Autoinmunidad.** Es una respuesta del sistema inmune que, en lugar de estar dirigida contra los antígenos extraños que han penetrado al cuerpo, resulta dirigida específicamente contra los antígenos propios que forman parte del cuerpo de

cualquier individuo. Como toda respuesta del sistema inmune, la autoinmunidad puede ser predominantemente humoral (o de anticuerpos) o celular (de linfocitos citotóxicos). En el primer caso, las inmunoglobulinas solubles se unen a los antígenos que son reconocidos como extraños a pesar de ser propios. En el segundo caso, los linfocitos citotóxicos atacan y destruyen las células propias, como es el caso de la destrucción de las proteínas de la mielina en el caso de los pacientes con esclerosis múltiple (Chen, et al. 2001) (tabla 3.3.). La autoinmunidad puede estar dirigida contra antígenos propios que se encuentran en un solo tejido o puede atacar simultáneamente varios. La autoinmunidad contra antígenos del sistema nervioso se conoce desde hace muchos años y ha sido asociada a una serie de desórdenes neurológicos que van desde las parálisis hasta la esquizofrenia (Birnbaum y Kotilinek, 1999). Numerosos estudios han tratado de encontrar un tratamiento que pueda revertir la autoinmunidad. El interés radica en la gravedad de las lesiones cuando se comprometen funciones vitales, particularmente las del cerebro y en el pronóstico, generalmente irreversible y muchas veces causa de la muerte (Hauben, et al. 2003).

- ◆ **Traumatismos y/o anoxia.** La pérdida y/o destrucción de tejido nervioso a causa de traumatismos (de cráneo, de médula, etc.) o por falta de oxígeno (por mala oxigenación del recién nacido a también, en los adultos, a causa de la arteriosclerosis y de los consiguientes accidentes cerebro vasculares) son causas frecuentes de alteraciones en las funciones que dependen de la integridad de las neuronas y de los axones, así como de la mielina que envuelve a estos últimos. Pueden ir desde la parálisis cerebral y los cambios profundos en la personalidad o muerte del individuo hasta la pérdida de la sensibilidad y la motilidad solamente. Los intentos por devolver las funciones perdidas siempre implican diversos ensayos por remielinizar los tejidos dañados y/o desmielinizados (Malek, et al. 2003).

- ◆ **Desórdenes metabólicos adquiridos.** Algunas sustancias químicas como la cuprizona, lisolecitina, trietilina, hexaclorofeno y telurio pueden resultar tóxicas y conducen a la dismielinización. Todo depende de la cantidad en la que penetren al cuerpo y la época de la vida en la que lo hagan. Así por ejemplo, durante el desarrollo embrionario y los primeros años de la vida, particularmente entre los 15-30 días de vida postnatal, hay gran actividad metabólica y síntesis de enzimas que están implicadas en la mielinogénesis. Durante este periodo sensible cualquier daño metabólico conduce a la reducción de la formación de la mielina. El fracaso en la formación de la mielina también puede estar asociado a deficiencias vitamínicas y minerales que generalmente acompañan a una dieta hipoproteica y que incluyen las deficiencias de tiamina y de las vitaminas B<sub>12</sub> y B<sub>6</sub>, así como las deficiencias de cobre, que se observan en las personas desnutridas, particularmente en los niños y alcohólicos (Koike, et al. 2003). También se pueden incluir en este capítulo de causas metabólicas a la acumulación de sustancias endógenas, pero extrañas al tejido nervioso, como la sustancia amiloide en los pacientes con la enfermedad de Alzheimer. El material extraño desplaza al tejido nervioso y provoca una respuesta inflamatoria que conduce a la muerte de neuronas y pérdida de sus axones y de la mielina que los envuelve (Ringheim y Canant, 2004).

Tabla 3. 1. LEUCODISTROFIAS  
(Déficit genético en el catabolismo de los esfingolípidos)

LEUCODISTROFIAS	GENOTIPO	DÉFICIT GENETICO	PATOLOGÍA	SÍNTOMAS PSICOFISIOLÓGICOS
Tay-Sachs	Autosómica recesiva Incidencia en judíos Ashkenasi	Hexosaminidasa A lisosomal. Degrada el gangliósido GM <sub>2</sub>	Acumulación de GM <sub>2</sub>	Retraso del desarrollo, ceguera y muerte entre los 3 y 4 años.
Metacromática (MLD)	Autosómica recesiva Gen 22q 13-31	Arisulfatasa A degrada el sulfatido a cerebrósido y sulfato SAP-B	Metacromasia (cúmulo de sulfatido en los lisosomas y mielina)	Inicia al año y muere entre los 3-6 años. Dificultad para caminar, pérdida del habla, visión y habilidades mentales.
Krabbe (células globoideas, son macrófagos multinucleados con galactocerebrósido)	Autosómica recesiva Gen 14q 21-31	Galactosilceramidasa lisosomaaal. Degrada al cerebrósido en ceramida y galactosa SAP-A, SAP-C	Acumulación de galactosilesfingosina (psicosina), la cual es tóxica para los oligodendrocitos, lleva a su casi completa destrucción y por ende la cesación de la mielinización	Comienza entre los 3-6 meses, en un curso rápido y fatal. Irritabilidad, rigidez generalizada, espasmos tónicos, atrofia óptica que conduce a la ceguera.
Niemann-Pick (tipo A)		Esfingomielinasa lisosomal. Degrada la esfingomielina en ceramida y su radical	Acumulación de esfingomielina	Deterioro severo del SNC Retraso mental Muerte a los 5 años.
Farber		Ceramidasa lisosomal. Degrada la ceramida, resultando en esfingosina y un ácido graso de cadena muy larga SAP-C, SAP-D	Acumulación de ceramida	Tienen ligamentos hinchadas, múltiples nódulos subcutáneos, posterior parálisis mental y flacidez



Tabla 3. 2. LEUCODISTROFIAS  
(Relacionadas al Sistema Nervioso)

LEUCODISTROFIAS	GENOTIPO	DÉFICIT GENETICO	PATOLOGÍA	SÍNTOMAS PSICOFISIOLÓGICOS
Adrenoleucodistrofia (ADL)	Ligada al cromosoma X (X-L) Gen Xq28	Proteína membranal peroximal de la familia de transporte ABC. Disminución de la degradación de AGCML en los peroxisomas.	Los peroxisomas se encargan de la B-oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML); lo que causa la acumulación de los AGCML en mielina y cápsulas supradrenales. Reacción inflamatoria	Desmielinización secundaria. Déficit de atención, irritabilidad, alteraciones visuales y auditivas, labilidad emocional. Déficit neurológico progresivo que conduce a un estado vegetativo en pocos años.
Refsum	Autosómica recesiva			
Canavan	Autosómica recesiva Gen17p13	Aspartoacilasa	Degeneración espongiiforme con astrocitos gigantes	
Fenilcetonuria	Autosómica recesiva	Fenilalanina hidroxilasa hepática.	Acumulación de fenilalanina y sus metabolitos.	Este exceso impide la producción de melalina (pigmentación deficiente de la piel y pelo). Retraso mental Erupción eccemaloide en pliegues de la piel
Pelizaeus-Merzbacher	X-L Gen Xq21.3 q22	PLP defectuosa	Similar a la mutante <i>jimpy</i> . Variable hipomielinación debido a diferentes mutaciones en PLP (ver sección)	Empieza antes de los 3 meses, con trastornos motores
Alexander	Dudoso origen genético	Se piensa que se produce por afectación tóxica del astrocito, que conduce a su degeneración y necrosis.	Primera leucodistrofia reportada en astrositos. Degeneración fibrinoide de astrocitos (cuerpos de Rosenthal). Alteración mielínica severa y difusa, con escasa afectación axonal	Comienza a los 2-4 meses de edad. Megaencefalia progresiva, detención del desarrollo locomotor, espasticidad y crisis, con fallecimiento a los 3-4 años de edad.

### 3.3. Mecanismos de daño a la pérdida de la mielina

#### 3.3.1. Inflamación.

Toda lesión que provoque la muerte de células dentro del cuerpo de un organismo vivo conduce inevitablemente a la liberación de las enzimas proteolíticas lisosomales y/o peroxisomales del citoplasma, con la consiguiente digestión y/o activación de moléculas propias vecinas como pueden ser, por ejemplo, los componentes del sistema complemento o del sistema de la coagulación de la sangre o del sistema de las cininas, etc. Esto generalmente representa el inicio de una reacción inflamatoria alrededor del tejido dañado. La misma clase de reacciones inflamatorias ocurre generalmente alrededor de sustancias extrañas que se introducen al cuerpo como microorganismos o sus toxinas.

Los seres vivos tienen mecanismos para eludir o reducir la intensidad de las reacciones inflamatorias que siguen a cualquier lesión tisular. Uno de ellos es la muerte celular programada (apoptosis) a través de la cual la célula dañada se fragmenta y muere sin liberar enzimas proteolíticas y sin una respuesta inflamatoria periférica. El otro consiste en la activación de numerosos sistemas anti-inflamatorios que contiene el cuerpo como por ejemplo las proteínas inhibidoras de proteasas, las superóxido dismutasas que anulan a los radicales libres, etc. En cualquier caso, incluyendo a las lesiones del sistema nervioso, la respuesta inflamatoria alrededor de una lesión celular consiste fundamentalmente en una respuesta vascular. Las enzimas y demás moléculas que se liberan del citoplasma de las células muertas actúan como "señales" que estimulan los vasos sanguíneos más pequeños (capilares), los cuales aumentan su diámetro y la permeabilidad de sus membranas. Estas dos respuestas se traducen en un aumento del flujo sanguíneo a la zona dañada y en una salida de líquidos, proteínas y células de la sangre hacia los espacios intersticiales. El tejido se inflama, es decir adquiere un color rojizo y aumenta su volumen, en una forma directamente proporcional a la cantidad de vasos capilares que se dilatan y a la efectividad o no de los mecanismos anti-inflamatorios. Por eso, al tratar el tema de la desmielinización por diferentes causas, vamos a mencionar brevemente tanto a los mecanismos que influyen en la pérdida de la mielina, a través de una respuesta inflamatoria o no, como a los mecanismos que protegen la mielina cada vez que ocurre una agresión al sistema nervioso (Pasantes, et al. 1999).

### 3.3.2. Estrés oxidativo.

Se denomina estrés oxidativo al conjunto de reacciones que se inician cada vez que se liberan cantidades excesivas de moléculas conocidas como especies de oxígeno reactivo (ROS). Las ROS más conocidas son los radicales libres y el óxido nítrico (NO). Los radicales libres más conocidos son el anión superóxido y los hidroxilos (-OH). Ellos, lo mismo que el NO proceden generalmente de las células fagocíticas que se aproximan al tejido dañado con un propósito de limpieza, es decir para retirar restos de células muertas. La actividad metabólica aumentada de los fagocitos eleva su tasa de producción de ROS, los cuales alcanzan a las células vecinas que están sanas (que se conocen como los espectadores inocentes) pero que van a morir a través de un proceso de lipoperoxidación que ocurre en sus membranas, citoplásmicas o de las mitocondrias, cada vez que los ROS las alcanzan. Normalmente dentro del cuerpo de cualquier ser vivo existen diversos mecanismos fisiológicos anti-oxidantes que modulan la intensidad de las reacciones inflamatorias y reducen los riesgos que ellas tienen.

Las células expuestas a los radicales libres pueden morir de varias formas. Existen dos formas clásicas de muerte celular. Una de ellas es "violenta" y consiste en el rompimiento de la membrana y el estallido de la célula como si fuera un globo que revienta. La otra forma de muerte es "silenciosa" y depende la activación de las caspasas (proteasas intracelulares) que a su vez activan las vías de señalización para que se inicie la muerte celular programada (apoptosis). En el primer caso, el fenómeno inflamatorio se agrava. El estrés oxidativo, como toda respuesta inflamatoria es una reacción defensiva que evita la extensión de cualquier daño (por infecciones, etc.). Pero si no puede ser modulado de una manera adecuada, si resulta muy intenso o si se prolonga demasiado, entonces el estrés oxidativo resulta perjudicial, incrementa las lesiones y es la causa de enfermedades que se expresan según la región donde se localiza la producción de los SRO. Pero no todas las células que aumentan su producción de ROS son fagocitos encargados de la limpieza de una lesión preexistente. En el caso de la enfermedad de Alzheimer por ejemplo, la proteína beta-amiloide ( $\beta A4$ ) que se deposita formando placas tiene la propiedad de estimular la producción de ROS y por eso resulta citotóxica para el sistema nervioso central (Davies, 1996). Algunos metales como el manganeso tienen igualmente la capacidad de estimular la tasa de formación de ROS y por eso resultan citotóxicos para el sistema nervioso (Hamai D, Bondy SC. 2004).

### 3.3.3. Respuesta autoinmune contra antígenos del tejido nervioso.

Generalmente, las respuestas autoinmunes contra los antígenos del sistema nervioso tienen una finalidad protectora y se inician como una consecuencia de una lesión que destruye algunas neuronas (por ejemplo a causa de anoxia o sustancias tóxicas o infecciones). En estos casos los autoanticuerpos tienen como objetivo unirse a los antígenos en los restos de células muertas para facilitar, por opsonización, la fagocitosis y la digestión enzimática de los detritus que resultan de cualquier daño tisular. Esto se conoce como una limpieza biológica a cargo del sistema inmune y de la rapidez y/o efectividad de la misma dependen las posibilidades de sanar y/o regenerar un tejido nuevo para sustituir al perdido. Algunos autores recomiendan estimular este tipo de respuesta autoinmunes de anticuerpos para mejorar el pronóstico de las personas con accidentes cerebrovasculares y acelerar su recuperación. Los resultados que ellos publican sugieren que así sucede y todo parece indicar que esos aumentos en la producción de los autoanticuerpos están controlados por un predominio de las respuestas de citocinas producidas por los linfocitos del tipo TH1.

Sin embargo, en otros casos sucede que las respuestas autoinmunes no son secundarias a una lesión o resultan exageradas y entonces sus consecuencias son completamente desfavorables, ya que en lugar de mejorar el pronóstico de una enfermedad más bien propicia el desarrollo de otras y son la causa de lesiones graves del tejido que estaba sano en el sistema nervioso. Estas otras respuestas autoinmunes contra antígenos del sistema nervioso no son humorales es decir no dependen de autoanticuerpos, sino de linfocitos T citotóxicos y están controladas por un predominio de las citocinas producidas por los linfocitos del tipo TH2. Se pueden comparar a las lesiones autoinmunes del páncreas en los diabéticos juveniles y son respuestas que tampoco se pueden detener fácilmente y dan lugar a enfermedades de curso crónico.

### 3.4. Psiconeuroinmunología

La psiconeuroinmunología (PNI), también llamada psiconeuroendocrinoimmunología es una naciente disciplina que estudia la relación entre los procesos cognitivos, emocionales, la producción de hormonas y la respuesta del sistema inmune. Esta nueva disciplina ha demostrado que nuestra forma de pensar y de sentir puede impactar en nuestra salud, a través de las interacciones que existen entre los sistemas nervioso, glandular e inmunológico.

En el curso de las últimas cuatro décadas se ha obtenido una larga serie de evidencias que demuestran la existencia de esas interacciones bidireccionales entre los tres sistemas, para formar una especie de red.

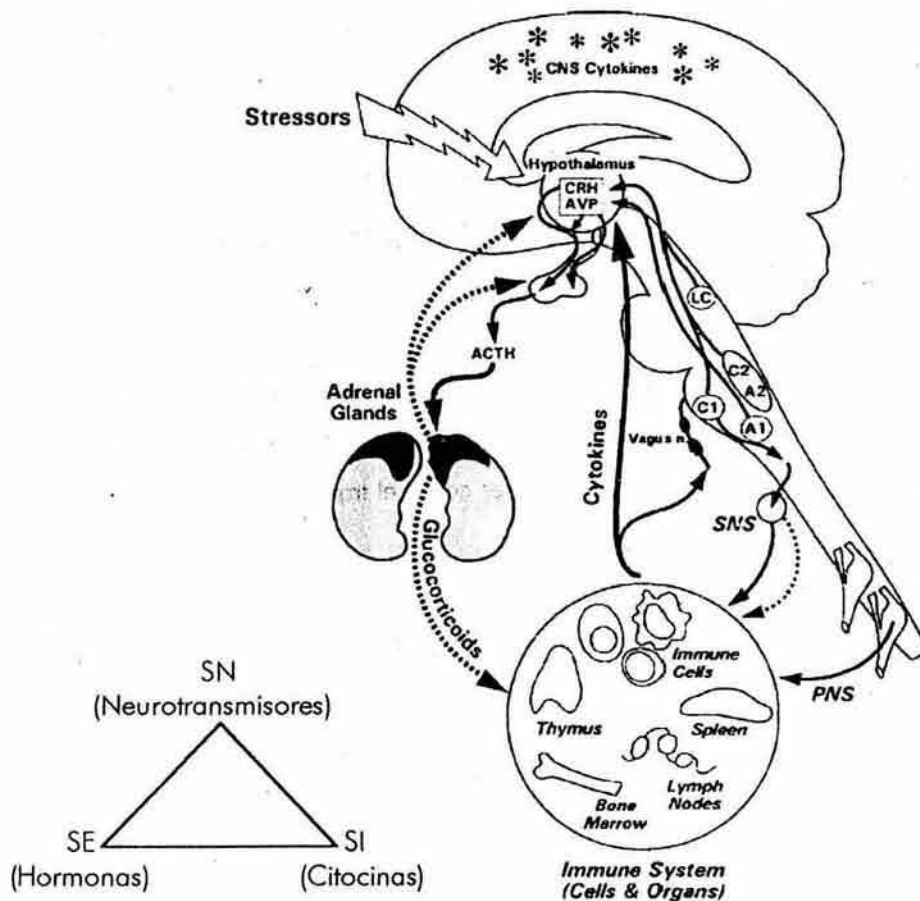


Fig. 3.2. Las principales vías por las cuales el sistema neuroendocrino puede influir sobre la respuesta del sistema inmune (Webster, Tonelli, Sternberg, 2002).

En varios experimentos realizados con la colaboración de estudiantes sometidos a estrés académico, así como en varios estudios realizados sobre personas que viven en una situación de estrés crónico, como las parejas con discordia marital y los cuidadores de pacientes con Alzheimer, se ha encontrado que en todos ellos existe una disminución de la respuesta inmunológica, particularmente una reducción de la producción de Inmunoglobulina A (IgA) y también de la respuesta inmunitaria antitumoral de las células NK (Kiecolt-Glasser, 1987).

Los experimentos inductores del estrés han sido diferentes. Así por ejemplo, en un experimento de 70 estudiantes vieron una película donde se observan actos bondadosos realizados por la madre Teresa. Se encontró que después de varias horas de ver la película (estrés positivo) la respuesta inmunológica de la IgA estaba aumentada; cuando el grupo control de 62 estudiantes de forma similar se les proyectó una película sobre las atrocidades cometidas en la segunda guerra mundial (estrés negativo) se encontró que la respuesta de la IgA estaba disminuida (McClelland, 1998).

Se ha observado que las mujeres con cáncer de mama metastásico que además de su tratamiento médico convencional reciben mayor apoyo psicosocial y realizan ejercicios de relajación, tienen el doble de supervivencia que un grupo de mujeres que solamente recibieron el tratamiento médico (Spiegel, 1989).

Este y otros datos clínicos demuestran que las emociones positivas y el apoyo psicosocial en enfermos tienen repercusiones en la mejoría de la enfermedad; por lo que el cuidado médico y la atención humana al enfermo resultan ser tan importantes como el tratamiento farmacológico.

### Condicionamiento del SI

Otros experimentos de gran importancia terapéutica fueron los de Ader y Cohen (1975) que descubrieron accidentalmente que el sistema inmune podía ser condicionado clásicamente al estilo Pavloviano. Ellos estudiaban la aversión condicionada, inyectaron una dosis de ciclofosfamida en ratas, el cual produce náusea, vómitos y dolores estomacales, etc.; media hora después de ingerir agua con sacarina. Cuando las ratas tomaran sacarina asociarían la respuesta del vómito y tendrían aversión condicionada a la sacarina. Sin embargo, de una manera inesperada un cierto número de animales murió durante las sesiones de los experimentos de extinción de la respuesta condicionada, después de tomar la sacarina sin aplicarles las inyecciones de ciclofosfamida. Enterados de que la ciclofosfamida era un

inmunosupresor los investigadores hipotetizaron que también la respuesta inmune se había condicionado, que el efecto inmunosupresor se transfirió a la sacarina y que esta inmunosupresión llevo a los animales a ser más vulnerables a las enfermedades.

Lo anterior fue un redescubrimiento, la escuela soviética ya sabía de la posibilidad de condicionar el SI; Metalniko y Chorine (1926, 1928) expusieron a dos cobayas condicionadas a incrementar el número de anticuerpos y reexpuestas al EC 24hrs antes de recibir una dosis letal de cólera sobrevivieron a la inyección, mientras que los que no estaban condicionados perecen como consecuencia de la inoculación de la misma dosis de cólera.

Más adelante, Felten (1991) realizo una serie de experimentos que confirmaron los hallazgo de Ader y Cohen; junto a ellos y tratando de encontrar cuales eran las vías de comunicación entre el sistema nervioso y el sistema inmune. Y con la ayuda de la microscopia electrónica revelo que las terminaciones de los nervios simpáticos están en directamente colocados a lado de los linfocitos T y adyacentes a células dendríticas y linfocitos B (Felten et al., 1987). En posteriores estudios además de los de él se ha encontrado una rica inervación de fibras simpáticas en órganos linfoides tanto primarios como secundarios (Calvo, 1968; Reilly et al. 1979; Williams y Felten, 1981; van Oosterhout and Nijkamp, 1984; Felten et al., 1988).

Las vías de comunicación que hacen posibles estas uniones son los receptores a neurotransmisores que poseen las células inmunes, y mediante ellos el SN logra una red asociativa con el SI, y de este modo se establece el condicionamiento entre ambos sistemas. El sistema inmune por si solo no logra condicionarse ello lo logra gracias al SN.

La capacidad que tiene el SN de condicionar la respuesta inmune puede permitir a los terapeutas inmunosuprimir o inmunoactivar para apoyar la respuesta del cuerpo a los medicamentos o a la psicoterapia. Lo anterior se puede lograr mediante el conocimiento de cómo los aspectos cognitivos pueden inducir un condicionamiento al SI, para una respuesta inmune que favorezca el tratamiento del paciente. Por ejemplo el juego de cartas, bridge que estimula el área dorsolateral frontal también es capaz de aumentar la respuesta inmune al incrementar el número de linfocitos T CD+4 (Diamons, et al. 2001).

Este proceso de aprendizaje conjunto daría lugar a la formación de una memoria psicofisiológica, que explicaría enfermedades psicosomáticas y la respuesta fisiológica ante el

trauma. Esta memoria psicofisiológica se refiere a que un individuo ante un episodio intenso emocionalmente significativo para él produce respuestas fisiológicas específicas ante el estrés de acuerdo a su perfil clínico del sujeto en cuestión, por ejemplo una dermatitis, gastritis, migraña con el apellido de "nerviosa" para cada uno de los padecimientos mencionados. Al crearse una red asociativa entre la interpretación cognitiva del suceso y la respuesta fisiológica producida en ese momento, entonces cada vez que cualquier episodio emocionalmente significativo lleve al sujeto a repetir la misma interpretación cognitiva se reproducirá simultáneamente la respuesta fisiológica asociada al recuerdo.

Las repercusiones de estos descubrimientos son de alto significado terapéutico, donde los inmunólogos como los psicólogos pueden ayudar a los pacientes previniendo enfermedades al fortalecer el SI, y esto a su vez es un potenciador de la respuesta inmune ante los fármacos.

#### El estrés y los desordenes afectivos

Cuando el organismo se prepara para confrontar un evento estresante, ya sea luchar o huir, esto es un gran esfuerzo del sistema neuroendocrino, pero también lo es para el sistema inmune que tiene que mantener la homeostasis perdida ante el estrés; cuando se rebasa los niveles saludables del estrés y se entra en la situación clínica de un estrés crónico que lleva al desgaste del SI, y de este modo vuelve al organismo vulnerable a las enfermedades.

Seyle (1946) fue el primero en plantear un modelo para describir la reacción biológica al estrés constante e inevitable, que llamo el "*síndrome de adaptación general*" (SAG). Este modelo se divide en tres fases:

1ª. *Fase de alarma*. El organismo se percata del agente nocivo (estresor), activa su sistema nervioso simpático y la corteza y médula de las glándulas suprarrenales (que secretan glucocorticoides y adrenalina, respectivamente) para movilizar los recursos energéticos necesarios que harán frente a la situación. Si el estrés es intenso se desarrollan úlceras gástricas, aumento del tamaño de las cortezas de las glándulas suprarrenales y atrofia del timo.



2°. *Fase de adaptación o resistencia.* El organismo se adapta al estrés por medio de sus mecanismos de afrontamiento disponibles y, al mismo tiempo, los sistemas y órganos innecesarios para sobrevivir a la emergencia disminuyen sus funciones, por ejemplo, los sistemas digestivo y reproductivo, mientras que otros, como el inmune incrementan su actividad.

3°. *Fase de desgaste.* Es la última etapa del síndrome; se caracteriza por imposibilidad del organismo para hacer frente al agente estresor debido al enorme requerimiento y desgaste energético. Si persiste el factor estresante o el organismo no puede responder adecuadamente entra en esta fase, el organismo desarrolla múltiples patologías e incluso puede llegar a la muerte.

La comunicación entre el estrés y el sistema inmune se produce a través del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA). Este eje produce la respuesta ante el estrés que puede ser influenciada por las experiencias en el desarrollo de la personalidad y producir diferentes umbrales ante el estrés. Se ha llegado a proponer que los sistemas involucrados en este eje se desarrollan conjuntamente y pueden tener etapas sensibles para desarrollar improntas bioquímicas y establecerse un umbral de respuesta ante el estrés (Rothenbèrger, 1997; Braun y Bogerts, 2001; Ezzell, 2003).

Por ejemplo en los ratones, las madres muestran diferencias individuales en la frecuencia del acicalamiento y cuidados maternos de sus crías que contribuyen al desarrollo de diferencias individuales en la respuesta psicofisiológica ante el estrés. Aquellos infantes con alto niveles de cuidado materno, cuando son adultos muestran un incremento significativo de la densidad de receptores a benzodiazepinas en el núcleo central, lateral y basolateral de la amígdala (esto puede ayudar como un mecanismo compensatorio ante la ansiedad a nivel fisiológico) como en el locus ceruleus, en este último se presenta un incremento de receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos y hay un decremento de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Estos descubrimientos sugieren que el cuidado materno durante la infancia sirve para programar respuestas psicofisiológicas ante el estrés en la juventud por alterar el desarrollo de sistemas neurales que median la conducta del miedo (Caldji, et al, 1998).

A continuación mostraré una gráfica hipotética (Fig. 3.3.) que compara niveles bioquímicos de como podrían ser los umbrales ante tres tipos de tendencias ante el estrés manifestadas en los sujetos. En el primer grupo de columnas será una persona que ha tenido experiencias positivas ante el estrés ( $S^+$ ) que lo han llevado a desenvolverse con naturalidad ante el estrés. En el segundo grupo de columnas será una persona con malas experiencias al estrés ( $S^-$ ) y con tendencias genéticas a padecer ansiedad o depresión (por Ej. Falta de receptores a benzodiazepinas o problemas enzimáticos que impidan la recaptura de serotonina). En el tercer grupo de columnas será una persona con tendencias genéticas a los deportes extremos ( $S^o$ ), es decir que para que pueda sentir estrés necesita vivir acontecimientos muy riesgosos. En esa gráfica se muestran hipotéticamente los porcentajes de incremento de la dopamina, la adrenalina y los glucocorticoides en el suero de esos tres tipos de individuos.

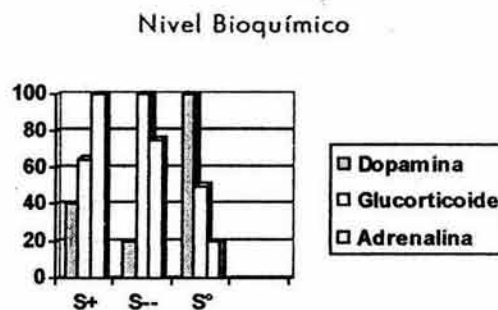


Fig.3.3. Hipotética grafica de posibles umbrales al estrés.

En el caso anterior se utilizan medidas bioquímicas, pero también se pueden usar mediciones fisiológicas como tensión muscular o sudoración, etc.

Profundizando en esta teoría del estrés y su relación con los desordenes afectivos, Laborit (1978) propone el "*síndrome de la inhibición a la acción*" que se establece cuando la agresión es constante y no se puede pelear ni huir. Estos animales se paralizan ante el agresor o evento estresante. Ellos también sufren de una tensión sostenida que lleva a niveles de cortisol elevados y sostenidos. En esta teoría se propone que es el cortisol el que provoca tal inhibición. Sin embargo, existe otro posible causante de dicha inhibición que sería la amígdala. La amígdala tiene la capacidad de inhibir a la corteza frontal, la amígdala es un sensor a las amenazas y sus evaluaciones son mandadas a las áreas frontales encargadas de formular juicios (Sapolsky, 2003).

La inhibición de la amígdala hacia los lóbulos frontales ha sido observada en el sueño paradójico (REM), donde dicha inhibición, hace que las ensoñaciones sean atemporales y posean elementos desorganizados.

Para que alguien desarrolle este síndrome debió antes vivir una serie de eventos agresivos que lo llevaron a aprender que por más que luche no hay escapatoria. A este fenómeno se le conoce como "*indefensión aprendida*", dicho principio se aplica en modelos experimentales de la depresión.

En la depresión se han encontrado anomalías en la función del eje HPA y disturbios en la retroalimentación de los glucocorticoides causada por baja densidad de sus receptores en hipocampo e hipotálamo. Esto ha llevado a proponer la hipótesis endocrina de la depresión, donde es posible diagnosticarla mediante el uso de una prueba de supresión de dexametasona. Esta prueba determina la sensibilidad del eje HPA a la retroalimentación negativa, 1mg de dexametasona aquellos sujetos no depresivos la dexametasona suprimirá el cortisol en sangre, y en los depresivos se encontrara reducida. Se ha observado que en la enfermedad de Cushing que causa que se produzca demasiado cortisol, ellos presentan depresión y problemas de memoria, los cuales pueden ser revertidos cuando es tratada.

El hipocampo y la amígdala son componentes esenciales del circuito neural que media la respuesta al estrés. El Hipocampo que provee la regulación de la retroalimentación negativa es particularmente vulnerable a cambios neurodegenerativos causados por el estrés crónico. Pero los diferentes tipos de estrés pueden presentar diferentes respuestas por parte de la amígdala, si se trata de estrés crónico inesperado hay atrofia neuronal en el área basolateral, y cuando se trata de estrés crónico inmovilizante hay un aumento en la arborización dendrítica, estos últimos cambios pueden conducir a manifestaciones conductuales con un aumento emocional (Vyas, et al, 2002). LeDoux (1994), ha demostrado que las ratas sometidas a situaciones que provocan terror tienden a formar LTP en la amígdala. Y la exposición a los glucocorticoides puede deteriorar la LTP en el hipocampo e inclusive llevarlo a la atrofia hipocampal.

Se han realizado numerosos experimentos, para mostrar las repercusiones que tiene el estrés crónico en el cerebro y en los desordenes afectivos. Por ejemplo existe un experimento muy demostrativo que se realizó en musarañas, que son animales muy territoriales. En este

experimento se usaron dos musarañas que rápidamente establecieron sus rangos, uno era el dominante y el otro era el subordinado. En la presencia del dominante, el subordinado mostró una pronunciada activación del eje HPA. Si hay confrontaciones diarias entre estos animales por varias semanas, el subordinado experimenta estrés psicosocial crónico.

En la musaraña subordinada se encontraron síntomas conductuales y endocrinos similares a los que presentan depresión, con tratamientos antidepresivos se puede conducir a un mejoramiento de los síntomas. En esos animales de experimentación también se presento cambios en la morfología de las neuronas piramidales del hipocampo que afectan a la neurogénesis en la formación hipocampal con cambios en la expresión de receptores para glucocorticoides, receptores noradrenérgicos y serotoninérgicos. Estos cambios son dependientes en la duración del evento estresante (Fuchs, y Flugge, 2001)

Además recientes artículos médicos, quienes han sufrido graves depresiones durante años tienen un hipocampo más pequeño (Shelin, Y.I., 1999, 2003). EL prozac que es un antidepresivo puede inducir la neurogénesis (Malberg, J.E., 2000). Lo que no es claro es si esta hipoplasia es provocada por los glucocorticoides o por el impedimento del estrés a la neurogénesis en el adulto. De todos modos, lo anterior demuestra que la depresión puede estar asociada a una atrofia del hipocampo, y que desde el punto de vista terapéutico no es recomendable mantener terapias prolongadas para los desordenes afectivos. Lo más recomendable es el desarrollo de terapias que enseñen estrategias de confrontación ante el estrés, desensibilización de los eventos que lo llevaron a desarrollar indefensión aprendida y por ultimo aumentar su tolerancia al estrés. Por lo que será conveniente hacer mediciones de los umbrales al estrés de los pacientes, para luego ser comparados en el progreso de la terapia. Y al término de la terapia sería recomendable enseñar al paciente estrategias de aprendizaje espacial, como podrían ser la formación de mapas mentales, etc.; para contrarrestar la posible perdida neuronal en el hipocampo.

### 3.5. Autoinmunidad anti-cerebro

La autoinmunidad es uno de los capítulos de la inmunología más difíciles de explicar. La palabra fue acuñada al comienzo del siglo XX cuando se propusieron las bases de la respuesta del sistema inmune. En esa época quedó definido que, dentro del cuerpo de cualquier vertebrado, las células del sistema reconocen y rechazan las moléculas "extrañas", al mismo tiempo que toleran las moléculas "propias". La inmunidad descansa en la capacidad para distinguir lo propio de lo extraño.

En los años siguientes se discutieron numerosas teorías para tratar de explicar porqué el sistema inmune no reconoce las moléculas propias y cuáles pueden ser los factores que provocan repentinamente el rompimiento de esa tolerancia, es decir, la aparición de la autoinmunidad (Finley, Reyes y García Tamayo, 2003).

Entre las teorías más importantes se encuentran las siguientes:

1. Teoría génica.
2. Secuestro de antígenos propios.
3. Teorías microbianas:
  - o Mimetismo molecular
  - o Superantígenos
4. Actividad hormonal relacionadas al estrés crónico y la depresión
5. Autoinmunidad sin sentido.

La primera teoría, como su nombre lo indica atribuye el fenómeno de autoinmunidad a errores o defectos en la información genética (Redondo y Eisenbarth, 2002). En estos casos, la ruptura de la homeostasis entre el sistema nervioso-sistema inmune esta dada debido a la maduración de linfocitos T y B autorreactivos que, al encontrarse con el antígeno apropiado generan la respuesta inmune.

La segunda teoría se fundamenta en el aislamiento que naturalmente tienen algunos tejidos como en el SN, el globo ocular o los testículos (Gery et al, 1994). La hipótesis es que tejidos, que no se encuentran en contacto continuo con el sistema inmune, al ser lesionados quedan

expuestos a células presentadoras de antígenos, éstas procesan los antígenos propios y los presentan a linfocitos T, activando una clona autoreactiva.

La tercera teoría se fundamenta en que una infección microbiana genera autoinmunidad, la cual puede ser explicada de dos formas, la primera de ellas, el mimetismo molecular y la segunda de ellas, la de los superantígenos. El mimetismo molecular se refiere al parecido que tienen las moléculas de los microbios y las moléculas del hospedero. Como es el caso de la enfermedad Guillen-Barré, en la cual, la bacteria *Campylobacter jejuni*, que posee un lipopolisacárido (LPS) que es capaz de mimetizarse con un gangliósido de la mielina. Esta homología molecular genera una reacción cruzada contra los antígenos propios que finaliza con la activación de la respuesta inmune contra lo propio. Que existan autoantígenos no es suficiente para generar la autoinmunidad, para ello se necesita que el antígeno propio sea capaz de activar linfocitos T y anticuerpos, y ello genere una respuesta inmune.

La otra hipótesis, de los superantígenos, esta determinada por la propiedad que tienen algunos antígenos de activar a los linfocitos sin antes ser procesados y sin que, al ser presentados por el complejo de histocompatibilidad Clase I, tengan necesariamente que acoplarse completamente a los sitios activos de los receptores de los linfocitos T o B (Meyer, 1995; Lafon, 2000).

La cuarta hipótesis propone que el estrés crónico y la depresión llevan a debilitar al sistema inmune a causa de una estimulación inadecuada o prolongada del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA). Este eje lo forman los sistemas nervioso y endocrino y su respuesta es fundamentalmente de hormonas, para las cuales existen receptores en todas las células del cuerpo, incluyendo las del sistema inmune. Los excesos en la producción de algunas hormonas (principalmente glucocorticoides) así como la activación del sistema neurovegetativo y la consiguiente liberación de catecolaminas, influyen para que se pierda la protección que tienen ambos sistemas ante la demanda fisiológica que representa la respuesta al estrés (Marchetti, et al, 2001; Sepa, et al, 2002). Como una consecuencia se puede perder parte del control inmunosupresor que normalmente tiene la respuesta del sistema inmune o se pueden escapar del timo células autorreactivas que en otras condiciones deberían haber sido eliminadas por apoptosis. O hacer que los autoanticuerpos que no tienen la capacidad de producir una respuesta inmune contra lo propio, en estas condiciones se vuelvan patológicos. O bien favorecer infecciones virales, donde algunos virus pueden mimetizar molecularmente alguna de

las proteínas de la mielina. Todo esto puede favorecer la activación de una respuesta inmune contra algunos antígenos propios.

La última hipótesis, se le llama antisentido, porque en el suero de personas sanas aparecieron autoanticuerpos. Ellos fueron bautizados como "*autoanticuerpos naturales*" (Couthino et al, 1995). Desde ese momento, la interpretación del significado biológico de la autoinmunidad se convirtió en un verdadero problema. ¿Para qué puede producir autoanticuerpos una persona sana?

Los autoanticuerpos de los sanos se encontraron en la sangre, particularmente en el cordón umbilical, en los recién nacidos y en personas ancianas. No se pudo encontrar la razón por la cual se forman estos autoanticuerpos aparentemente "inofensivos" a edades extremas de la vida.

Al analizar estas hipótesis, excepto la última, podemos concluir que todas ellas llegan a un objetivo en común. Todas estas teorías proponen mecanismos para generar la activación del número suficiente de clones autorreactivos capaces de evadir los mecanismos de tolerancia periférica y central del sistema inmune; con la concomitante aparición de daños celulares.

Las enfermedades del cerebro han sido objeto de numerosos estudios inmunológicos a causa de que en ellas es frecuente encontrar autoanticuerpos contra antígenos del sistema nervioso. Así por ejemplo, en las personas con autismo (Wang, et al, 2003), esquizofrenia, enfermedad de Parkinson (Fizser, 2001), enfermedad de Alzheimer (Andrea, 2003) y otras neurodegenerativas (Ballock, et al., 2003), es posible demostrar en la sangre circulante la existencia de autoanticuerpos que pueden reaccionar con diversos antígenos de los tejidos del cerebro. Algunos autores han propuesto que estos autoanticuerpos son la causa de esas enfermedades, pero otras han expresado la opinión contraria y consideran a los autoanticuerpos como una respuesta secundaria a una lesión primaria que puede tener una etiología infecciosa o de cualquier otra naturaleza, menos inmunológica.

Para probar la posibilidad de que un antígeno propio del sistema nervioso podía llegar a estimular una respuesta autoinmune se hicieron estudios experimentales que culminaron con el desarrollo de un modelo de encefalitis experimental, provocada en roedores mediante la inmunización repetida de los mismos con un antígeno conocido como la proteína básica de la

mielina. Al principio fue difícil la búsqueda de antígenos del sistema nervioso que podían iniciar respuestas autoinmunes. Pero poco a poco fueron apareciendo pruebas de que en las personas con lesiones del tejido nervioso, a causa de la anoxia provocada por trombosis vasculares, aumentaba la circulación de varias proteínas derivadas del cerebro (Hofstetter, et al, 2003). Posteriormente, era fácil encontrar títulos elevados de autoanticuerpos contra ellas, al mismo tiempo que aumentaba la reactividad de los linfocitos hacia esas moléculas. En otros casos los estudios se dirigieron hacia enfermedades de aparición solapada. En estos últimos años, probablemente la más estudiada, tanto por su gravedad como por su frecuencia, ha sido la enfermedad conocida como esclerosis múltiple (Secc. 3.4.), en la cual las lesiones del sistema nervioso han sido atribuidas a la auto-reactividad de los linfocitos T.

El interés por el estudio de estos problemas cerebrales autoinmunes se justificó por razones obvias, independientemente de la intención de ayudar a los pacientes. Algunos inmunólogos opinaron que si la respuesta del sistema contra un antígeno propio era la causa de la enfermedad, entonces se podía intentar la desensibilización de los pacientes, en la misma manera que se hacía con los alérgicos. Otros inmunólogos ensayaron tratamientos inmunosupresores para reducir o eliminar la respuesta del sistema contra lo propio. También se utilizaron los anti-inflamatorios para atenuar las reacciones vasculares que se generaban a causa de la respuesta del sistema inmune e inhibidores de los componentes activados del sistema complemento. En algunos casos hasta se probó el uso de vacunas para la profilaxis de la autoinmunidad (Edan, Ravel, Ruta, 2000). Los resultados de algunos trabajos experimentales sugirieron que la estimulación de la producción de autoanticuerpos podía llegar a bloquear la actividad de los linfocitos T auto-reactivos que sí eran los verdaderos responsables de las lesiones. Otros estudios invocaron la mala costumbre de los miembros de algunas tribus que, en señal de respeto, acostumbraban ingerir los cerebros de los muertos y más adelante enfermaban con cuadros neurodegenerativos, cuya causa finalmente fue atribuida a los priones.

Se puede decir que después de un siglo de estudios y descubrimientos el debate continúa abierto, ya que no se han aclarado todas las causas por las cuales ocurre una desmielinización después de una respuesta autoinmune a nivel del cerebro. Lo más probable es que se trate de procesos multifactoriales, en donde la misma lesión puede ser inducida por diversos agentes, probablemente químicos, tóxicos, vasculares, degenerativos, infecciosos o genéticos.



Aparentemente el control de la autoinmunidad o de las reacciones inflamatorias puede mejorar el pronóstico de algunas de estas enfermedades, pero las soluciones inmunológicas definitivas no parecen cercanas. Por otra parte, una vez establecida la autoinmunidad contra los antígenos de algunas regiones del cerebro, si se intenta la sustitución de tejidos pensando que las células madres pueden colonizar el territorio dañado, se ha propuesto que esto no evitaría que las células nuevas sean atacadas por un sistema inmune que no ha dejado de reconocer sus antígenos comunes, al menos los del SN.

Con un enfoque novedoso y desde el punto de vista de los grupos que trabajan para remediar los problemas de las lesiones cerebrales que se presentan a causa de traumatismos o de anoxia por accidentes vasculares, otros grupos de inmunólogos opinan que, en esos casos, la autoinmunidad representa una respuesta de ayuda, para limpiar los tejidos dañados. Es decir, la autoinmunidad tendría en estos casos un sentido de protección más que de daño y los autoanticuerpos servirían para limpiar tejidos y no para dañarlos. De este modo, estos grupos de inmunólogos recomiendan estimular al sistema inmune, inmunizándolo con antígenos propios, para que forme más autoanticuerpos y los pacientes se recuperen más rápido. Sin embargo, queda latente el riesgo que representa a largo plazo la posesión de un sistema inmune que fue estimulado para que fuera capaz de formar autoanticuerpos contra antígenos cerebrales propios. Es decir, una vez recuperada la lesión queda la duda de si la inmunidad anti-cerebro se va a apagar definitivamente o puede más adelante, en ausencia de lesiones y por factores desconocidos, volver a elevar los títulos de unos autoanticuerpos que podrían en esta segunda oportunidad actuar ya no de una manera protectora (porque no hay un daño que limpiar) sino como mecanismos de una nueva lesión o de una disfunción cerebral.

De todos modos, aunque hoy en día no se tienen todas las soluciones, es indudable que se ha avanzado mucho en el conocimiento de las relaciones entre el sistema inmune y el cerebro y en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes que comprometen las funciones del sistema nervioso central. Las próximas décadas pueden ofrecer conocimientos nuevos que probablemente van a ayudar a prevenir y/o controlar la evolución de la autoinmunidad anti-cerebro.

### 3.5.1. Esclerosis Múltiple, la enfermedad de la mielina más estudiada.

Algunas características de la esclerosis múltiple (EM) pueden servir de modelo para el estudio de las enfermedades desmielinizantes en general y lo mismo se puede decir de algunos de los tratamientos que se han aplicado para detener su progreso y/o mejorar el cuadro clínico. Por esa razón se describe brevemente a continuación.

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante inflamatoria del SNC, que puede comprometer nervio óptico (Neuritis óptica), médula espinal, cerebelo, cerebro y tronco cerebral, produciendo distintos grados de discapacidad. El compromiso medular es frecuente. En las áreas donde se pierde mielina queda una cicatriz llamada esclerosis. Estas áreas dañadas también son conocidas con el nombre de placas o lesiones. A veces, la fibra nerviosa subyacente (o axonal) también puede resultar dañada o destruida.

La patogénesis y la etiología son hasta el momento desconocidas. La EM parece ser el resultado de una respuesta del sistema inmune dirigida contra un antígeno propio. Para explicar esta autorreactividad se ha propuesto que ese antígeno debe ser "inadecuado" o tener una exposición "inapropiada". De todos modos, la posibilidad de que la EM pueda ser causada por un virus u otro agente no puede ser descartada. Algunos han propuesto al virus de la varicela y al virus Theiler. Además, otros autores señalan que existe una susceptibilidad genética a la enfermedad cuando se tienen y se expresan ciertos alelos del MHC.

El autoAg con mayor frecuencia presente en el desarrollo de la EM es, la MBP, pero también se han hallado otras proteínas de la mielina que se reconocen como autoAg a excepción del S100B, que es una proteína astrogliol fijadora de  $Ca^{++}$  (Hartung y Kieseier, 1999)

Los autores que apoyan las teorías de la naturaleza autoinmune de la enfermedad sostienen que la activación inicial de las células T tiene lugar fuera del SNC, donde los linfocitos T circulantes encuentran un autoanticuerpo específico, presentado por moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH II) y la conjunción adicional de señales co-estimuladoras, tales como B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86), en la superficie de las células presentadoras de antígenos. Ese antígeno puede ser extraño pero similar a uno propio del SN

(mimetismo) o puede ser uno propio que se ha escapado del SN y ha podido llegar a los órganos linfoides secundarios en donde puede estimular linfocitos autorreactivos periféricos.

Tabla 3.3. Autoantígenos potenciales en la Esclerosis Múltiple

PROTEÍNAS (%)	TAMAÑO (kDa)	LOCALIZACIÓN
Glucoproteína asociada a la mielina (MAG; 1%)	100	Vaina de mielina (espacio periaxonal)
Glucoproteína oligodendroglia mielínica (MOG; 0.05-0.1%)	54	Membrana mielínica en la superficie de los oligodendrocitos.
Proteína básica de mielina (MBP; 30%)	18,5	Citoplasma de células oligodendrogiales y membrana de mielina
Proteína proteolipídica (PLP; 50%) DM20 es isómero de tamaño	30	Membrana de mielina
2', 3'-Nucleótido cíclico 3'-Fosfodiesterasa (CNPase; 4%)	46	Citoplasma de oligodendrocitos, membrana de mielina
Transaldolasa (0.1-0.5%)	38	Oligodendrocitos, Vaina de mielina
S100	21	Proteína de unión al calcio citosólico en astrocitos

(Hartung, HP y Kieseier, BC, 1999)

Para que después de esa primera sensibilización se pueda iniciar una respuesta autoinmune local dentro del SNC, es necesario que los linfocitos que han reconocido el antígeno puedan cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) y pasar de la circulación al tejido nervioso.

El mecanismo de trans migración involucra una interacción compleja de moléculas de adhesión, quimiocinas y metaloproteasas que aumentan la permeabilidad de la BHE (Fig.3.4.a) y permiten el paso de los linfocitos desde el interior del capilar hacia el tejido intersticial del cerebro y/o la médula.

Una vez dentro del tejido nervioso, las células T encuentran de nuevo el autoanticuerpo específico, ahora en su forma natural o nativa y, en consecuencia, se reactivan y expanden clonalmente para amplificar la respuesta inmune, reclutando nuevos linfocitos T por medio de

la secreción adicional de quimiocinas y citocinas, así como de monocitos que se van a transformar en macrófagos. Aquí se inicia, dentro del cerebro, una respuesta inflamatoria contra las vainas de mielina y la subsecuente desmielinización.

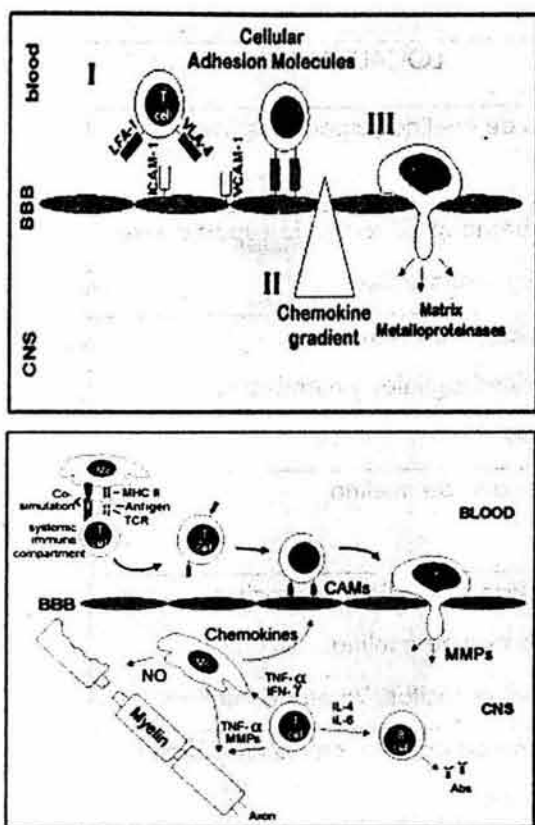


Fig.3.4. a) Izq. Migración leucocitaria a la BHE. Hay un gradiente de quimiocinas que hacen que cambie la expresión genética de las células de la BHE (BBB), para que estas produzcan moléculas de adhesión (ICAM, VCAM). Ellas atraen a las proteínas de superficie de monolitos y linfocitos. Los cuales se encuentran en circulación y van disminuyendo su velocidad, al ir rodando hasta finalmente detenerse y unirse (*rolling adhesion*) e iniciar el proceso de transminación. Además dichas células sufren un cambio en su citoesqueleto para poder aplanarse como se muestra en el dibujo, también se dilata el espacio entre las células vasculares y los pies de los astrocitos y las metaloproteasas (MMPs) rompen la MEC

b) der. Patología básica de la EM. Los macrófagos (Mφ) dentro del SNC encuentran un autoantígeno en la mielina y simultáneamente producen sus propias quimiocinas y atraen a linfocitos T. Dentro del SNC los linfocitos T activan a células de la microglía Mφ para aumentar la capacidad fagocítica (INFγ), producción de citocinas y liberación de mediadores tóxicos, tales como el óxido nítrico (NO) y peróxido de oxígeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>); dicha reacción ataca los dobles enlaces de la mielina y la desestabiliza, y de este modo se propaga la desmielinización.

Autoanticuerpos (As), que cruzan la BHE o se producen localmente por células B contribuyen a este proceso.

Hartung, HP y Kieseier, BC, 1999

La respuesta inflamatoria se amplifica cuando las células T activan a la microglía y macrófagos. Al activarse estas células, aumenta su capacidad fagocítica, la producción de citocinas inflamatorias y liberación mediadores tóxicos, tales como radicales libres y óxido nítrico (NO), agravando el estrés oxidativo inicial y propagando la desmielinización y la pérdida axonal. Además, los autoanticuerpos que cruzan la BHE o se producen localmente por células B infiltradas en el sistema nervioso contribuyen a este proceso, aunque algunos les atribuyen una actividad protectora que neutraliza o reduce los efectos citotóxicos de los linfocitos T.

Esta patología se complica aún más, cuando mueren los oligodendrocitos (Oc) que son susceptibles a una serie de mediadores tóxicos inmunes. Lo anterior se ha observado en placas desmielinizantes de la MS, donde las marcas morfológicas muestran oligodendrocitos muertos, gliosis y daño al axón.

### **Perfil neuropsicológico en la EM**

La EM es una enfermedad neurodegenerativa que de forma gradual causa discapacidades. Después de veinte años de evolución, el 50% de los pacientes padecen un intenso grado de discapacidad relacionado con problemas en la movilidad (British Society of Rehabilitation Medicine, 1997). Los estudios de historia natural de la enfermedad demuestran que a los 10 años de evolución el 50% de los pacientes pasan de una forma clínica en recaídas y remisiones a una forma progresiva. Este porcentaje alcanza el 90% a los 25 años de evolución.

El perfil general de alteraciones neuropsicológicas en la EM, se caracteriza por una clara existencia de alteraciones en la velocidad de procesamiento, aparecen algunos resultados contradictorios cuando se intenta determinar la afectación del componente cognitivo en tareas que requieren respuestas motoras. Otros grupos de investigación sugieren dificultades en el procesamiento de la información a nivel de un hipotético hasa articulatoria (un subsistema de la memoria operativa)

Existen algunas evidencias de desconexión callosa que provienen de estudios que utilizan las técnicas de escucha dicótica y taquistoscópicas. Utilizando otros procedimientos, se han descrito recientemente otros efectos de desconexión, tales como agrafia, apraxia y anomia táctil para la mano izquierda (<http://neurologia.rediris.es/congreso-1/conferencias/emultiple-8.html>).

En cuanto a su estado de ánimo se ha encontrado que la depresión es una de las manifestaciones más comunes y es necesario tomar en consideración que esta puede ser por causas independientes a la patología de la enfermedad. Por lo que se debe diferenciar cuando se usen instrumentos que valoren el estado de ánimo de dichos pacientes.

Todo paciente con EM, independientemente de su forma clínica y condición, puede beneficiarse con intervenciones de Neuropsicológica.

En el diseño de estrategias de rehabilitación es importante tomar en cuenta que la EM posee ciertas características que requieren su abordaje de forma diferenciada (Thompson, 1998):

1. Su curso clínico es variable e impredecible a lo largo de su evolución. Su progresión puede llevar a un deterioro cognitivo global, que representa un problema al querer determinar un perfil Neuropsicológico. Por lo que resulta importante clasificarlos en grupos de acuerdo a la progresión de la enfermedad para tener un perfil Neuropsicológico más preciso.

2. La fatiga y la intolerancia al calor (termosensibilidad) constituyen dos síntomas frecuentes que limitan en ocasiones las intervenciones terapéuticas (la actividad muscular sostenida produce un incremento de la temperatura corporal que puede empeorar la condición general del paciente).

## IV. Remielinización y Regeneración

---

### 4.1. Definiciones.

La desmielinización proporciona los estímulos necesarios para iniciar la remielinización, es decir la migración y diferenciación de la glia mielinizante al sitio de la lesión. La remielinización es la regeneración de las hojas de mielina que envuelven al axón, repitiendo pasos que ocurren en la ontogenia de la mielinización, con la diferencia que la finalidad de la remielinización es la de proteger el axón de ser dañado y restaurar la velocidad de conducción.

La remielinización es a menudo incompleta, y su fracaso es uno de los principales déficits en las enfermedades desmielinizantes (Keirstead y Blakemore, 1999). Los factores que intervienen en dicho fracaso son los siguientes:

1. Patología de la glia mielinizante.
  - a. Componentes de la matriz extracelular que no permitan a los Oc progenitores migrar al sitio de la lesión (Goldman, 2002).
  - b. La falta de una correcta secuencia en la distribución de factores tróficos que permitan el desarrollo de los Oc. (Franklin, Links, 1999).
  - c. Muerte de Oc. Por ser dañado durante el proceso citotóxico del SI, o durante el proceso de diferenciación, hay una etapa de apoptosis, donde la apoptosis sea incontrolada.
  - d. Disminución de los Oc progenitores, especialmente en episodios de desmielinización repetidos y continuos.
2. Neuroinflamación.
3. Daño al axón o a la interacción axón-glia.

Tal vez, el problema principal del fracaso de la remielinización funcional, se halle en la interacción axón-glia, y la citotoxicidad del proceso de neuroinflamación. Por lo que se han propuesto las siguientes estrategias para evitar el fracaso de la remielinización:

- I. Proteger a la glia mielinizante del ataque inmune.
- II. Incrementar la receptividad de los axones a ser remielinizados.
- III. Cuando el daño es prolongado y grande, y no se cuenta con la suficiente cantidad de glia progenitora, será necesario trasplantes de glia mielinizante progenitora o de células madre (En los trasplantes se ha observado que el uso de células progenitoras provenientes de adultos provee mejores resultados que el uso de células progenitoras fetales).

Dado que el proceso desmielinizante genera neuroinflamación, aunque el sistema se remielinice, continuara un ataque a la mielina recién formado por lo que conforme progresa la enfermedad el numero de glia mielinizante disminuye; esto conduce a la larga a la degeneración del axón. Si el ataque inmune es detenido cuando el axón ya ha sido dañado, las estrategias para remielinizar las áreas dañadas serán secundarias y se tendrá la necesidad de buscar estrategias para regenerar los axones.

La regeneración axonal es la reconstrucción y reparación del axón dañado. Esta respuesta se vera influida por una serie de factores intrínsecos y extrínsecos propios del tejido nervioso. Los cuales se verán a continuación.

## 4.2. Factores implicados ante un daño neuronal.

El daño de las neuronas da origen a respuestas diversas, las cuales dependen del contexto, la magnitud y la localización en el que ocurre la lesión. Estos factores se pueden agrupar en dos grupos, dependiendo de si están dentro de la neurona (intrínsecos) o fuera de ella (extrínsecos).

### 4.2.1. FACTORES INTRÍNSECOS

**Edad del organismo.** Implica cambios en la disposición local de los factores tróficos o en su dependencia a ellos (Oppenheim, 1995).

La mielina no es igual en todas las edades. Lo mismo que todos los demás tejidos del cuerpo, la mielina experimenta una serie de cambios degenerativos que se pueden atribuir a la edad. No existe el número suficiente de estudios como alcanzar conclusiones, pero la información que se tiene sobre el análisis morfológico de la sustancia blanca del cerebro en monos que han llegado a una edad avanzada, revela que los cambios que ocurren en la mielina del SNC son



similares a los que se observan en la mielina periférica. Estos cambios pueden comprometer cualquier intento por reparar un tejido dañado.

Los principales cambios en la mielina provocados por el envejecimiento consiste en (1) una incidencia elevada de rupturas en la línea densa principal de las hojas compactadas de mielina, para crear zonas edematizadas que contienen oligodendrocitos, (2) ruptura de la línea intraperiodo que es la doble banda menos densa, que durante la mielinización está en oposición extracelular, para crear zonas inflamadas llenas de líquido, (3) formación de mielina redundante, de tal modo que las hojas de mielina resultan excesivas para envolver al axón, (4) espesamiento de las hojas de mielina, que termina por romperse. No obstante, estos cambios en las hojas de mielina, observadas en los monos, no explican completamente la pérdida de sustancia blanca cerebral que caracteriza el envejecimiento del cerebro humano. Algunos autores han propuesto que todos esos cambios suceden a causa de que los genes asociados con la formación de las hojas de mielina no pueden expresarse completamente y disminuye la formación de sus mRNA y la expresión de las proteínas correspondientes. Esto sucede tanto en el SNC como en el SNP. Todas estas observaciones sugieren que la remielinización a una edad avanzada no tiene las mismas posibilidades de éxito que la que puede ocurrir a otras edades más tempranas. De todos modos, existe la posibilidad de que, con algunos tratamientos, se puede reducir la desmielinización y/o incrementar la remielinización. Se han propuesto numerosas posibilidades terapéuticas, pero en los últimos años son frecuentes las referencias sobre los efectos de algunas hormonales (progesterona, dihidro-progesterona y tetrahidro-progesterona) y sobre ellos se harán algunos comentarios más adelante. Pero nuevamente, la efectividad de estos tratamientos y las complicaciones asociadas a los mismos (riesgo de cáncer, por ejemplo) estarían potencializadas a causa de la edad (Ibanez, C., 2003)

**Tipo celular lesionado.** No todos los grupos neuronales responden de la misma manera al daño. Algunos lo pueden hacer de forma similar y otros no. Así, por ejemplo, las neuronas colinérgicas del área septal con proyecciones al hipocampo, pierden rápidamente la capacidad para expresar ChAT (acetilcolintransferasa), así como también pierden sus receptores de NGF (p75). Como una consecuencia, después de un daño en el sistema nervioso, muchas neuronas con esta localización mueren (Sofroniew y Cooper, 1993). En cambio, las neuronas colinérgicas del núcleo basal con proyecciones al neocórtex, ni pierde ChAT, ni al receptor de NGF, por lo que no mueren. De la misma manera, las posibilidades de remielinización también serán diferentes según la estirpe celular (Sofroniew, et al. 1987).

**Reorganización del citoesqueleto.** La síntesis y el transporte de varios componentes del citoesqueleto son requeridos para apoyar la formación y extensión de los conos neuríticos y axones durante el desarrollo. Los componentes del citoesqueleto como la actina, tubulina y neurofilamentos establecen la polaridad, el calibre del axon y su crecimiento (Caroni, 1997). Estos componentes también proveen el soporte necesario para el crecimiento del nuevo axon, después de un daño.

GAP-43, es una proteína fosforilada que es altamente expresada en conos neuríticos durante el desarrollo y es re-expresada en el proceso de regeneración (Benowitz, 1997). Esta proteína puede reorganizar el citoesqueleto axonal. La mutante de esta proteína en el sistema retinotectal del ratón muestra extensiones anormales de los axones (Strittmater, 1995).

**Actividad neuronal.** La actividad reducida puede hacer a las neuronas más vulnerables al daño. La eficacia y estabilidad de las redes neurales es dependiente de la actividad neuronal, que es proporcionada por la estimulación del medio ambiente. Es decir, ricas conexiones neuronales con sus blancos hará que las neuronas sean menos vulnerables a la axotomía (Titmus y Farber, 1990). Porque para la célula es más económico invertir sus recursos energéticos en disparar apoptosis en una neurona con poca implicación funcional en una red neuronal, de aquella que posea un complejo funcional con varias neuronas, por lo que su muerte sería muy costosa en términos celulares, y será más conveniente invertir en recursos para su restauración.

De acuerdo al principio de aprendizaje "selección neural" la estimulación sensomotora y la rehabilitación, son muy importantes para que el sistema nervioso encuentre la estabilidad funcional después de un daño.

#### 4.2.2. FACTORES EXTRÍNSECOS

**Tipo de lesión.** Los daños en el SN se han clasificado en dos tipos, según sus efectos morfológicos, celulares y moleculares, estos tipos son: Anisomórficas e isomórficas.

Las lesiones anisomórficas se distinguen por dañar de manera directa a la glia limitans y son generados por efectos mecánicos tal como los accidentes, además dañan a la barrera hematoencefálica local y conducen a la lesión de vasos sanguíneos que, aunados a los espasmos vasculares; generan isquemia, anoxia e hipoglucemia.

El contenido sanguíneo entonces se infiltra en el área lesionada y, veinticuatro horas después, se manifiesta un claro edema (debido al incremento de fluido extracelular y de la inflamación de los astrocitos).

Estos eventos conducen a la necrosis y degeneración de mielina de los axones (muerte neuronal primaria) por lo que los infiltrados celulares pertenecientes al sistema inmune (fagocitos) llegan al sitio de la lesión para eliminar los residuos.

1-2 días post lesión grupos de neuronas situadas cerca del sitio de la lesión o conectadas a este, comienzan a morir (muerte neuronal secundaria) lo cual genera la pérdida de funciones sensoriomotoras o cognitivas, dependiendo del área anatómica implicada del individuo. Conforme los macrófagos limpian el área dañada y continúa la muerte celular secundaria, los astrocitos proliferan y se inicia la formación de la cicatriz glial.

Por otra parte cuando el daño es causado por neurotoxinas, tumores o degeneración walleriana se dice que ocurre una lesión isomórfica, la cual no daña de manera directa a la glia limitans y que celularmente está representada por la respuesta y activación de la microglia y su diferenciación en macrófago. Posterior a la respuesta microglial se inicia la activación de los astrocitos que tratan de reparar la lesión (Nieto Sampedro, 2003).

**Distancia del pericarion a la lesión.** Cuando un tracto de nervio es cortado en el segmento distal, el segmento posterior a la lesión sufre degeneración walleriana (Fig. 3.1), la parte anterior a esta lesión tiene posibilidades de sobrevivir, y estas posibilidades aumentan cuando la neurona del axón dañado, tiene conexiones colaterales con otras neuronas (Fry, y Cowan, 1972).

Si la lesión está muy cerca del pericarion, la neurona no sobrevive, porque no le da tiempo de fabricar los elementos necesarios para la reconstrucción. Las neuronas de Purkinje, son la excepción a la regla, ellas pueden sobrevivir después de una axotomía cerca del pericarion (Dusart y Sotelo, 1994), tal vez ello se deba a su rica arborización.

#### 4.2.3. Factores que protegen de la pérdida de la mielina.

**Respuesta inmune.** La producción de citocinas por las células del sistema inmune tiene una influencia sumamente importante en el control de las reacciones inflamatorias que ocurren alrededor de las neuronas dañadas y, consiguientemente, en los mecanismos de reparación y/o remielinización que se inician a continuación de cualquier lesión cerebral. Aunque parezca paradójico, las mismas células de la glía que producen los factores pro-inflamatorios responsables de la extensión de las lesiones en el cerebro, son los productores de citocinas anti-inflamatorias que reducen el daño y estimulan los oligodendrocitos para que lleven a cabo la mielinización de los axones de las neuronas dañadas. Las células de la microglia son importantes estimulantes de la síntesis de la MBP. La depleción de macrófagos reduce la mielinización por los oligodendrocitos después de una desmielinización experimental inducida por lisolecitina. Los TGF $\beta$ -1 son las citocinas de los macrófagos que parecen influir mejor en la producción de MBP y en la mielinización en general (Lara, 2003), pero también los factores del crecimiento de los fibroblastos (FGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Otra citocina relacionada con la neuroprotección y cuya utilidad ha sido demostrada en condiciones experimentales (Zhengwei, et al, 2003) es el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1 $\alpha$ ). Cuando se administra simultáneamente con LPS esta citocina atenúa significativamente las lesiones de astrogliosis y el daño de la sustancia blanca. Asimismo el IL-1ra disminuye la activación intracerebral de la caspasa-3 inducida por los LPS, lo cual confirma su función protectora de los oligodendrocitos y de la mielinización después del daño.

**Actividad de los polimorfonucleares.** La presencia y la actividad de los leucocitos polimorfonucleares influyen significativamente tanto en la extensión del daño neuronal como en los procesos de remielinización que pueden ocurrir posteriormente. En estudios realizados en ratas sobre la recuperación del daño cerebral a causa de una isquemia focal, se ha observado que la zona dañada se encuentra infiltrada por leucocitos polimorfonucleares,

predominantemente neutrófilos y que la depleción de estas células de la sangre periférica puede proporcionar un notable efecto neuroprotector (Mackay, et al, 1996). Como la actividad de los neutrófilos en el sitio de la lesión supone que primero ocurre su salida de los vasos sanguíneos y después su migración hacia el área dañada, es evidente que en este proceso son muy importantes las moléculas de adhesión intercelular como por ejemplo las integrinas de los neutrófilos y las ICAM del endotelio de los vasos sanguíneos capilares. Los estudios realizados administrando anticuerpos monoclonales dirigidos contra las moléculas de adhesión intercelular han demostrado que este procedimiento disminuye significativamente la extensión de las lesiones cerebrales isquémicas porque reduce la afluencia de neutrófilos hacia el área dañada (Li, et al, 1995).

En líneas generales cualquier procedimiento que tienda a disminuir la actividad de los neutrófilos, como la administración del factor inhibidor de neutrófilos, reduce significativamente el tamaño del área dañada después de un infarto cerebral experimental en ratas y puede ser utilizado como un neuroprotector. En el caso de la esclerosis múltiple ocurre una situación paradójica ya que en el curso de los procesos desmielinizantes de esta enfermedad, la presencia de fagocitos (macrófagos) aumenta en relación a las señales microscópicas de remielinización (Prineas, et al, 1993).

**Mecanismos anti-oxidantes.** Su principal efecto es neutralizar los radicales libres y, por consiguiente, reducir la gravedad del estrés oxidativo a causa de la lipoperoxidación de las membranas de las células. Los más conocidos son los que dependen de la superóxido dismutasa. Ya que las reacciones de estrés oxidativo han sido extensamente relacionadas con la pérdida de mielina observada en diferentes enfermedades del sistema nervioso, los mecanismos antioxidantes tienen una gran importancia en la práctica clínica y muchos estudian la posibilidad de incrementar su activación a través de dietas especiales y/o productos químicos.

**Hormonas sexuales.** El daño neuronal puede ocurrir, como ya se ha mencionado, a causa de numerosos factores. Una causa frecuente de daño neuronal son los accidentes y episodios violentos. En los USA, las estadísticas señalan que aproximadamente 500,000 personas por año sufren un daño traumático del cerebro. Esto se refleja en unas 300,000 personas hospitalizadas por esta causa, de las cuales aproximadamente 75,000 mueren (Stein, 2001).

En estos casos es importante no solo la supervivencia del traumatizado sino también la protección de las neuronas del cerebro dañado y la activación de la remielinización para que el individuo que sale del hospital pueda ser reintegrado a la sociedad con un mínimo de discapacidad. En los últimos años se le ha dado mucha importancia al uso de las hormonas sexuales femeninas (estrógenos y progesterona) como un tratamiento neuroprotector y facilitador de la remielinización en los casos de daño cerebral traumático o no. Aparentemente, el valor de esta terapia radica principalmente en las propiedades de estas hormonas como anti-oxidantes de los lípidos o sea que evitan la lipoperoxidación que daña las membranas de las neuronas y destruye la mielina en los casos de estrés oxidativo. El uso de hormonas sexuales femeninas data de hace años cuando las observaciones iniciales mostraron que, después de un trauma cerebral, las mujeres tenían una recuperación funcional más rápida y completa que los varones. Parece que en el cerebro, los receptores para los estrógenos (ER $\alpha$ ) se localizan vecinos a los receptores de las neurotrofinas NGF, BDNF y NT, cuya estimulación tiene como consecuencia promover la protección y la reparación de las neuronas (Toran-Allerand, 1996).

Naturalmente, las diferencias en sus efectos según el sexo obedecen a que los varones tienen menos ER cerebrales que las mujeres. Por otra parte, los estudios posteriores mostraron que la protección contra el estrés oxidativo era solamente una parte de sus mecanismos de acción. La progesterona por ejemplo, también estimula las células Schwann para que aumenten su producción de mielina y reduce la cicatrización glial en el SNC (Koenig, et al, 1995). La progesterona tiene la propiedad de reducir la síntesis de una citocina pro-inflamatoria como el TNF $\alpha$  (Roof, Hoffman, Stein, 1997) y este es otra forma, indirecta, de reducir la lipoperoxidación de las membranas. Las fallas de la remielinización que se observan en los pacientes con esclerosis múltiple o con una edad avanzada, han conducido a una serie de tratamientos experimentales utilizando estas hormonas. Por otra parte, los esteroides sexuales en general pueden revertir los cambios desfavorables en los procesos de mielinización y remielinización que se observan como una consecuencia de la edad avanzada (Ibañez, et al, 2003).

**Factores dietéticos.** Quizás una de las evidencias que muestran una dependencia de la dieta con el fenómeno de prevención de pérdida de la mielina, es el control en la alimentación de las personas que sufren de Adrenoleucodistrofia (ALD). La ALD es una enfermedad de origen genético causada por alteraciones en la síntesis de una proteína transportadora de una

enzima muy importante para el catabolismo de los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), lo que conduce a la acumulación de estos y consecuente alteración de la estructura de la membrana (Cáp. III, tabla).

La terapia más utilizada en la actualidad para el tratamiento de estas patologías es el aceite de lorenzo, una mezcla de cuatro partes de glicerol trioleato y una de glicerol trieruciato triglicérido sintético del ácido erúcico, derivado del aceite de colza, purificado y libre de VLCFAs, que proporciona un producto con un 20 por 100 en ácido erúcico (C22:1) y un 80 por 100 en ácido oleico (C18:1), el cual, combinado con una dieta que restringe la ingesta de VLCFAs, reduce e incluso normaliza los niveles de VLCFAs en el plasma de los pacientes afectados por la ALD (Rizzo, et al. 1989; Uziel, et al. 1991; Mosser, 1993).

El fundamento del uso del aceite de lorenzo, terapia utilizada en el caso clínico presentado, está basada en un trabajo de Rizzo (1986) que muestra cómo la adición de ácidos grasos monoinsaturados, como es el caso del ácido oleico, reduce los niveles de VLCFAs en cultivos de fibroblastos epiteliales de pacientes afectados por ALD, probablemente descendiendo el grado de síntesis de estos VLCFAs saturados, por competición con el sistema enzimático microsomal de elongación. El ácido erúcico evidenció tener un potente efecto depresor sobre la síntesis endógena de VLCFAs.

Aun cuando hay resultados contradictorios acerca del uso del aceite de lorenzo en mejoramiento de pacientes con ALD (Pellicer, 1996), es claro que es requerido un control de los alimentos ricos en AGCML para evitar favorecer la acumulación de estos.

Publicaciones recientes (Thomas, et al, 2003) sugieren que la restricción de calorías y proteínas en la dieta puede aumentar la producción de factores neutróficos en diferentes regiones del cerebro. La restricción dietética también aumenta la neurogénesis, promueve la supervivencia de las neuronas y la plasticidad y activa los genes que codifican para la síntesis de proteínas que participan en el crecimiento y la supervivencia neuronal. Otros autores han observado que (Lee, Seroogy, Mattson, 2002) las restricciones dietéticas no solo son neuroprotectoras sino que también estimulan a las células troncales neurales en el cerebro para producir nuevas neuronas y, por consiguiente, promueven la reconstrucción de circuitos neuronales dañados por lesiones o enfermedades. Paralelamente a estos trabajos, se han encontrado evidencias sugestivas de

que las dietas ricas en calorías y proteínas, que aumentan los niveles en el suero de la homocisteína, la glucosa y el colesterol, parecen aumentar el riesgo de enfermarse con desórdenes neurodegenerativos.

**Factores psicológicos.** La búsqueda de explicaciones para la incidencia de algunos desórdenes mentales ha conducido a proponer diferentes hipótesis, de las cuales no todas han sido aceptadas. Algunos autores que han encontrado una disminución en el número y la densidad de las neuronas y de la mielina en el cerebro durante las autopsias de pacientes esquizofrénicos y, en vista de este hallazgo, sugieren la posibilidad de que la enfermedad sea una consecuencia de esta disminución en el número de las células. Otros sostienen lo contrario, es decir que primero se establece la enfermedad y luego ocurre la reducción de la masa cerebral. Estas proposiciones opuestas han conducido a una serie de estudios sobre los factores que, durante la vida de una persona aparentemente sana, pueden reducir la cantidad de neuronas en el cerebro. Algunos han propuesto que varias enfermedades que ocurren durante el desarrollo embrionario o en el periodo del posparto inmediato pueden influir sobre la neurogénesis y que este hecho repercute en la salud mental del adulto. Algunos trabajos señalan que el estrés y las infecciones virales neonatales están asociados con un riesgo mayor de tener esquizofrenia y/o desórdenes afectivos (Brown, et al, 2000). Otros autores señalan que el estrés prenatal en monos rhesus afecta la cantidad de mielina en el cerebro, ya que han comprobado que reduce el volumen del hipocampo e inhibe la neurogénesis en la circunvolución dentada del cerebro (Christopher, et al, 2003).

La circunvolución dentada contribuye de una manera importante a regular la plasticidad cerebral por cuanto tiene un recambio que asegura un equilibrio entre la muerte de neuronas y la formación de otras nuevas. El estrés altera este equilibrio y provoca una disminución celular en esta región del cerebro. Los mismos autores han encontrado que el estrés prenatal modifica la capacidad para producir citocinas inflamatorias en los monos una vez que llegan a su edad adulta (Coe, CL, 2002). De este modo se puede observar que algunos factores psicológicos y/o emocionales pueden influir no solo en el progreso de la neurogénesis sino también en el daño de neuronas en ciertas condiciones y edades.



### 4.3. Diferencias en la regeneración del SNP y la del SNC.

Con los experimentos de Aguayo (1981), fue posible aceptar que el SNC tiene la capacidad para regenerarse. En su experimento utilizó un injerto de un nervio periférico en la vía visual del ratón, y se empezó a notar que hay algo en el SNP que facilita, o posee características que facilitan la regeneración, y que no hay en el SNC. El experimento de Aguayo, se ha repetido con otros tipos de injertos, como SC, glia olfatoria envolvente, o tejido fetal, en donde se observan que antes del injerto era un tejido inhibitorio, y con el injerto se puede promover la regeneración (Bray, 1991, Li, 1997, Navarro 1999). Por lo que es importante el análisis de los factores involucrados en la regeneración del SNP y el SNC, una comparación que rescate las claves involucradas en el éxito o en el fracaso de la regeneración.

Se ha propuesto que las claves se hallan en el medio ambiente, desde el siglo XIX, Ramon y Cajal (1928) anunció que la incapacidad del SNC para regenerarse era debida a los componentes del medio externo que rodeaba las neuronas. En esta tesis se ha encontrado que esto es cierto, sin embargo no es la única diferencia clave entre los sistemas.

Conocer en qué consisten estas diferencias nos puede ayudar a entender las limitaciones del SNC para regenerarse y por ende para remielinizarse, como también entender las ventajas que tiene el SNP ante el SNC. Esto nos ha llevado a la realización de la siguiente tabla que se ha dividido en dos partes, factores intrínsecos y extrínsecos, que se muestra a continuación:

Tabla 4.1. Factores intrínsecos que influyen en la regeneración axonal

Factores intrínsecos	SNP	SNC
Transporte retrogrado de señales del daño	Eficiente	Ineficiente
Síntesis de componentes del citoesqueleto	Eficiente	Ineficiente
Transporte anterógrado axonal de componentes del citoesqueleto	Eficiente	Ineficiente
Expresión de GAP-43	Regulación regular	Regulación inconsistente

(Tuszynski, MH y Kordower, J., 1999).

Tabla 3.1. Factores extrínsecos que influyen en la regeneración axonal (Tuszynski, MH y Kordower, J., 1999).

Factores extrínsecos	SNP	SNC
<b>Fagocitosis y recolección de restos degenerativos.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Células de Schwann tiene propiedades fagocíticas después del daño neurológico</li> <li>• Macrófagos residentes</li> <li>• Rápido reclutamiento de macrófagos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los oligodendrocitos no tienen propiedades fagocíticas</li> <li>• Microglía</li> <li>• No es rápido el reclutamiento de macrófagos</li> </ul>
<b>Diferencias anatómicas que sirven como apoyo estructural y guía para los axones en crecimiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La estructura del nervio periférico hace que el axón este mas protegido (vea figura tal)</li> <li>• Una célula de Schwann mieliniza solo un segmento del axón</li> <li>• Las bandas de Büngner son un arreglo lineal de células de Schwann y lámina basal que se construye donde existía el axón y sirven de andamio para el crecimiento del axón dañado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un oligodendrocito mieliniza varios segmentos diferentes</li> <li>• No hay apoyo ni guía para el crecimiento axonal</li> <li>• La glía olfatoria envolvente tiene características de glia radial y células madre</li> </ul>
<b>Factores tróficos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las SC presentan apoyo trófico autócrino</li> <li>• Producción específica espacial de factores tróficos</li> <li>• Secretan factores quimiotácticos relacionados al crecimiento durante el desarrollo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los Oc dependen del axón</li> <li>• Los astrocitos producen factores tróficos de manera no específica espacial</li> <li>• Secretan repulsinas (ej. Semaforina 3 / colapsina)</li> <li>• Receptor truncado de TrkB expresado en astrocitos, oligodendrocitos y la cicatriz glial</li> </ul>
<b>Moléculas de la matriz extracelular (MEC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sustrato permisivo</li> <li>• Las células de Schwann producen colágena laminina y fibronectina, lo cual permite al axón dañado asociarse y extenderse. Tambien producen moléculas de adhesión N-1 y N-CAM</li> <li>• MAG es neutralizada por laminina 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moléculas no permisivas para el crecimiento, de la matriz extracelular (proteoglicanos):</li> <li>➤ Heparan sulfato proteoglicano</li> <li>➤ Chondroitin sulfato proteoglicano</li> </ul>

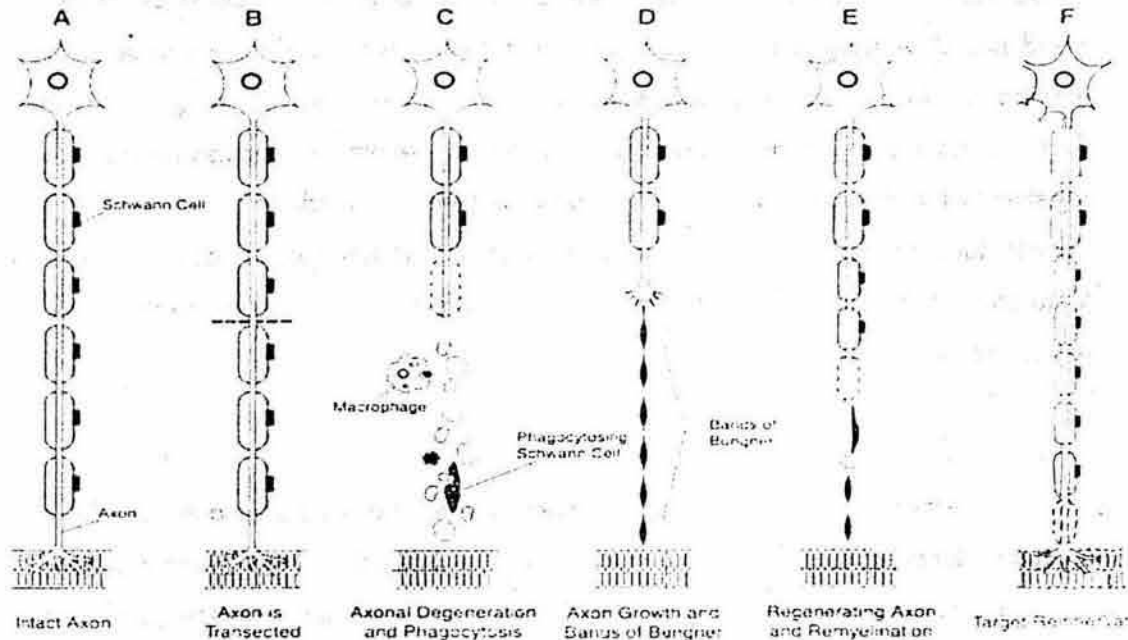


Fig. 4.1. Efectos de la axotomía en el SNP. (A) Un axon motor intacto. (B) el nervio es trasectado en un solo sitio. (C) El segmento proximal continúa su degeneración, el axon se desintegra y es fagocitado por macrófagos residentes y reclutados, también la SC puede fagocitar. (D) Siguiendo a la degeneración Walleriana, el segmento distal las SC se dividen y se alargan longitudinalmente el axon un tubo de lamina basal, llamado bandas de Büngner. El cono del axon crece a lo largo de dicho tubo, y la SC empieza a envolver al axon a medida que crece. (E) El axon regenerado hace una reinervación a su blanco (Túszynski, MH y Kordower, J., 1999).

De la anterior comparación es de notarse los siguientes factores que tienen un impacto mayor sobre la regeneración:

- El trabajo eficaz y rápido de la fagocitosis, establece la limpieza de los restos de tejido dañado, permite un espacio vacío para el crecimiento del axón, y un espacio sin sustancias que interfieran en el proceso de regeneración, ello también evita que la inflamación se agudice.
- Las diferencias neuroanatómicas de ambos sistemas nos permite ver que ante un daño de igual magnitud en ambos sistemas, el SNC está más comprometido por su complejidad la cual es resultado de la necesidad de flexibilidad, ya que el sistema no requiere de límites, puesto que se adapta a las necesidades cognitivas del individuo. Por eso el SNC, no cuenta con las bandas de Büngner, la guía está determinada por el aprendizaje. Es decir si se daña el área implicada en la categorización del color, este

conocimiento se refleja en las conexiones establecidas por la experiencia en dicha área, o red neural. Ante un daño, puede haber una desconexión, por lo que la señal del impulso nervioso, tenía una guía establecida que se perdió. Por lo que hay que potenciar de nuevo esta vía mediante el aprendizaje, y reforzar al impulso nervioso con la estimulación de dicha vía, es decir rehabilitar al sistema dañado.

Por otro lado en el SNP no se requiere de una flexibilidad tan alta, es decir no requiere tanto conocimiento como en el central y esto es evidente al observar sus estrategias de regeneración.

Estos puntos convergen entre sí cuando se describen a nivel molecular, ya que los eventos celulares y moleculares explican el éxito o el fracaso de la regeneración. Por un lado trataremos la influencia del sistema inmune en la regeneración, y por otro lado revisaremos cuatro receptores que consideramos clave, el receptor Nogo-66 (NgR), y su coreceptor p75NTR, los mecanismos regulatorios de crecimiento y apoptosis entre los receptores trkA, y p75NTR, el receptor de apoptosis (Fas/APO), y la vía p35, y los receptores de las citocinas Neurotróficas. Y brevemente mencionaremos una novedosa función que se le atribuye a TNF- $\alpha$  y el factor transcripcional NF $\kappa$ B.

## V. Factores inhibidores

---

Ya se ha escrito que las diferencias entre el sistema nervioso periférico (SNP) y el sistema nervioso central (SNC) inciden sobre las posibilidades de regenerar o no el tejido que ha sido dañado o que ha muerto. Esas diferencias conducen a que en el SNP haya regeneración y que esto no ocurra en el SNC. Las diferencias más importantes se encuentran entre los mecanismos bioquímicos que participan como inhibidores de la regeneración de las neuronas. En ellos se han identificado una serie de moléculas que tienen actividades biológicas diversas y que se van a describir brevemente a continuación. Estas moléculas se pueden clasificar en dos grupos:

### Moléculas que pertenecen a la mielina

- NOGO (NI-35 y NI-250)
- MAG y MOG

### Moléculas producidas por los astrocitos reactivos

- Proteoglicanos de la matriz extracelular  
(Familia de condroitín sulfato proteoglicanos)
  - heparán sulfato
  - condroitín sulfato
  - Fosfacan
  - NG2 proteoglicano
  - Neurocan, agregan, versican
- semaforina IIIA/colapsina
- efrinas
- netrinas
- tenascina C

## 5.1. Receptor común de los inhibidores de la mielina: Nogo-66 (NgR)

Una de las primeras sustancias inhibidoras del crecimiento axonal que se descubrieron después de un daño en el SNC, fueron unas proteínas de la mielina que, en función de sus pesos moleculares, fueron denominadas NI-35 y NI-250 (actualmente Nogo). Estas proteínas surgen de los restos de la mielina cuando hay un daño en el SNC. Para poder identificar que fracción de la mielina tenía función inhibitoria se hizo uso de un anticuerpo monoclonal denominado IN-1, que reaccionó contra las proteínas antes mencionadas, además al unirse a ellas permitió la regeneración de los axones (Caroni and Schwab, 1988, 1990).

Cuando se estudia el fracaso de la regeneración en el SNC, se encuentra con una lista de inhibidores, pero lo que llama la atención es la ambivalencia que presentan los resultados experimentales en relación a estos. Como es el caso de la tenascina-C, que en algunos casos favorece la regeneración, donde ella puede antagonizar los efectos proadhesivos del colágeno, fibronectina, laminina, etc., una propiedad que puede ayudar a mantener un estado diferenciado y posee efectos inmunomoduladores (Hibino, et al., 1998) y en otros casos se le asignado un papel inhibitorio a la familia de la Tenasina (J1/160 y J1/180) (Pesheva, Speisse, Schagner, 1989) (Figura 5.1). Además en el desarrollo tiene un papel bifuncional, es decir es un quimiorepelente o un quimioattractor dependiente de la etapa del desarrollo en que participe esta molécula (Zigmond, 1999).

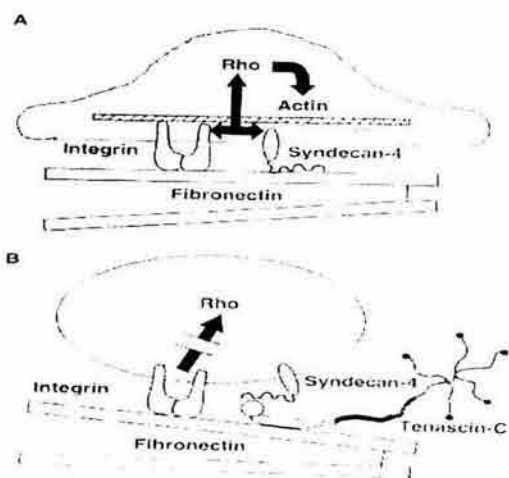


Fig. 5.1. Propuesta del mecanismo por el cual, la tenascina C, inhibe el spreading celular mediado por la fibronectina. A) la unión de un fibroblasto a la fibronectina mediante la integrina y el síndecan-4, de manera simultánea, inician la activación de la vía Rho la cual tiene como efecto el ensamble de las fibras de actina conduciendo al cambio del citoesqueleto y al spreading celular. B) la tenascina C se une a una región del síndecan-4 impidiendo que este se una a la fibronectina y concomitentemente inhibiendo la vía Rho (Chiquet-Ehrismann, 2003).

Todo ello lleva a la búsqueda de puntos de intersección de las vías de señalización intracelulares, producidas por los inhibidores, que nos permitan entender los resultados contradictorios que nos presenta la literatura en relación a este tema. Uno de estos puntos de unión que es de gran utilidad para nuestro propósito es el receptor Nogo-66 (NgR) que funciona como un punto de convergencia en la traducción de señales para varios inhibidores asociados a la mielina (Aaron, et al, 2003).

Este receptor es predominantemente expresado en el SNC en neuronas y en sus axones, está asociado a la membrana por un motivo glicosilfosfatidilinositol (GPI), y le falta un componente citosólico, por lo que para lograr una transducción de la señal necesitaría un co-receptor.

Mediante estudios en un ratón mutante en p75NTR, se ha probado que una fracción de p75 se asocia con NgR. Parece que p75 puede ser un co-receptor para NgR en algunas circunstancias, como mediar la inhibición de la regeneración mediada por moléculas integrantes de la mielina.

El ligando natural del receptor NgR es un fragmento de la proteína Nogo-A, este fragmento consta de una cadena polipeptídica de 66 aminoácidos (Nogo-66). Este receptor tiene otros dos ligandos, dos glicoproteínas asociadas a la mielina, MAG y MOG (Wang, 2002). Como mencionamos anteriormente, MAG es necesaria para establecer el contacto de la mielina con el axolema, y que así sea posible la iniciación de la mielinización en condiciones del desarrollo (Cap. 1).

Es importante mencionar que MAG es susceptible a la proteólisis por una proteasa activada por el  $Ca^{++}$ , la cual está ubicada en la mielina. La conversión de MAG a su derivado soluble (dMAG) ocurre más rápidamente en la mielina humana que en la mielina del ratón, y su velocidad de formación está incrementada en la materia blanca de los pacientes con esclerosis múltiple (Moller, 1996).

MAG puede tener dos rutas biológicas que explicarían el fracaso de la remielinización. Después de un daño al SN quedan restos de mielina, y podrían quedar algunas moléculas de dMAG en espacios extracelulares (Tang, 1997) y hacer enlace con los gangliósidos del axolema, y ocupar los sitios de enlace para MAG en la mielina, y de este modo evitar el contacto necesario para el inicio de la remielinización. Por otro lado MAG se uniría a NgR activándolo.

Lo anterior concuerda con lo dicho por algunos autores, que la limpieza ineficaz del sistema inmune deja restos de mielina persistentes que serían los causantes del fracaso de la regeneración (Schwab, et al., 1993), por lo que no es aplicable el termino "moléculas inhibitorias" sino "inhibidores accidentales".

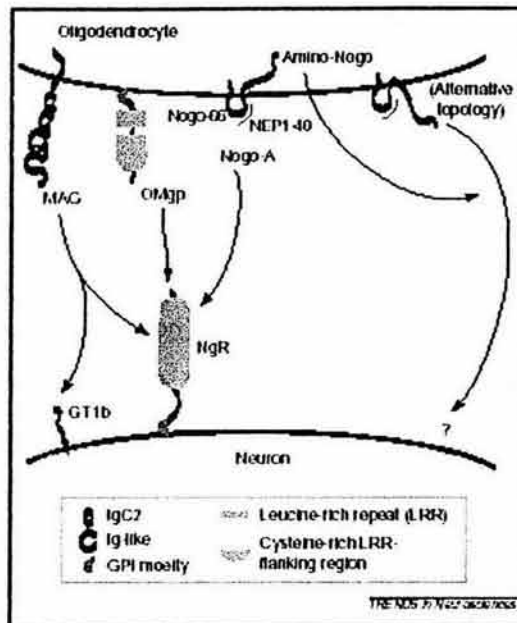


Fig.5.2. El receptor Nogo-66 (NgR) y sus ligandos (Aaron, et al, 2003).

Existen otros mecanismos en donde intervienen pro-neurotrofinas, p75, metaloproteasas y proteoglicanos que regulan la estructura de la matriz extracelular, y que de algún modo una mala respuesta inflamatoria rompe con esta regulación (Cáp. VI). Los proteoglicanos, de acuerdo a esta teoría serían otros inhibidores accidentales, donde su capacidad inhibitoria estaría asociada más a la inflamación, que a la actividad de sustrato no permisivo para la regeneración en el SNC.

### La traducción de señales entre NgR y p75NTR.

La relación entre p75NTR y la respuesta celular a la inhibición, se ve involucrada en dos posibilidades de interacción. Por un lado se favorecería la inhibición, activando la vía RhoA; como ruta común del colapso de la neurita (Fournier, et al. 2003), y por otro se impediría la inhibición (Fig. 5.3.).



Una posibilidad es que p75 se una al gangliósido GT1b, o que se una a NgR, permitiendo la activación de RhoA. La segunda posibilidad es un mecanismo alternativo que puede revertir la respuesta celular a la inhibición. Se trata de la competencia entre dos receptores, NgR y TrkB/C por un coreceptor común que es p75 (Yamashita, et al., 1999).

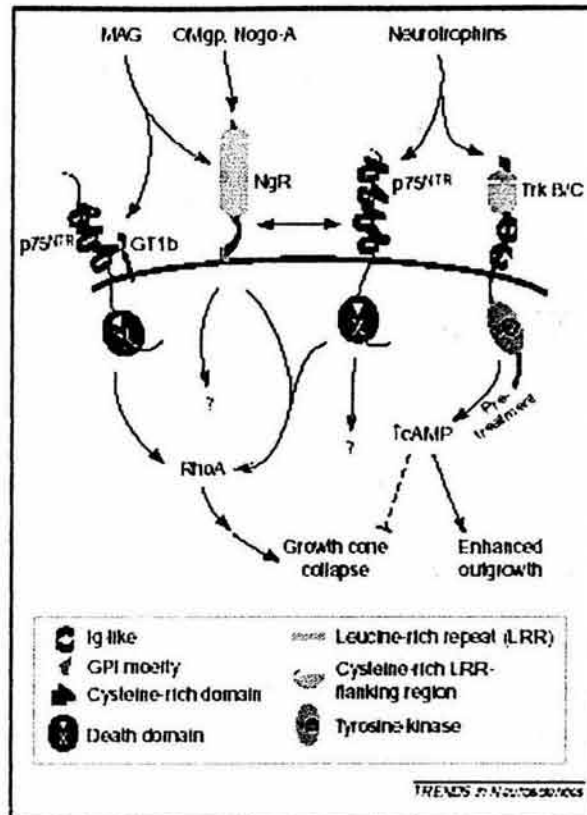


Fig.5.3. Las vías de señalización entre NgR y p75NTR (Aaron, et al, 2003)

Las neurotrofinas se unen tanto a TrkB/C, como a p75. La coactivación de Trk y p75 evitaría la unión de p75 al receptor NgR y de este modo se fomentará la inhibición de la inhibición ejercida por RhoA. Generando un medio ambiente permisivo para el crecimiento de la neurita. Esta competencia entre los receptores donde p75NTR puede interactuar nos habla de otros mecanismos de señalización adicionales, independientes de la asociación con NgR (Cáp.6).

Una posible función de la interacción de estos receptores, es la de poner límites a la plasticidad neuronal, cuando ha finalizado el desarrollo de una vía cortical sensorial; es decir, segmentar las áreas en módulos funcionales impidiendo la expansión de una área a otra área que no le correspondiera y que entorpecería o redujera la función de la área vecina.

## La vía RhoA

La vía RhoA como vimos anteriormente participa en el desarrollo del colapso del cono en crecimiento; RhoA es una GTPasa que regula la despolimerización de actina, que es una proteína del citoesqueleto (Alberts, 2000).

La vía RhoA no solamente puede ser iniciada por los inhibidores de la mielina, sino que también por las repulsinas, que son señales que participan en el proceso de guía axonal durante el desarrollo, evitando conexiones aberrantes. Algunas repulsinas han sido asociadas como inhibidores de la regeneración entre ellas se encuentran, la semaforina, efrina y tenascina-C (Shearer, y Fawcett, 2001). La Tenascina-C y R, son el principal constituyente de la matriz extracelular (MEC) durante el desarrollo, y persisten en ciertas regiones del SNC adulto. Sus efectos inhibitorios o regenerativos pueden depender de su interacción con otros componentes de la MEC.

Podríamos asociar que el intento de reparar o reestablecer al sistema dañado, sea la recopilación de las etapas del desarrollo; por lo que la búsqueda de mecanismos claves o semejantes entre ambos, nos permitan entender el papel de la inhibición en la regeneración.

A continuación mostraremos una figura que ilustra como una repulsina, en este caso la efrina, puede activar el colapso del cono en crecimiento:

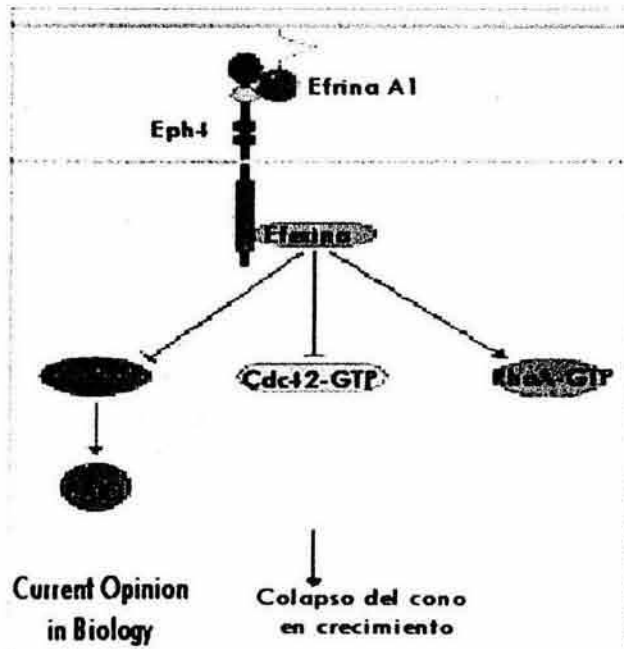


Fig. 5.4. La vía de señalización de una repulsina llamada efrina. La efrina (Ephrin A1), es el ligando para el receptor efrina tirosina cinasa (Eph4). La efrina puede activar a RhoA e inhibir a Rac y Cdc42-GTP. El resultado de la red es inducir el colapso del cono en crecimiento. Tanto la vía Rac y Cdc42 regulan la polimerización de actina para dar lugar al crecimiento del cono. La efrina activa a la vía RhoA e inhibe a Rac y Cdc42, dando como resultado final el colapso del cono en crecimiento.

Cuando un cono esta en crecimiento se mueve rápidamente a lo largo de una vía estrecha, pero cuando esta en una encrucijada tiene que tomar decisiones y sus filopodios se radian y se vuelven más amplios de forma similar a un abanico. En la guía axonal tanto las señales repelentes como las atrayentes no llegan al cono de modo independiente o aislado, sino que el cono recibe constantemente una variedad de estas señales de ambos tipos, en gradientes de concentración a lo largo de una vía; las cuales pueden moldear sus formas y definir la dirección de su crecimiento.

La forma de regular la guía axonal puede ser explicada por dos tipos de modelo, uno instructivo y otro permisivo. En el primero hay una competencia entre las vías de señalización donde la asimetría entre los receptores que activan a Rac y RhoA causará el crecimiento del cono hacia un gradiente de la señal de atractiva, y si hay una simetría entre los receptores antes mencionados se neutralizarán y no habrá crecimiento.

En el segundo hay una competencia entre las GTPasas dependiente del gradiente de concentración de señales repulsivas y atractivas, donde Rac y Rho no necesitan de la activación por la vía de señalización y actúan directamente sobre la producción de actina generando dominios intracelulares permisivos o no permisivos para la polimerización de actina (<http://www.cns.caltech.edu/bi150/lecture13.03.pdf>).

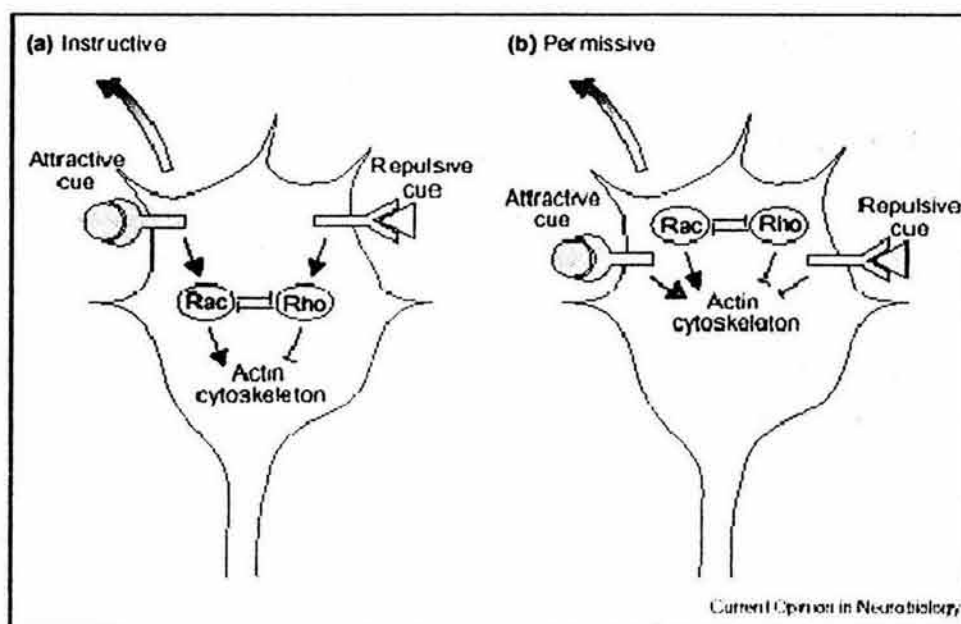


Fig.5.5. Modelo Inductivo y modelo permisivo

El balance y la competencia de las señales determinaran el rumbo de la respuesta celular a las señales del medio ambiente.

## 5.2. Proteoglicanos de la matriz extracelular en el SNC

La matriz extracelular es un conjunto de proteínas agrupadas de tal forma que delimitan la estructura del tejido, esta compuesta, principalmente, por moléculas conocidas como proteoglicanos. Los proteoglicanos son también expresados en la superficie celular también como en granulocitos.

Un proteoglicano es una proteína de tipo alfa hélice a la cual se encuentran unidas moléculas de polisacáridos denominados glicosaminoglicanos (vea fig. 5.5.).

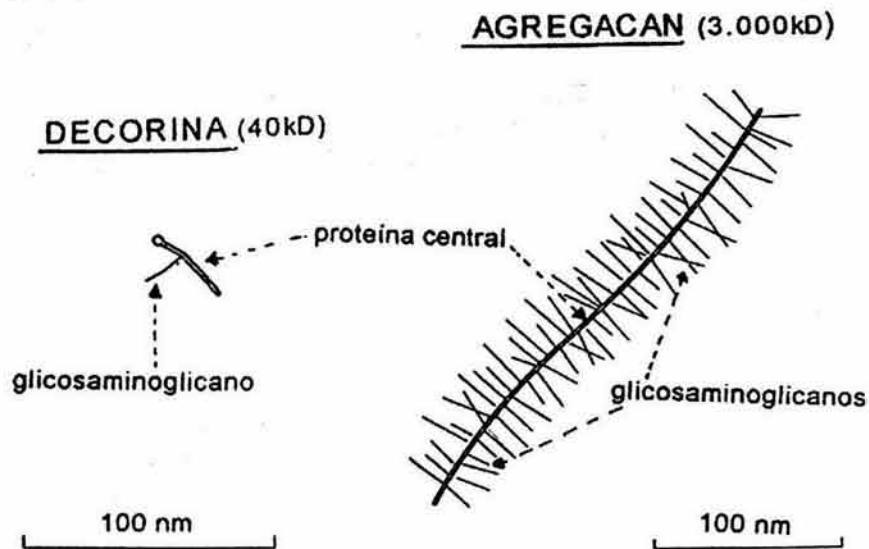


Fig.5.6. Estructura de un proteoglicano, en este caso del agregacan

<http://escuela.med.puc.cl/paginas/Cursos/segundo/histologia/HistologiaWeb/paginas/co21142.html>

Los glicosaminoglicanos son polímeros cuya base de polimerización es un disacárido que se compone de una hexosa y una hexosamina N-acetilada y/o sulfatada/fosfatada (Fig. 5.6.) (Voet,).

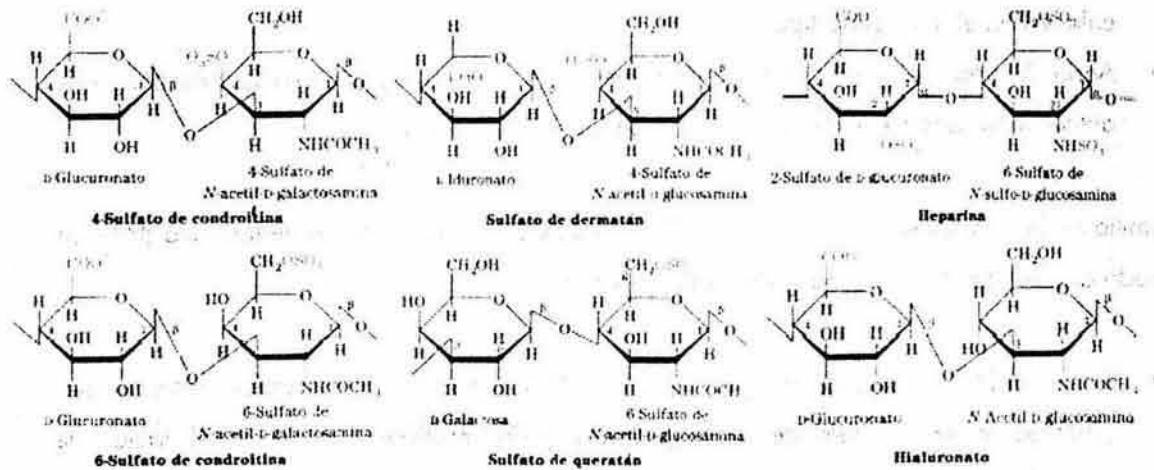


Fig. 5.7. Unidades de disacárido que se repiten en los glicosaminoglicanos comunes. Esta figura es importante porque nos permite hacer comparaciones de cómo el grupo sulfuro (carga negativa) está dispuesto en los diferentes glicoaminoglicanos (Voet, CD-Room)

A continuación presentaremos una lista de los proteoglicanos neuronales, aunque pueden tener funciones en otros tejidos ([http://www.uku.fi/laitokset/anat/PG/nerve\\_pg.htm](http://www.uku.fi/laitokset/anat/PG/nerve_pg.htm)). Todos son miembros de la familia de los proteoglicanos condroitin sulfato proteoglicanos (CSPs):

- **Condroitín/dermatan sulfato.** Fue el primer proteoglicano que se encontró en el SN, como inhibidor de la regeneración axonal producido por los astrositos reactivos. Puede dirigir la migración axonal, en aquellas áreas que les falta neuronas de la cresta neural.
- **Heparán sulfato (HS).** Realza la regeneración de neuritas, y pueden afectar la polaridad. También tiene la habilidad de enlazar factores tróficos.
- **Heparina.** Potencia la unión de todos los FGFs a sus receptores y los protege de su inestabilidad en solución (Gallagher, 1994, 1997). Altas concentraciones de heparin inhiben la proliferación celular mediada por FGF.
- **Fosfacan** Une neuronas y moléculas de adhesión celular neuronal (NCAM, NgCAM). Tiene alta afinidad al receptor tipo tirosina cinasa.
- **NG2 proteoglicano.** Es un proteoglicano asociado a la membrana celular. Tratamientos que cambian la apariencia de NG2, altera la apariencia del colágeno

tipo VI, sugiriendo que NG2 puede mediar las interacciones matriz celular mediante un enlace con el colágeno tipo VI.

- **Agrin.** Es una molécula que tiene un papel clave en la agregación de los receptores de acetilcolina durante el desarrollo de la placa neuromuscular.

La familia de lecticanos son un grupo de CSPs capaces de unirse al ácido hialurónico (HA), de tal modo que se forman agregados de proteoglicanos:

- **Brevican.** Se ha ubicado en la región CA1 del hipocampo. Motivos estructurales, como: repeticiones en tandem de proteoglicanos (PTR), motivos como en el factor de crecimiento epidermal, dominios parecidos a la proteína reguladora del complemento (CRP) y dominios parecidos a lectina (Lectin) los cuales podrían servir como receptores de matriz extracelular.
- **Neurocan, agrican, versican.** Tienen una doble asa para unirse al hialuronato y ácido terminal como EGF. Neurocan se une a las moléculas de NCAM e inhibe adhesión neuronal y crecimiento de la neurita.
- **Hialuronato (HA).** Promueve la migración fibroblastos, protege contra el daño producido por radicales libres, influye en la cantidad y naturaleza de la producción de colágeno y une activadores de metaloproteasas de la matriz (Chen y Abatangelo, 1999). Esto último explica porque HA promueve la regeneración (pro-neurotrofinas, Cáp.VI) observada en la piel fetal, la cual es rica en HA.

## Función

Estos proteoglicanos cumplen un papel importante durante el desarrollo del SNC (y de cualquier otro tejido) limitando el crecimiento de las células para dar forma al tejido. En el SNC los proteoglicanos tienen un papel importante en el desarrollo, también modulan el tránsito de factores tróficos, esto lo hacen regulando la cantidad óptima que hay en el medio de factores tróficos (Ruoslahti & Yamaguchi, 1991), ellos funcionan como una red, donde los factores tróficos quedan atrapados quizá por unirse a las cadenas de glicosaminoglicanos, y se van liberando por gradientes de concentración.

Estos factores tróficos que quedan en la red de proteoglicanos, cuando se liberan son atrapados por los astrocitos. Una hipótesis dice que los astrocitos poseen isoformas truncadas de TrkB (Frisen, 1993), y ellos pueden funcionar como una "esponja trófica", que chupa a los factores tróficos concentrados en la red de proteoglicanos, que llevan al sitio de la lesión el suministro trófico que pueden necesitar las neuronas (Fig.5.7.)

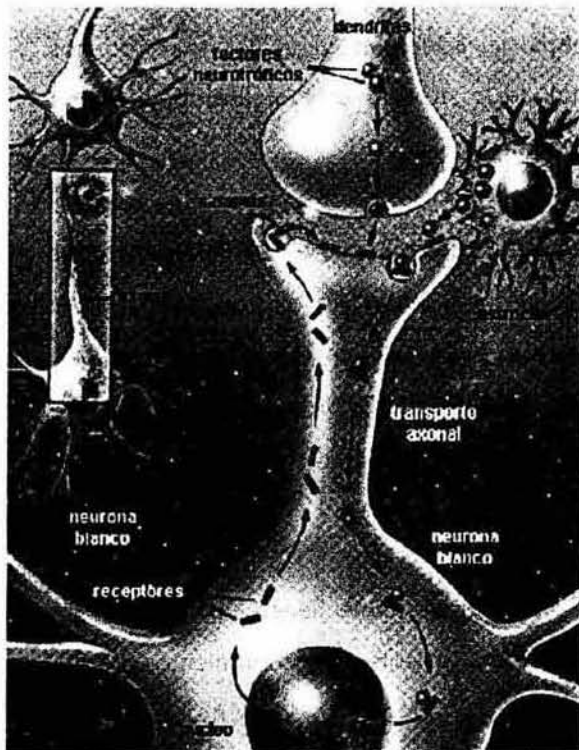


Fig. 5.8. Mecanismo de acción de las neurotrofinas. El factor trófico proveniente de la dendrita de una neurona o de un astrocito se libera al espacio intercelular. Luego de unirse a un receptor se internaliza y por transporte axonal llega al núcleo donde puede ejercer su acción. Un mecanismo de acción alternativo de las neurotrofinas es un efecto citoplasmático de instalación más rápida (Fitzman, 2003).

Los proteoglicanos han sido reportados como moléculas inhibitorias de la regeneración, pero ello puede deberse a una producción excesiva que lleva a la formación de varias capas de matriz extracelular. Las citocinas como, IL-1, IL-6, CNTF y TNF- $\alpha$  son producidas por las células infiltradas, como una respuesta al daño pueden modular la producción de proteoglicanos por los astrocitos. Y si la inflamación es prologada, esto explicaría una posible producción excesiva de los proteoglicanos

Esta MEC puede volverse un terreno tortuoso, o bien una barrera mecánica que impida el libre transito de las moléculas. Manuel Nieto Sampedro (1999) encontró que si el tejido gliótico se comportaba como una barrera mecánica era debido a dos tipos de proteoglicanos, el heparán

sulfato y el condroitín sulfato. Y que la capacidad inhibitoria de estos proteoglicanos se hallaba en la cadena de glicosaminoglicanos (GAG), ya que el núcleo de la proteína era inactivo.

También observo cambios en la concentración de estos proteoglicanos durante ciertas etapas del desarrollo, por ejemplo que alcanzan su máxima expresión alrededor del día 3 postnatal y decrecientan fuertemente en el cerebro adulto del ratón. También se ha observado que la digestión enzimática de proteoglicanos condroitín sulfato, promueven la reactivación de la plasticidad en la dominancia ocular en las columnas del córtex visual de las ratas adultas (Pizzorusso, et al 2002) y la regeneración funcional de la medula espinal (Bradbury, et al, 2002).

Podríamos inferir que el papel de los proteoglicanos en el desarrollo sea el de encerrar grupos de neuronas en módulos cuando sea definido un proceso del desarrollo, o bien que su papel regulador del desarrollo sea muy preciso a la etapa del desarrollo en que se ocupe. Dicho modo de regulación puede estar mediado por modificaciones que ocurran en el dominio N-sulfatado, porque se ha visto que tales modificaciones pueden crear sitios específicos de unión para muchas otras moléculas de la MEC (Guimond, et al, 1993; Wang, 1995).

No obstante los componentes de la matriz extracelular no solamente tienen una función en delimitar el tejido o regular el flujo de moléculas. En recientes descubrimientos se ha descubierto su influencia en el desarrollo de las células madre, donde la elección del linaje de dichas células depende de la constitución de la MEC a la que se encuentren expuestas. Por ejemplo una proporción de células madre de osteoblastos expuestas a HS hipocampal adoptaron fenotipos neuronales (Chipperfield, et al, 2002).

Algunas neurotrofinas como LIF, EGF y FGF, se han identificado como factores necesarios para disparar la proliferación de células madre (Carpenter et al., 1997; Carpenter et al., 1999; Palmer et al., 1999). FGF parece ser crucial para las células madre, FGF posee 4 tipos de receptores tirosina cinasa. Los FGFs muestran una variedad de grados de especificidad y afinidad a estos receptores (Ornitz, 1996, 2000), esta afinidad puede ser modulada por las diferentes formas de glicoaminoglicanos del HS. Tanto FGFs y sus receptores poseen sitios de unión a los HS. Al respecto de lo anterior se ha hipotetizado que HSs sirven directos enlaces de FGFs a regiones específicas de unión a HS sobre un competente receptor de FGF, para formar un complejo ternario (McKeehan et al, 1994; Ornitz, 2000).



Este complejo podría ser un mecanismo regulador de la proliferación celular, pero lo cierto es que aún no se conocen los mecanismos de señalización de FGFs. Por lo que aún queda un camino por descubrir en relación a los proteoglicanos y su papel en la regeneración, que como hemos visto no son del todo inhibidores.

### 5.3. Astrogliosis y la cicatriz glial.

*"La glia reactiva impide la regeneración axonal actuando como una barrera mecánica pasiva o como una fuente activa de moléculas inhibitorias"*

Ramón y Cajal, 1914

La astrogliosis (astrocitos reactivos) se refiere a la respuesta de los astrocitos frente al daño, los astrocitos proliferan y sufren cambios morfológicos, que se caracterizan por un aumento de volumen (hipertrofia) e incremento en su producción de filamentos más largos y de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP). Que se forme la subsiguiente cicatriz glial después de la reacción de los astrocitos, dependerá del tipo de daño (Cáp. 4).

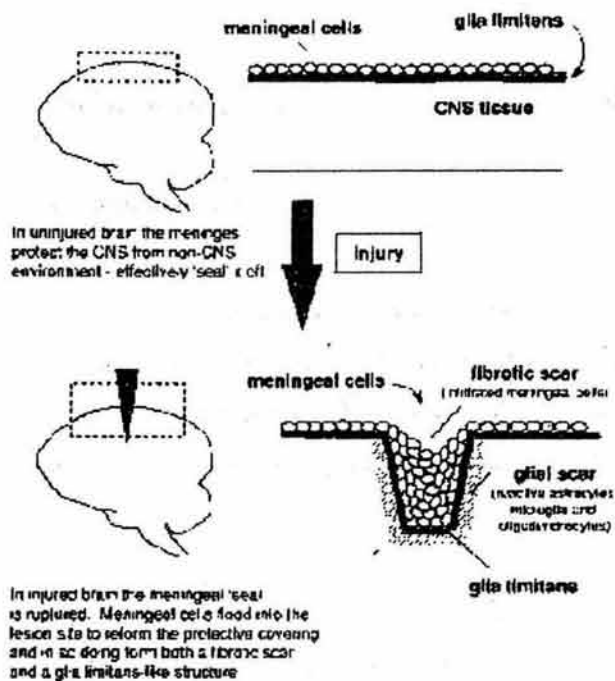
Así vemos que en un daño isomórfico después de la respuesta microglial inicial, los astrocitos evitan a la microglia reactiva y se disponen a su alrededor. En un daño anisomórfico que daña a la glia limitans, esta red glial ocupara el sitio de la lesión para repararla, y los astrocitos reactivos formaran una cicatriz glial e incrementaran la cantidad de proteoglicanos en y alrededor de la cicatriz glial (Nieto-Sampedro, 2003).

La glia limitans es una estructura formada por astrocitos que forma la interfase junto con la lámina basal entre los astrocitos y las células meningeales. En este segundo caso las células meningeales migran dentro de la cavidad de la lesión. Esta infiltración reestablece las meninges y forman la cicatriz fibrotica y fibras de colágeno, para poder formar esta cicatriz es necesario la liberación de factores tróficos después del daño (Sherear y Fawcett, 2001).

Desde tiempos de Cajal a la cicatriz glial se le ha considerado el principal obstáculo de la regeneración, pero recientes evidencias sugieren que la reactividad de los astrocitos puede ser un intento para promover la recuperación del SNC; en particular, los factores tróficos son

producidos alrededor de la lesión, especialmente en las tempranas fases de la reactividad de los astrocitos (Nieto-Sampedro et al., 1982; 1983; Needels et al., 1986). Este mismo grupo piensa que la habilidad para manipular la reactividad de los astrocitos puede tener implicaciones para la regeneración del SNC.

Hay otro grupo que piensa que la verdadera barrera para la regeneración es la cicatriz



fibrótica; ya que sus resultados experimentales muestran que evitan que crucen los axones en crecimiento, además las células meningeales pueden producir proteoglicanos los cuales también pueden participar en este fenómeno inhibitorio. Ellos han observado que al inhibir la infiltración de las células meningeales hay un proceso de cicatrización atenuado, y que el proceso glial que comprometía a la glia limitans no está estrechamente interrelacionado (Sherear, & Fawcett, 2001).

Fig. 5.9. Cicatriz glial.

La familia de citocinas que comprende a los factores de crecimiento transformador beta (TGF- $\beta$ ), son liberadas después del daño, y estimulan a las células meningeales en su infiltración y exacerbación en el proceso de cicatrización. Cuando se bloquea a TGF- $\beta$  se inhibe la formación de la lámina basal, se reduce el depósito de moléculas de matriz extracelular en la cicatriz fibrótica y hay una reducción de la inflamación. Además una cicatriz glial pobre y con moléculas inhibitorias esparcidas puede ser atravesada por axones en crecimiento, pero ellos son incapaces de atravesar la glia limitans con su asociada lámina basal.

A pesar de todo uno de los grandes problemas de la regeneración en el SNC es la cavidad producida por los efectos de la muerte secundaria o necrosis progresiva inducida por el SI (Giulian, 1993; Blight, 1994), donde la formación de la cicatriz sea para evitar un mayor daño, es decir que esta barrera mecánica como la definió Cajal, sea un esfuerzo de aislar de algún modo la zona del daño; y de proteger a otras zonas de no ser invadidas por moléculas producidas durante la inflamación inapropiada o prologada; que puedan ser mas toxicas, que el propio daño al SN.

#### 5.4. Cicatrización o regeneración

Cuando hablamos de la regeneración completa de un tejido u órgano, observamos que entre los organismos vivos hay una tendencia a una reacción fibrótica que conducen a la cicatrización. Solo unos pocos vertebrados, entre los que se encuentran pescados, salamandras, larvas de anurancos y algunos anfibios no siguen esta tendencia, y son capaces de regenerar apéndices, repitiendo ciertos eventos de la ontogénesis de la estructura. También se ha observado excelente regeneración en los mamíferos a nivel de tejidos, como es el caso de la piel fetal, la oreja del ratón y las astas de los venados.

Pero la cicatrización es un parche, no es la restauración del estado original del tejido u órgano (Clark, 1996). Al comparar el proceso de cicatrización y el de regeneración, las diferencias claves se hallan en la modulación de la respuesta inflamatoria ante el daño y el tipo de respuesta de los fibroblastos que lleve a la formación de un tejido indistinguible del resto sin cicatriz.

En la piel fetal del ratón los fibroblastos producen un retículo de colágeno tipo I, III, IV y VI, mientras los fibroblastos del adulto depositan colágeno tipo I que le agregan bucles fibrilares con la subsiguiente formación de la cicatriz.

Pero a su vez los fibroblastos se hallan controlados por los factores producidos por la respuesta inflamatoria. Las citocinas como la IL-6 recluta y activa macrófagos, y la IL-8 recluta neutrófilos al sitio de la lesión. Los neutrófilos, macrófagos y plaquetas son la principal fuente del factor de crecimiento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Este factor es también producido por los astrocitos, es un quimioatrayente de astrocitos, activa a la microglia, como reduce su producción de superóxidos. TGF- $\beta$  potencia la inflamación crónica y lesiones fibróticas, también se le asocia a la fibrosis clínica. Al usar anticuerpos para TGF- $\beta$  se inhibe la fibrosis, como la formación de la

cicatriz. La IL-10, un potente antiinflamatorio que inhibe la expresión de IL-6 y 8. Se observó que en la piel fetal del ratón knockout de IL-10 tenía más leucocitos que los controles, y una cicatriz formada.

Desde un punto evolutivo no se sabe porque se perdió la habilidad de regenerar un apéndice como lo hacen las lagartijas, y se estableció la cicatrización. Sin embargo se ha observado que el axolote, un tipo de animal transitorio entre un renacuajo y una salamandra, tiene grandes capacidades regenerativas, pero posee un sistema inmune sencillo. Tienen poca producción de citocinas, lo que explicaría una pobre respuesta inflamatoria. Además no hay memoria inmunológica después de la metamorfosis de los axolotes; por lo que perderan una respuesta inmunológica rápida ante los microorganismos dañinos presentados antes de la metamorfosis.

El sistema inmune sencillo de los urodolos puede ser la clave de las excelentes propiedades regenerativas de estos animales. Por lo que podemos concluir que la evolución del sistema inmune llevo a la pérdida cada vez mayor de la capacidad regenerativa de los organismos más recientes dentro de la filogenia evolutiva. O bien, se trata de procesos independientes, que ante el tamaño y la alta especialidad del sistema inmune y el nervioso en otras especies, no fue posible desarrollar el proceso regenerativo que se observa en estas especies.

Otro factor a tomar en cuenta es que el sistema nervioso desarrolló una barrera que lo aísla, lo que por un tiempo se caracterizó al SN como un sitio de privilegio inmune. Actualmente se piensa que no existe tal situación, porque la glia puede llevar acabo funciones del sistema inmune (SI) y esta barrera puede ser permeable a células inmunes cuando es requerido. Sin embargo, los microorganismos que logran pasar esta barrera pueden evadir en gran parte al SI estableciendose y llevar a cabo su ciclo de vida. El privilegio inmune se ha observado en otros sistemas como los tumores que desarrollan tolerancia inmunológica al poseer Fas-L mutado (Griffith, Yu, et al, 1996), como en los propios linfocitos en relación al VIH (virus de inmunodeficiencia humana).

Se podría pensar que el SN desarrolló sistemas de inhibición de la respuesta inmune por lo dañina que puede ser, y que ellos sean en realidad los que den el carácter de privilegio inmune al SN, por lo que una desventaja a esta situación sea el impedimento de la regeneración del SNC. Lo cual nos conduce a pensar que el SN no ha logrado coevolucionar con el SI, porque el SN se aislado o porque el SI apareció posteriormente (Harty, et al. 2003).

## 5.5. Neuroinflamación

La respuesta inflamatoria en el SNC después de un daño sigue dos componentes primarios: la activación de la microglia intrínseca y el reclutamiento de células inflamatorias (Perry, et al., 1992). Para algunos autores la respuesta inflamatoria contribuye a una necrosis progresiva cuando sucede la muerte secundaria al daño neuronal, que implica la activación de la microglia y la infiltración de células inflamatorias al sitio de la lesión (George y Griffin, 1994). También se le ha implicado en varias enfermedades neurodegenerativas, donde ciertos investigadores proponen que el entendimiento de este proceso explicaría el fenómeno neurodegenerativo. La activación de la microglia ha sido encontrada en muchas enfermedades neurodegenerativas. La microglia es la principal fuente de citocinas proinflamatorias, IL-1 y TNF- $\alpha$ , también produce quimiocinas, como proteasas (Word, 1998).

La microglia se activa de dos formas:

- a) microglia moderadamente reactiva, que conserva la morfología estrellada de la microglia, con prolongaciones menos abundantes y más gruesas
- b) microglia muy activada, macrófagos ameboides, que fagocitan activamente restos celulares como células vivas.

La activación de la microglia y macrófagos puede ser positiva, como negativa; es positiva cuando fagocitan de forma eficaz, limpiando la zona del daño; como de microorganismos infecciosos; y es negativa, cuando conduce a la producción de un gran número de mediadores neurotóxicos, entre ellos se encuentran, NTox, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico, leucotrienos, lipoxinas y anión superóxido. NTox es muy estable por difusión puede matar neuronas y causar daño neuronal difuso (Word, 1998). Los interferones son producidos por los astrocitos, los cuales incrementa la producción de superóxidos (Giulian, y Li, 1998).

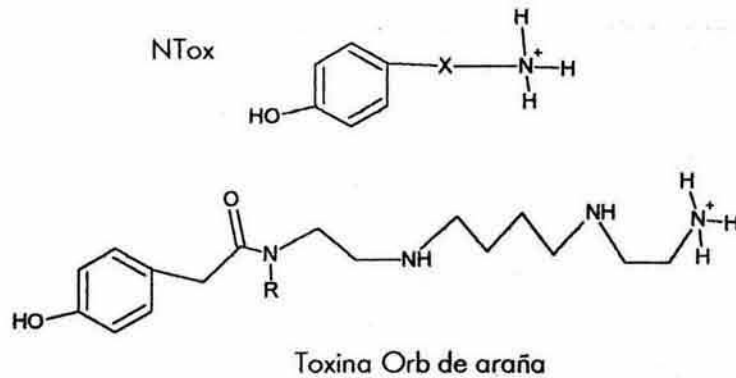


Fig. 5.10. NTox, es un neurotoxina producida por la microglia. En este diagrama hacemos una comparación de la estructura química de NTox con un veneno de araña.

Si hay una activación prolongada, esta lleva a una lisis neuronal, llamada "bystander lysis". Este termino refleja que las neuronas muertas de la vecindad local lleven a una inflamación sostenida iniciada por la microglia y que esta lisis neuronal presumiblemente sea, mediante vía el complemento. Esta destrucción neuronal puede causar lentamente deterioro cognitivo.

También la microglia puede producir sustancias que son neuroprotectoras, como promotoras de la regeneración de las neuritas, entre ellas se encuentran FGF, trombospondina, plasminogenos (Word, 1998).

Otra consecuencia de esta activación sostenida, es que la respuesta de proteínas de fase aguda, sea el depósito de placas amiloides. Estas placas son el resultado de la ruptura anormal proteolítica de la proteína precursora amiloide (APP) enlazada a las membranas. Y a su vez la proteína B-amiloide puede mantener activada a la microglia, y esta estimula la producción de factores tróficos por los astrocitos, que a su vez activan a la microglia (Giulian y Li 1998).

La respuesta inflamatoria prolongada o inapropiada explicaría uno de los problemas encontrados al tratar de reparar el SNC, la muerte secundaria neuronal que puede ser más grave que la causada por el daño, que lleva a la formación de una cavidad cística acelular, con su subsecuente cicatriz glial.

La mala limpieza fagocitaria en el SNC puede dejar restos celulares y mielina persistente que activara vías de señalización donde están implicados los factores inhibitorios como hemos revisado a lo largo de este capítulo. No obstante, estos restos celulares también serán señales para activar quimiocinas, que a su vez activaran a la respuesta del SI para incrementar la limpieza en el sistema, pero esto podría llevar a prolongar la respuesta inflamatoria que lleva a activar el "bystander lysis" por parte de los macrofagos lo que podría explicar la formación de la cavidad cística acelular.

## VI. Apoptosis y Regeneración.

En este capítulo buscamos entender las decisiones de vida y muerte que tienen las células nerviosas, a través de mecanismos moleculares de señalización y los puntos de convergencia que influyen en su destino celular; así como también conocer los receptores y sus ligandos involucrados en dichos mecanismos.

### 6.1. Proporción y Balance entre los receptores a Neurotrofinas:

#### TrkA y p75NTR

La familia de las neurotrofinas clásicas se une a dos tipos de receptores, el receptor de alta afinidad tropomiosina asociada a tirosina cinasa (Trk A, B, C; tabla 6.1) y el receptor p75 de baja afinidad a neurotrofinas (p75NTR). Trk es un receptor con actividad enzimática propia que se autofosforila como resultado de la unión a su ligando. Por otro lado p75NTR, es un miembro de la familia de inmunoglobulinas del receptor del factor necrosis tumoral, TNFR (Zigmond, 1999).

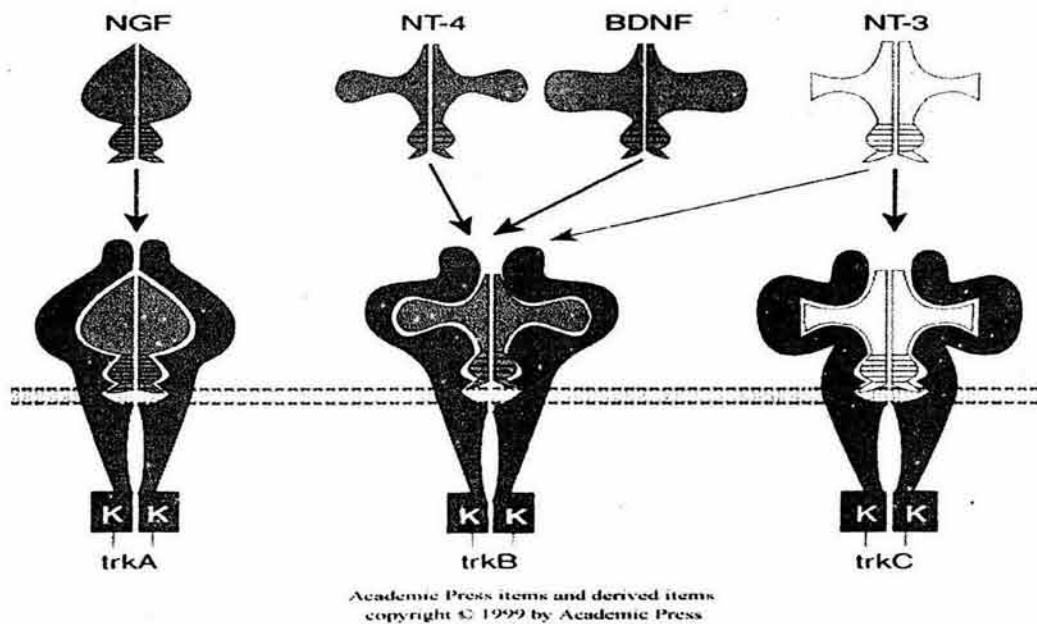


Fig. 6.1. Cada miembro de los receptores de Trk, tienen ligandos de preferencia para cada neurotrófica. Aquí no se muestran las isoformas truncadas de TrkB y TrkC.

Ya no es posible pensar en el potencial terapéutico de las neurotrófinas como antes, para las enfermedades neurodegenerativas con la esperanza de potenciar la sobre vivencia neuronal, porque se han presentado efectos secundarios adversos (Fitzman, 2003).

Además, en los últimos años han surgido nuevos descubrimientos, donde observamos que las neurotrofinas son capaces de activar vías apoptóticas, mediante su receptor p75NTR (Barret y Bartlett, 1994; Coulson, 2000). Por lo que el uso terapéutico de las neurotrofinas debe tomar en cuenta las investigaciones realizadas en el conocimiento de los mecanismos de regulación de las neurotrofinas.

A pesar que el factor de crecimiento neuronal (NGF) puede activar muerte neuronal vía p75NTR, este receptor resulta ser muy importante para la sobre-vivencia neuronal (Culmsee, et al, 2002), ya sea por que amplifica la señal de Trk, o por que activa vías de neuroprotección. Esta interrelación de dependencia entre los receptores para la activación de unas vías, y la activación de otras vías de forma independiente, implica un novedoso mecanismo que regula los destinos celulares de crecimiento, diferenciación y muerte neuronal (Sung y Yoon, 1998).

La síntesis de NGF y la expresión de receptores funcionales Trk A y p75 no está limitada a las neuronas. Es así como por ejemplo los mastocitos y las células B producen y utilizan NGF de una manera autócrina mediando procesos de degranulación, inflamación, alergia y maduración celular. Existen neoplasias humanas que producen el NGF y que expresan sus receptores, entre ellas se pueden citar el meduloblastoma, cáncer de próstata, neuroblastoma y prolactinoma. En todos los casos el papel del NGF es ser promotor de la diferenciación celular y/o de la apoptosis, siendo ambas propiedades de una potencial utilidad terapéutica futura (Fainzilber y Carter, 2002).

Las relaciones entre las vías de señalización de Trk y p75, han sido estudiadas más ampliamente en TrkA y p75. TrkA posee tres vías de señalización (Zigmond, 1999):

1. **La vía de la Fosfolipasa-C-gama (PLC- $\gamma$ ).** Esta encima cataliza la hidrólisis del fosfatidilinositol membranar, para producir dos segundos mensajeros, diacilglicerol (DAG) e inositol-3-fosfato (IP<sub>3</sub>). DAG activa a la proteína cinasa C (PKC), que a su vez activara a la vía MAPK. IP<sub>3</sub> libera Ca<sup>++</sup> del retículo endoplasmático rugoso.



2. La vía del Fosfatidilinositol-3-cinasa (PI-3K). Cuando se activa PI-3K cataliza la producción de fosfoinosítidos, los cuales se unen y activan a una proteína cinasa llamada akt, que conduce a la activación de una vía que permite la elongación de las neuritas y la sobrevivencia neuronal.
3. La vía de Ras-MAP. La proteína adaptadora Shc se une a residuos de tirosina del dominio intracelular de Trk, donde Shc actúa como un enlazador de un complejo de proteínas (Grb2 y SOS) que activarán a Ras. Ras es una GTPasa que activará a su vez a Raf y finalmente se activará a la vía de MAPK.

Mientras p75 tiene varios sutiles mecanismos de regulación que aún no se comprenden del todo. De los cuales daremos una revisión general de lo que se conoce hasta ahora, podríamos dentro de la recopilación de datos experimentales (Sung y Yoon, 1998; Merrill y Sandhoff, 2002; Brann, et al. 2002), proponer un mecanismo de regulación entre los dos receptores de forma independiente, que implicaría la vía metabólica de la esfingomielina:

1. Vía de la ceramida. Aquí puede haber una regulación enzimática, donde el producto (esfingosina 1-fosfato) inhiba la actividad de una enzima (esfingomielinasa). La formación de la ceramida es un segundo mensajero de una vía apoptótica que puede implicar a la vía de la cinasa de c-jun (JNK) (Westwick, et al. 1995; Verheij, et al. 1996) y a la mitocondria. La formación de la esfingosina-1-fosfato, se da por la ceramidasa y esfingosina cinasa (Fig.6.2.)

Hay datos que indican que TrkA puede modular la hidrólisis de la esfingomielina, pero las neurotrofinas inducen la producción de ceramida en células que expresen p75 (Dobrowsky, et al. 1995), no se ha observado que cuando se coactiven los receptores señalados se de la hidrólisis de la esfingomielina. Una posible explicación es que TrkA active a la esfingosina 1-fosfato (Edsall, et al. 1997). La esfingosina 1-fosfato activa a MAPK (quizá vía raf) en una línea de células tumorales U937 y también inhibe la actividad de JNK, pero no la vía de NFκB.

2. La activación de NFκB. Puede ser regulada por TRAFs (Ye X, et al, 1999; Foehr, 2000). Esto lo logra al reclutar a RIP2 al cual se le puede unir aPKC, y a su vez p62, que puede modular al inhibidor κβ (Iκβ). Posiblemente se realice mediante fosforilaciones específicas a sus aminoácidos.

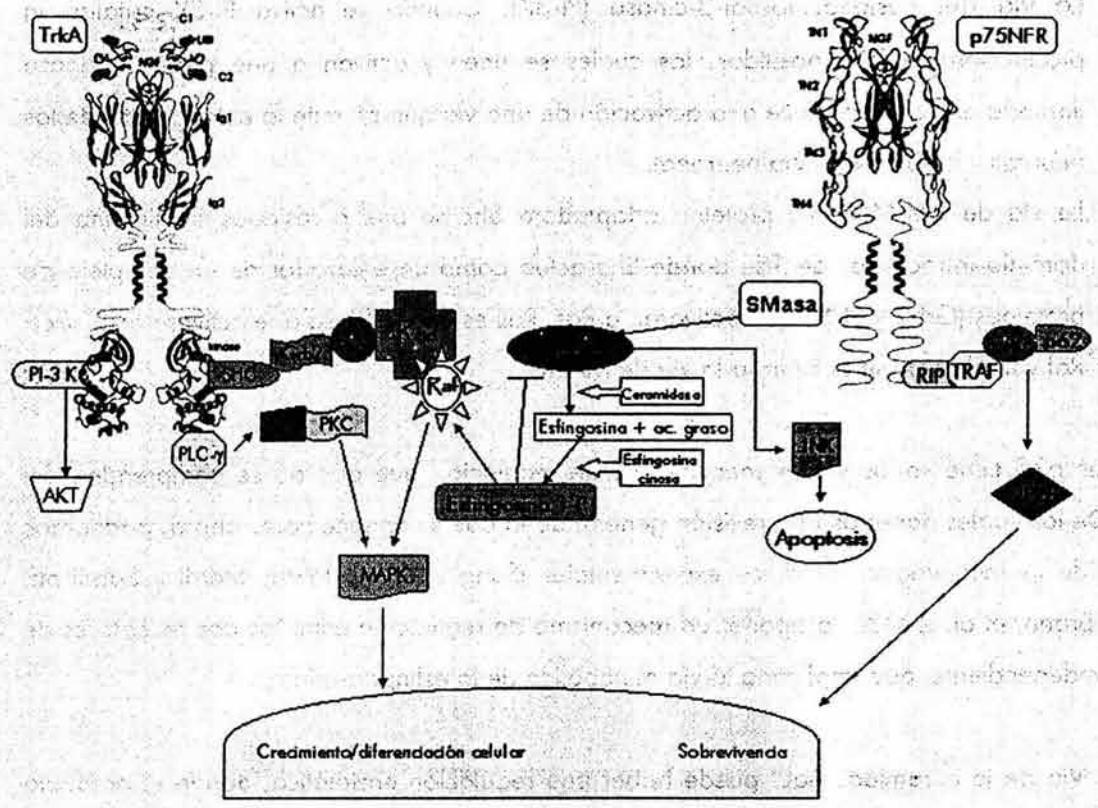


Fig. 6.2. Regulación independiente entre TrkA y p75NTR

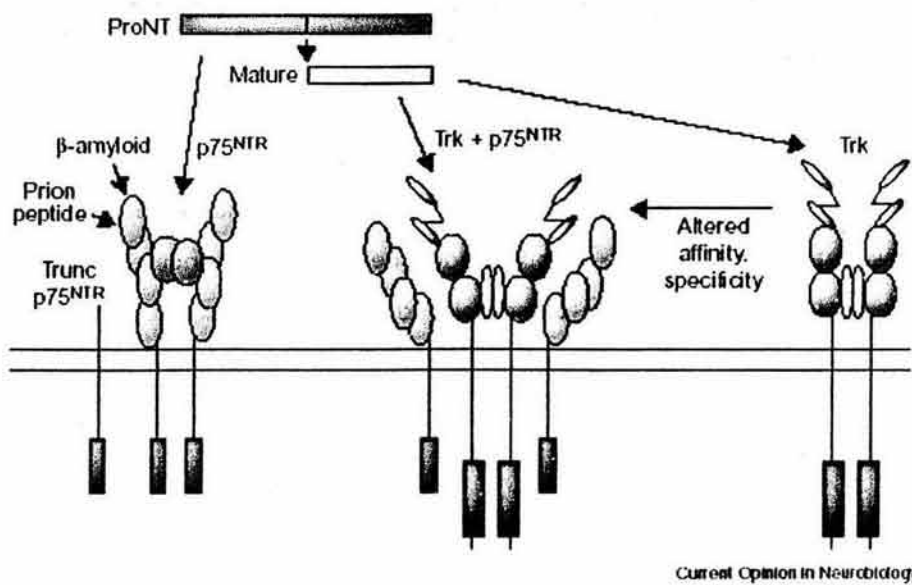


Fig.6.3. Regulación dependiente entre Trk y p75NTR, mediante su heterodimerización.

Otro mecanismo de control posible de Trk para evitar la activación de la apoptosis vía p75, es mediante la heterodimerización entre ambos receptores (ver Fig.6.3.). Este complejo puede formarse ya sea por el gradiente de concentración del ligando que los atraiga a los receptores y los fusiones, o por un mecanismo intracelular donde un dominio intracelular de Trk contenga una molécula quimiotáctica para p75 o que se active una vía de señalización al núcleo que produzca dicha molécula.

BDNF, NT3 y NT4/5 todos pueden unirse a TrkB en la ausencia de p75, mientras BDNF provee una respuesta funcional sobre la coexpresión de TrkB y p75 (Bibel, et al. 1999). Similarmente, esto sucede con TrkA donde NT3 y NGF pueden unirse pero p75 restringe su unión a NGF (Mischel, et al. 2001). En contraste, la coexpresión de p75 con TRC resulta en la relajación de su absoluta especificidad para NT3 (Vesa, et al. 2000).

La formación de este complejo mata dos pájaros de un tiro, por un lado evita que p75 se una a una pro-neurotrofina o neurotrofina y dispare apoptosis quizá porque la unión haga cambios conformacionales en p75 que evite la exposición de dominios de muerte; y por otro lado p75 ayuda a Trk a aumentar su afinidad a su ligando, aumentando la probabilidad del enlace de su ligando a su receptor, ya sea porque hace que Trk también sufra cambios conformacionales donde los posibles impedimentos estéricos de Trk cambien y se expongan dominios más atrayentes a su ligando.

### 6.1.1. Pro-neurotrofinas y p75NTR

Las neurotrofinas son sintetizadas por neuronas y la glia, pero algunas de estas son liberadas al espacio extracelular como pro-neurotrofinas, es decir moléculas que necesitan ser "cortadas" por enzimas de la matriz extracelular conocidas como metaloproteasas (Hempstead, 2002) para adquirir las funciones biológicas que se han descrito.

La importancia de este fenómeno radica en que algunas veces, estas pro-neurotrofinas son capaces de permanecer como tales en el espacio extracelular y llegar a unirse al receptor p75, este último tiene una gran afinidad a estas moléculas, por lo que a las pro-neurotrofinas (pro-NT) se les ha llamado ligandos de alta afinidad a p75, y produce una señal de muerte celular más eficaz que la neurotrofinas (Fainzilber, y Carter, 2000).

Uno de los mecanismo por el cual p75 produce apoptosis vía unión a las pro NT es que, al unirse p75 a estas, recluta un conjunto de proteínas de la familia de genes llamada MAGE entre ellas NRAGE la cual activa la vía de JNK para activar a la caspasa 9 y 3 para liberar citocromo C. Además de esta vía de señalización también se ha observado que el complejo, que forma el dominio intracelular de p75 con las proteínas MAGE, es cortado del receptor p75 y que posiblemente migre al núcleo cumpliendo una función en este organelo (Nakagawa, et al. 2002).

Además otras proteínas que se acoplan a p75, como TRAF6 y NRIF interactúan entre si para regular a la JNK, conduciendo a la acumulación de NRIF en el núcleo lo cual indicaría un "blanco" en el núcleo para la señalización de p75.

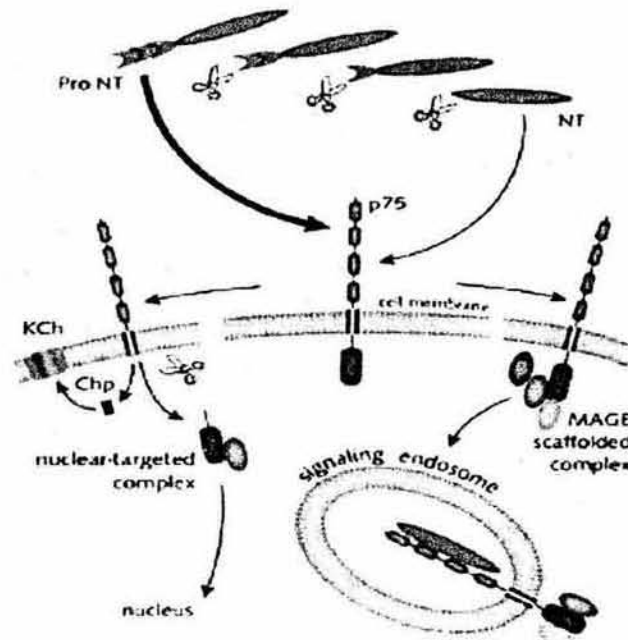


Fig.6.4. Pro-neurotrofinas y p75NTR (Bibel, M, et al, 1999)

Otra vía de señalización que se da por la unión a pro-NT involucra la activación de un dominio juxtamembranal de p75 conocido como "Chopper" (resultado de la liberación del dominio intracelular de p75) y de la concentración extracelular de  $K^+$ , por lo que este mecanismo está asociado a un canal iónico, el cual es activado vía un segundo mensajero producido por la activación de "Chopper" (Coulson y Bartlett, 1999).

Existen otros mecanismos de señalización de los cuales todavía queda por demostrarse su significado fisiológico. Uno de estos consiste en la internalización mediante un endosoma del complejo que forma p75 con la pro-NT o NT (Heerseem y Segal, 2002) y con las proteínas de la familia MAGE. Estos endosomas pueden ser transportados al soma, esto podría hablarnos de una plataforma de señalización subcelular.

### 6.1.2. Función de los mecanismos que regulan la regeneración y la apoptosis entre Trk y p75NTR

Hay etapas del desarrollo en que las neuronas son susceptibles a la muerte por NGF. Por ejemplo, un decremento en el nivel de p75 conduce a un incremento de la muerte en neuronas sensoriales embrionarias, mientras que el mismo decremento de este receptor en el mismo tipo celular pero en otra etapa, en este caso postnatal, conduce a un incremento en la sobrevivencia celular (Barrett y Barlett, 1995).

Dentro del sistema nervioso periférico las células de Schwann expresan durante el desarrollo altas concentraciones del receptor p75, esos niveles bajan notablemente en el adulto. Sin embargo, los niveles de estos receptores aumentan significativamente luego de que la vaina de mielina pierde contacto con el axón, o sea ante el daño, y sucede lo mismo frente a procesos inflamatorios.

La necesidad que tiene TrkA de la amplificación de su señal, puede ser debida a que el medio embrionario no proporciona las cantidades óptimas de NGF, ya sea porque quizá la glia, que es la principal fuente de neurotrofinas, este en un proceso de desarrollo y sus funciones todavía no estén listas lo que lleva a las neuronas embrionarias a depender de p75 para su sobrevivencia.

Una conclusión en relación a estos resultados nos hace pensar que la decisión de muerte o sobrevivencias de las neuronas como respuesta a NGF, puede depender de la proporción de estos dos receptores (Davies et al., 1993; Barrett y Bartlett, 1994; Lee et al., 1994) y el balance entre las vías de señalización de los mismos, durante diferentes etapas del neurodesarrollo.

Ahora bien, ¿Cómo podrían estar regulando la proporción de los receptores?, si nos remontamos a la triada que se forma entre el sistema nervioso, el endocrino y el inmune,

podríamos sospechar que esta regulación se de por hormonas, o por citocinas, probablemente las citocinas neurotróficas, o bien por ambos en un fino arreglo que involucre a un proceso de quimioespecificidad determinado genéticamente, y a otro que es regulado por las demandas del medio, como podría ser el aprendizaje.

El cerebro en su globalidad, posee un sistema dinámico de organización y planeación que le permite la adquisición del conocimiento. Por qué no pensar que estos mecanismos moleculares sean dependientes de la actividad que proporciona el aprendizaje y que las demandas que surgen en la adquisición de los diversos tipos de conocimiento forcen su evolución.

Hay investigadores que reafirman lo anterior, que la regeneración del SNC puede venir desde el exterior, es decir mediante el uso de terapia cognitivo-conductual diseñada en software de computadora. Existen ciertas líneas de investigación que pretenden averiguar si el entrenamiento y el juego pueden reducir o eliminar la esquizofrenia y el autismo (Rubenstein y Merzenich, 2003). Inclusive los neurotransmisores que subyacen a la memoria pueden ser reforzados realizando ciertas tareas frente al ordenador; y se ha observado cambios en los mapas cerebrales de los pacientes que sufren del desorden obsesivo-compulsivo mediante un éntrenamiento conductual evitando ciertos tipos de pautas de pensamientos (Schwartz, et al, 1998; Saxena, et al., 1998).

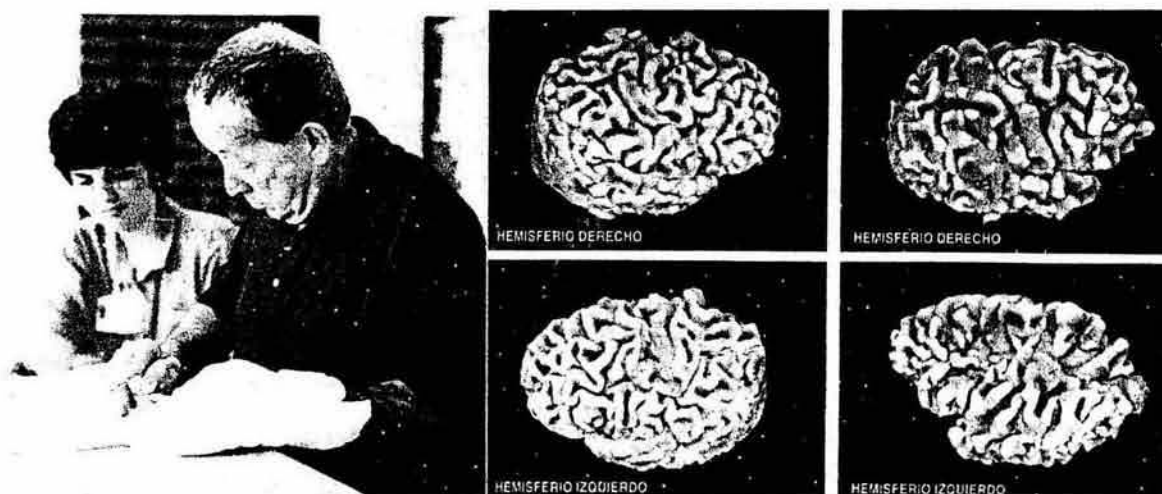


Fig. 6.5. Remodelamiento cerebral. A la izquierda, el paciente tiene inmovilizado su brazo sano, usando su brazo resentido fuerza a su cerebro a cambiar para compensar el daño sufrido tras un accidente cerebrovascular. En el centro se muestran ambos hemisferios de un sujeto control y a la derecha de un paciente apoplejico, tras la rehabilitación. Las regiones anaranjadas muestran las áreas utilizadas, cuando el sujeto abre y cierra su mano derecha (Holloway, 2003).

## 6.2. Otros receptores y vías que también pueden regular la regeneración y la apoptosis en el SN

Esta dependencia a p75 por Trk puede llevar a que Trk haya desarrollado mecanismos para suprimir la vía apoptótica de p75 en las etapas en que no necesita de la apoptosis. Al conocer que p75 es más receptivo a pro-NT que a la NT madura y que las metaloproteasas regulan la cantidad de ambas, nos hace pensar que durante el daño el descontrol de la MEC por una mala fagocitosis de los restos celulares, lleve a desequilibrar los niveles óptimos de pro-NT y esto a su vez active de forma eficaz la apoptosis por p75; y en este caso Trk no tendría posibilidades para evitar esta respuesta. Por lo que otros receptores y vías siguieran la misma lógica bioquímica.

### 6.2.1. El receptor Fas y la vía p35

El receptor Fas (FasR, CD95, Apo-1) es un miembro de la familia del receptor del factor necrosis tumoral (TNFR) originalmente descrito como un receptor de apoptosis en linfocitos (Yonehara, et al, 1989; Trauth, et al 1989), pero también se ha encontrado en muchos tipos celulares como glia y neuronas (Becher, et al, 1998).

Fas, además de activar apoptosis, también puede participar en la proliferación celular (Shinohara, et al, 2000; Freiberg, et al. 1997), regeneración (Desbarats, et al, 2000, 2003), y producción de citocinas (Tsutsui, et al., 1999).

La molécula que se une al receptor Fas se conoce como ligando de Fas (FasL), el cual en el SNC es expresado de forma constitutiva por la glia (Chulhee, et al, 1999). La función de la interacción entre FasL y Fas es dependiente del tipo celular, del estado metabólico, la presencia de otras vías de señalización (TrkA, p75, NgR) y la presencia del SI.

Sin embargo, podemos generalizar que los receptores de Fas en el SNC producen dos tipos de vía una apoptótica y otra de regeneración (Fig.6.6.)

Cuando FasL se une a Fas suceden cambios conformacionales en el dominio intracelular de Fas tal que, se exponen los dominios de muerte (DD) que reclutan a moléculas acopladoras

como FADD (Fas asociada a dominios de muerte). Esta última inicia una cascada de señales dentro de la cual algunos eventos como la producción de caspasa 8 conduce a la subsecuente activación de otras caspasas como la caspasa 3 que culminan con la activación de endonucleasas que se dirigen al núcleo, dañan al DNA y producen apoptosis.

Dentro de la misma cascada de señales producidas por FADD, ocurre también que la caspasa 8 activa a la caspasa 7 que, a su vez, activa la vía ERK (regulador extracelular de señales de cinasas). ERK es una cinasa treonina/serina activada por la proteína cinasa activadora de mitogenos (MAPK), su conjunción se conoce como MEK1 (MAPK/ERK), MEK1 media la respuesta celular de muchos factores neurotróficos (Fukunaga, & Miyamoto, 1998).

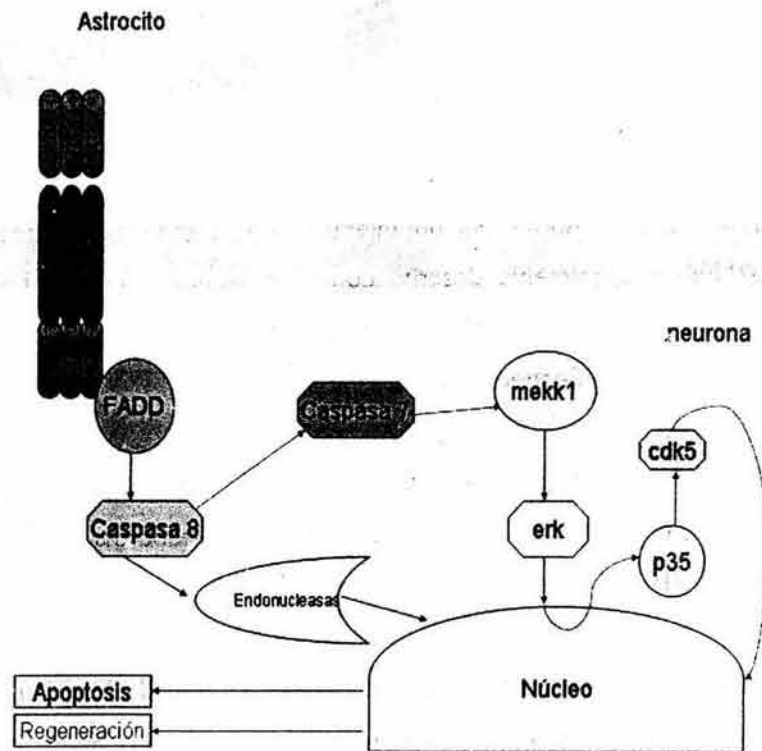


Fig. 6.6. El receptor FAS con una posible vía hacia la regeneración

En turno ERK (regulador extracelular de señales de cinasas) se transloca al núcleo y conduce a la activación de la transcripción de la proteína p35 (activador específica de cdk5) que por su lado activa a cdk5 (cicilina dependiente de cinasa) la cual nuevamente se dirige al núcleo para activar genes encargados de la regeneración.



Como ya habíamos mencionado lo que ocurre después de la interacción entre Fas y FasL en el SNC depende de algunas condiciones:

Tipo celular: se observa que la producción de la apoptosis vía Fas solo ocurre en determinados tipos celulares susceptibles, entre ellos:

Tipo celular	Susceptibilidad a la apoptosis
Neuronas motoras primarias	+++++
Neuronas granulosas cerebelares	+
Neuronas corticales	+
Astroцитos	+

Estado metabólico celular: esto corresponde a la "salud" que tenga la célula correspondiente a eventos extracelulares tales como daño a otras células vecinas, interacción neurona-glia, presencia de factores de crecimiento, neurotrofinas, citocinas, etc. y daño recibido.

Presencia de otras vías de señalización: la competencia entre vías pro-apoptóticas y anti-apoptóticas conducen a que la respuesta celular generada por Fas sea de muerte o regeneración dependiendo del balance entre la señalización (por Ej. Competencia entre TrkA y el mismísimo Fas).

Presencia del sistema inmune: ya se ha hablado de la impedancia producida por una infiltración del sistema inmune que conduce a una inflamación no controlada y que entorpecen los fenómenos regenerativos. Las interleucinas como IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e INF-g, pueden incrementar el número de FasL. Este incremento en la expresión de FasL puede conducir a una apoptosis en astroцитos reactivos con el cual podría ser un mecanismo de regulación de la astrogliosis. Por otro lado este mismo incremento conduce a la activación del receptor de Fas en neuronas que aunado a la co-activación de otros receptores produce regeneración.

### 6.2.2. El receptor de TNF y las vías del factor de transcripción NFκB.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) es un mediador clave de la inflamación, y su expresión se incrementa después de un daño neuronal (Yan, 2003). El TNF-α es producido por la microglia activada y ambos pueden estar involucrados en la producción de los efectos de la muerte secundaria (Beatti, 2002).

A un ratón que le falta el TNF-α y sus asociados receptores, se observó en un modelo experimental de desmielinización (con cuprizona) y remielinización, que la remielinización fue pospuesta. Dicho fracaso en la reparación se asoció a una reducción en el número de oligodendrocitos progenitores. Se analizaron los receptores de TNF, y se encontró que el receptor 2 de TNF (TNFR2) y no el uno es crítico para la regeneración de los oligodendrocitos (Arnett, 2001). Otros investigadores han encontrado que la falta de ambos receptores hace que se incremente el número de células apoptóticas después de un daño, ya que la vía del factor transcripcional NFκB (factor nuclear kappa B) es importante por mantener la viabilidad celular. (Kim, 2001).

Por lo que NFκB ha sido propuesto para ser un factor clave en la regulación de la respuesta inflamatoria, apoptosis y tumorigenesis, el entendimiento del papel y control de sus vías de señalización e inhibición puede en estos puntos ayudar al diseño de terapias farmacológicas

La activación del factor transcripcional NFκB puede ser regulada por varios tipos de cinasas, generalmente pertenecientes a la familia de MAPK. Sin embargo, los miembros de la familia NFκB (p50, p52, RelA, RelB, RelC) pueden tener varias combinaciones de complejos dimericos entre ellos (heterodimero u homodimero). Dichas combinaciones de secuencias tendrían roles reguladores. El punto crucial para estas combinaciones parece hallarse en el dimero p50/p65 que se forman en el proceso de NFκB en el TNFR2 (Fig. 6.7.).

Mientras la vía PKA fosforila a p65 en S<sup>276</sup> activara genes para reciclar la vía apoptótica (TRAFs, A20...); mientras la vía de p38 fosforila a p65 en Ser529 activa genes antiapoptóticos (IAPs).

Por otro lado, TNFR1 también puede interactuar con NFκB mediante la proteína RIP y TRAF2 (6.7.)

## Some TNF $\alpha$ induced signaling pathways

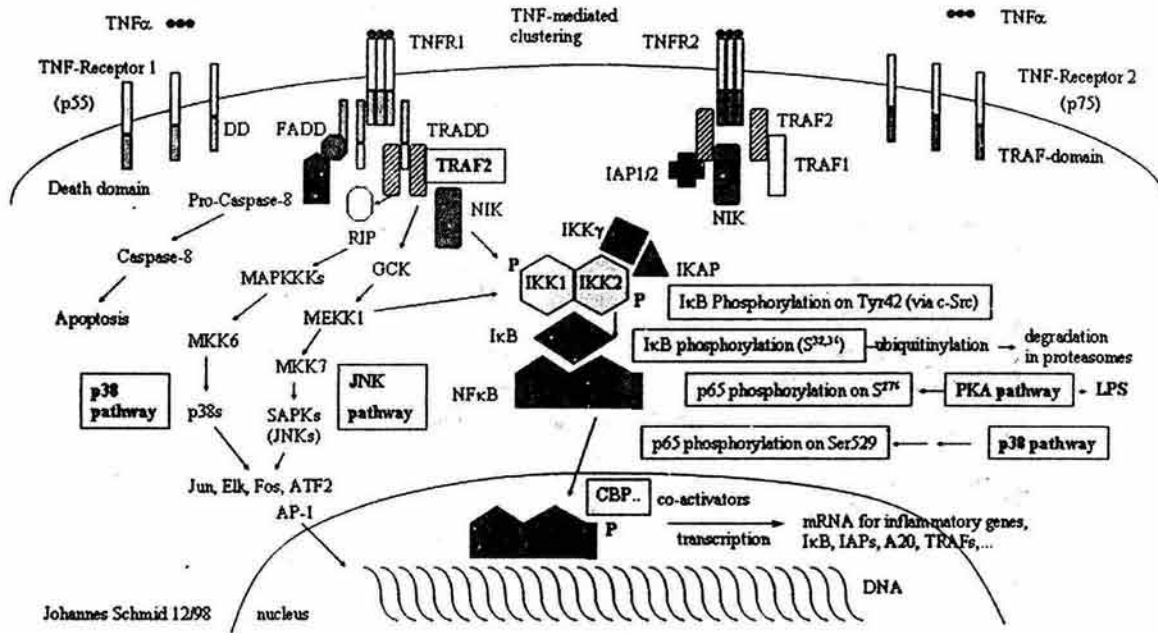


Fig. 6.7. Algunas vías de señalización inducidas por TNF- $\alpha$ . A la izquierda el TNFR1. Se trimeriza después que se le une su ligando, recluta proteínas que contienen dominios de muerte (DD). TNFR-asociada proteína  $\alpha$ . dominios de muerte (TRADD) en turno recluta a FADD, pro-caspasa 8 y la serina-treonina RIP (receptor proteína-interacción) y seguir la vía p38. TNFR1 también puede interactuar con TRAF2 (factor 2-TRA) y activa a JNK(c-jun cinasa). A la derecha el receptor TNFR2. a el le falta dominios de muerte citoplasmáticos, no es clara como su activación conduce a la muerte. Se cree que la síntesis de TNF actúa autocrinamente por el TNF1 e inicia la muerte.

El efecto neuroprotector de NF $\kappa$ B se halla en la activación de los genes que transcriben inhibidores de la apoptosis. Dicha vía ejerce un efecto anti-apoptotico mediante la proteína 2 inhibidora de la apoptosis (c-IAP2). NF- $\kappa$ B transcribe a c-IAP2 para inhibir a la activación de la caspase-3 (Kim, 2001). De este modo puede inhibir la vía apoptotica disparada por radicales libre (Fig. 6.7.).

En recientes descubrimientos se ha señalado que esta vía de señalización puede modular la cantidad de Ca<sup>++</sup> intracelular y de este modo proteger a las neuronas de la muerte por excitotoxicidad (Benedit, Albensi y Mattson, 2000). Las neuronas son muy sensibles a una cantidad excesiva de glutamato, donde algunos autores piensan que este exceso se da por un trastorno del Ca<sup>++</sup> intracelular.

Además el  $\text{Ca}^{++}$  en altas concentraciones dispara la potenciación a largo plazo (LTP) y en bajas concentraciones dispara depresión a largo plazo (LTD) (Bear y Malenka, 1994; Coussens y Teyler, 1996). La LTP es el aumento de potenciales excitatorios, es decir la facilitación de un potencial de acción que lleve a la síntesis proteica para la formación de espinas dendríticas y la LTD es su contraparte inhibitoria, por lo que la neuroprotección de NFκB sería modular al  $\text{Ca}^{++}$  de tal modo que se revertiera un estado sobreexcitado a uno inhibitorio.

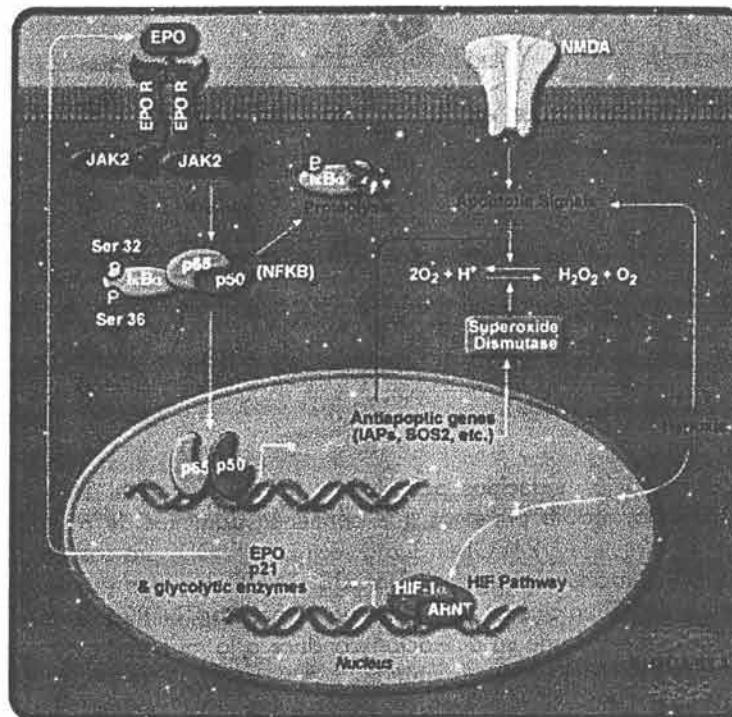


Fig. 6.8. Vía de señalización de NFκB

Este tipo de switch, también ha sido observado en la transmisión sináptica del corazón donde la presinapsis excitatoria (noradrenalina) cambia a una sinapsis inhibitoria, vía la unión de BDNF a p75NTR (Yang, Slonimsky, y Birren, 2002).

Las implicaciones de este tipo de modulación sería que ante el daño por excitotoxicidad tengan un papel neuroprotector al equilibrar el ambiente excitable a uno inhibitorio y de este modo reducir la excitotoxicidad. De forma indirecta los ligandos como TNF y NGF, que activan la vía de señalización de NFκB no solo tendrían un papel neuroprotector sino un papel en la modulación de la plasticidad sináptica (Benedict, Albeni y Mattson, 2000).

### 6.3. Citocinas Neurotróficas

Hay una segunda clase de factores de crecimiento del SN que pertenece a la familia de las citocinas (Tuszynski, 1999), y se les ha nombrado citocinas neurotróficas, y se muestran a continuación:

1. Factor inhibitorio de la leucemia (LIF)
2. Factor neurotrófico ciliar (CNTF)
3. Cardiotrofina-1 (CT1)
4. Oncoestatina M (OsM)

Se ha descubierto que estas citocinas poseen un papel muy importante tanto en el desarrollo como en la neuroprotección, ante el daño del SN. Por ejemplo LIF ha mostrado suprimir la diferenciación de células madre embrionarias (Smith et al, 1988; Williams et al, 1988); y en etapas posteriores del desarrollo puede actuar como un factor de sobre vivencia y proliferación para células germinales primordiales (De Felici y Dolci, 1991; Matsui et al, 1991).

El factor neurotrófico ciliar (CNTF) es una proteína expresada en la glia, y solamente se encuentra en el SN; esta estimula la expresión de genes para la sobre vivencia y diferenciación de una variedad de poblaciones neuronales y ha sido propuesta para actuar en la prevención de la degeneración del nervio después del daño.

La administración exógena de LIF impide la muerte de los Oc en modelos experimentales de la esclerosis múltiple, además la activación de su receptor (LIFR- $\beta$ ) reduce la apoptosis de Oc durante la desmielinización producida por inflamación (Butzkueven, et al, 2002). Lo anterior sugiere que la vía de señalización del complejo gp130-LIFR- $\beta$  puede ser un importante componente de la defensa neurobiológica endógena contra la inflamación en el SNC dañado.

## Las vías de señalización de la unión de citocinas para la formación del complejo gp130-LIFR- $\beta$

De forma individual los receptores gp130 y LIFR- $\beta$  están asociados a janus cinasa (JAK), que es similar a la tirosina cinasa del receptor de TrkA. LIF al asociarse solamente a su receptor posee baja afinidad a este, pero es de gran afinidad al complejo gp130-LIF- $\beta$ . La dimerización se logra cuando CNTF se une a su receptor CNTFR- $\alpha$ , al estar activado recluta a gp130, y este a su vez recluta a LIFR- $\beta$ , lo cual forma un dímero entre estos dos últimos receptores. Al unirse LIF a este complejo, JAK se autofosforila, fosforilando residuos de tirosina en los dominios citosólicos del complejo de receptores. Estas tirosinas fosforiladas se vuelven sitios docking para latentes moléculas que contengan dominios SH2, como STAT y SHP2 o Shc (Turnley y Bartlett, 2000).

Podríamos hablar de dos vías de señalización para el complejo gp130-LIFR- $\beta$ , que serían las siguientes:

1. La vía JAK/STAT. STAT al unirse a la tirosina fosforilada del receptor se activa y produce su dimerización, y entra al núcleo y se une a una secuencia consenso del DNA, activando una gran variedad de genes que pueden inducir a la familia de los inhibidores de la citocinas (SOCS), los cuales pueden regular la vía JAK/STAT, en una retroalimentación negativa (Fig. 6.9. A).
2. La vía SHP2-Ras. En el caso se siguen los pasos de la vía de Ras-MAP del receptor de TrkA, Ras puede unirse a la vía de señalización de otros factores de crecimiento, que no son citocinas, como al receptor del factor de crecimiento de fibroblasto (FGF). Para que STAT pueda entrar al núcleo necesita a MAPK. Ya que cuando MAPK entre al núcleo inducirá la transcripción de genes, que produzcan proteínas que dimerizaran los residuos de serina de STAT (Fig.6.10).

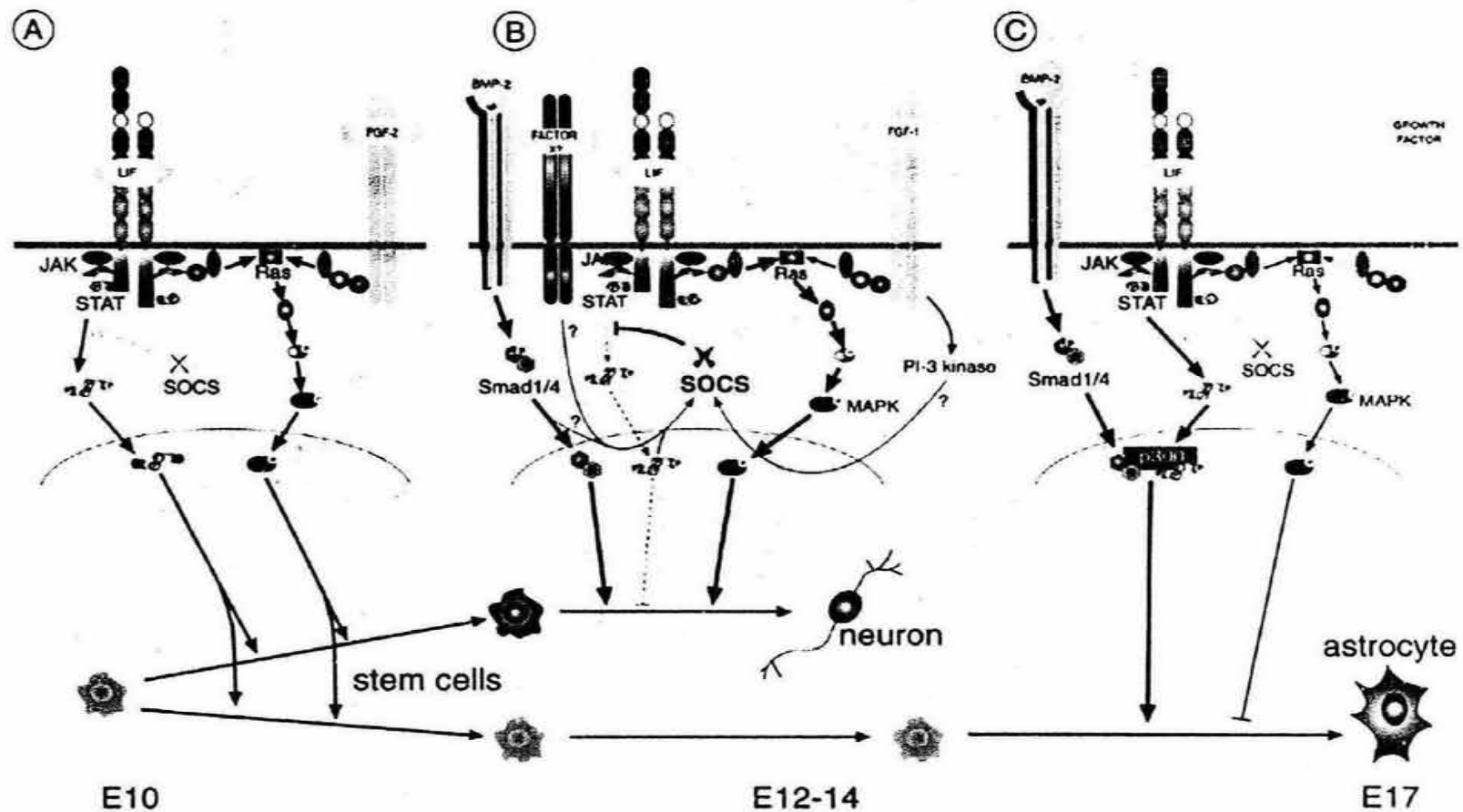
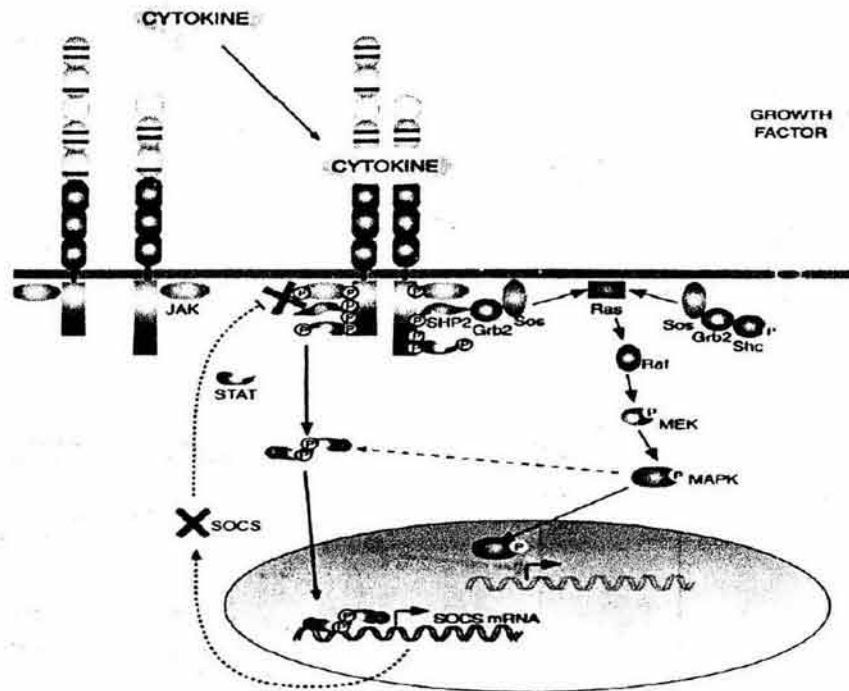


Fig.6.9. El papel de LIF en el neurodesarrollo. (A) Vía de señalización del receptor de LIF en la proliferación de células madre, en respuesta a FGF-2 y LIF, expresando bajos niveles de SOCS. (B) La diferenciación neuronal se logra con la combinación posible de FGF-1 y un factor desconocido de crecimiento (factor X), donde quizá la vía PI3 cinasa induce a SOCS el cual inhibe a LIF, y la vía MAPK no es inhibida por SOCS. (C) Los astrocitos progenitores permanecen responsivos a la estimulación de LIF que no induce altos niveles de SOCS donde continúa su diferenciación a astrocitos, el cual es realizado por BMP-2 (Turnley y Bartlett, 2000).



Tumley y Bartlett, 2000

Fig.6.10. La vía SHP2-Ras.

La primera vía de señalización es muy importante, por que regula la diferenciación de las células madre a neuronas o a astrocitos. La proteína STAT en el núcleo puede activar al menos seis tipos de ella misma, que favorecen la activación de genes como, GFAP, el filamento intermedio de astrocitos y VIP. Cuando esta activada esta vía como vemos favorecerá la diferenciación de las células madre a astrocitos, y cuando sea inhibida por SOCS, favorecerá el desarrollo de las neuronas, más la activación de la vía Ras-MAP (Fig.6.8.).

Esto puedo recordarnos la relación de TrkA y p75. El complejo gp130-LIFR- $\beta$  funcionaría como p75, y el receptor de FGF sería como TrkA. Aquí podemos observar patrones que se repiten, como la interacción entre ellos amplifica una de sus vías de señalización para regular así procesos del desarrollo.



#### 6.4. Neurogénesis en el cerebro Adulto.

*¿Cómo puede repararse un cerebro dañado?  
La solución quizá se halle en el propio cerebro.  
Fred H. Gage (2003).*

A mediados de 1980 se descubrió que ocurría neurogénesis en los pájaros en sus centros cerebrales responsables del aprendizaje del canto, y que dicho proceso se aceleraba durante las estaciones que demandaban memoria para los pájaros, como aprender nuevas canciones y seguir las pistas de los alimentos guardados en otras épocas (Goldman y Nottebohm, 1983; Barnea y Nottebohm, 1994).

Estas investigaciones llevaron a tratar de saber si esta característica era exclusiva de los pájaros, y se hicieron estudios en mamíferos. En Alemania fue posible demostrar neurogénesis en el hipocampo de primates (1997, 1998). Y finalmente se demostró que en el cerebro humano de forma habitual se generan neuronas a partir de las células madre en el área hipocampal (Eriksson, 1998; Gage, 2000).

Las células madre de un adulto son células primordiales remanentes del desarrollo embrionario, hay en varios tejidos del organismo y tienen la capacidad de auto regenerarse y producir los diferentes tipos celulares del tejido en que se encuentren.

La célula madre neural (NSC) es una célula inmadura que se divide periódicamente en células madre y en células precursoras neuronales. Esto sucede en los ventrículos del prosencéfalo y en el hipocampo, Las células precursoras neuronales necesitan migrar para poder diferenciarse; pero solo la mitad tiene éxito en su migración, el resto muere. El ambiente celular determinara su destino celular y sobrevivirán si logran tener conexiones activas con otras neuronas.

Existen condiciones que favorecen la neurogénesis

- o El aprendizaje que requiere hacer el hipocampo incrementa la neurogénesis en el adulto, como tareas de aprendizaje asociativo (Gould, et al. 1999).
- o Mas neuronas hippocampales surgen en el ratón adulto viviendo en un medio ambiente enriquecido (van Praag, et al. 2000).

- o Correr incrementa la proliferación celular y la neurogénesis en el giro dentado del ratón adulto (van Praag, et al. 2000).

Una de las condiciones que no favorecen la neurogénesis en el adulto es el estrés crónico, que lleva a un incremento de glucocorticoides y como hemos mencionado anteriormente, el hipocampo es especialmente vulnerable a ellos.

Ante un daño masivo la cantidad de células madre no son suficientes para reparar el daño, por lo que el trasplante de NSC tanto adultas como embrionarias es una opción terapéutica actual. Se han transplantado NSC adultas en el hipocampo y logran diferenciarse en neuronas hipocampales o permanecen como NSC inmaduras sin diferenciarse, pero si se hace en otra área del cerebro no logran diferenciarse en neurona aunque si en glia. La solución estriba en entender los mecanismos bioquímicos que llevan a una NSC adulta en convertirse en un particular tipo de neurona.

También es importante conocer la regulación neuromoduladora del sistema inmune durante el neurodesarrollo, como durante el proceso inflamatorio. Hay quienes han llegado a creer que el origen de los tumores cerebrales son por una pérdida de control de la neurogénesis en el adulto, donde las interacciones complejas entre la glia reactiva (astrocitos y microglia), macrófagos reclutados y células madre lleve a una proliferación desorganizada con daño genético en células madre. Pero la actividad inflamatoria de la glia reactiva y macrófagos puede ser la causante del inicio y progresión de las neoplasias (Seyfried, 2001).

En ciertos tipos de epilepsia las células madres neurales se continúan dividiendo más allá del punto en que nuevas neuronas pueden establecer conexiones útiles. Estas células atípicas no solo acaban en un lugar incorrecto, sino que dejan incompleta su maduración y contribuyen a la aparición de ataques epilépticos. (Dieter, et al, en prensa).

En lesiones medulares como en la esclerosis múltiple, un posible tratamiento sería la inducción de Oc por células madre. Se han empleado factores de crecimiento para inducir la proliferación de Oc en animales con lesiones medulares con resultados favorables (Gage, 2003)

La neurogénesis en el adulto podría verse como un mecanismo de plasticidad cerebral, donde la pérdida y adición de neuronas a la formación de redes puede ser el mecanismo principal de adaptación y aprendizaje usado por los vertebrados para acoplarse a ambientes cambiantes.

La neurogénesis también puede ser una estrategia de reparación para mantener redes neuronales. Esto apoyaría la hipótesis de Nieto Sampedro (2003) la cual dice que el conocimiento de los mecanismos que gobiernan la plasticidad cerebral hará posible la reparación del SNC.

Sin embargo existen límites en la neuroplasticidad, en el proceso del desarrollo podría ocurrir que en cierto momento su estimulación redujera su capacidad de desarrollarse más adelante o de repararse en el cerebro adulto cuando se ha sufrido un daño a temprana edad, y bien si la rehabilitación puede remodelar el cerebro y el aprendizaje inducir neurogenesis, que cambios deben sufrir los fármacos ante los conocimientos de neuroplasticidad. Por que lo observado en los proteoglicanos después de un daño en el SNC y en las moléculas de guía axonal nos habla de que el SNC posee mecanismos de inhibición que quizá su principal función sea la de poner fronteras entre las diferentes áreas que conforman el plano cerebral.

La regeneración del SNC es un campo fructífero de investigación donde hay todavía muchas interrogantes que responder, y que en la búsqueda de una visión multidisciplinaria se logre hallar los caminos correctos de donde dirigir la mirada para futuras líneas de investigación.

## Conclusiones

---

El conocimiento de la estructura de la mielina permite entender las causas de las enfermedades desmielinizantes, y el grado de severidad de los diferentes subtipos que puede presentar un solo tipo de enfermedad.

Las proteínas de la mielina además de poseer un papel estructural, pueden desempeñar funciones importantes para el proceso de la mielinización como es el caso de MAG, que además de permitir la iniciación de la mielinización, en su conversión soluble (dMAG) podría ser la señal de la terminación de la mielinización.

Mientras que en el metabolismo de los componentes lipídicos se encontró que son susceptibles a trastornos genéticos que se expresan en enzimas, en especial las peroxisomales, que participan en el catabolismo de los esfingolípidos. Esto conduce a la acumulación de productos tóxicos los cuales llevarán a la larga a la destrucción de la mielina.

Otro punto concordante en relación a los trastornos de la mielina es el hecho de que entre más temprano aparezca la enfermedad es más grave, incluso mortal, en comparación a las manifestaciones tardías.

### La Psicofisiología y la Neuropsicología

En los últimos años, la relación entre la Psicofisiología y la Neuropsicología se ha vuelto más estrecha y actualmente proporciona fundamentos y un método de estudio para la investigación. Una de las principales áreas bajo estudio es la relacionada con los principios del aprendizaje. Se espera que en un futuro próximo las investigaciones sobre el aprendizaje enriquezcan una nueva rama conocida como Neurodidáctica, la cual será determinante en la comprensión de los desórdenes neurodegenerativos y en la búsqueda de un tratamiento para los mismos. Sobre todo si es posible rastrear la neurogenesis en el adulto durante el aprendizaje. Los trabajos que proponen alternativas para la recuperación y/o sustitución del tejido dañado han avanzado hasta niveles que habrían sido insospechados hace dos décadas. Así por ejemplo, actualmente se sabe que la navegación espacial induce la proliferación de células madre en el hipocampo, pero su distribución en otras áreas corticales se podrá fortalecer con otros tipos de aprendizaje que son especializados en las diferentes áreas corticales.

## ¿Cuál es la trascendencia de la psiconeuroinmunología y su posible futuro?

Otra especialidad que se ha desarrollado considerablemente en las últimas tres décadas es la psiconeuroinmunología. Gracias a los estudios realizados sobre este campo, ha sido posible reconocer la importancia que posee el eje HPA para la salud, tanto para conservarla como para inducir la aparición de enfermedades. La relación de las respuestas de estrés prolongado con el inicio y el desarrollo de algunos problemas neurodegenerativos apenas comienza a ser explorada. Dicho eje como otros sistemas del organismo sigue un proceso del desarrollo que puede ser vulnerable a la experiencia que tenga el sujeto ante el estrés, por lo que podría haber improntas bioquímicas en ciertas etapas de la vida. Una de las tareas futuras de investigación sería conocer, ¿Cuáles pueden ser las implicaciones de la posibilidad de la formación de improntas bioquímicas?

El descubrimiento de que el sistema nervioso tiene la capacidad de condicionar la respuesta del sistema inmune ha sido otro descubrimiento importante de las últimas décadas. Las observaciones que se han realizado en este sentido pueden permitir a los terapeutas manipular al SI. Varios resultados obtenidos recientemente permiten sugerir que esta forma de tratamiento puede ser común en un futuro próximo. De este modo, por condicionamiento, se podría inmunosuprimir o inmuoactivar la respuesta inmune ante la enfermedad así como ante los fármacos. Otra de las tareas futuras de la psiconeuroinmunología sería investigar como los aspectos cognitivos pueden influir en una respuesta determinada del sistema inmune.

La tríada hipotálamo-hipofisis-adrenales no es la única que está implicada en la respuesta ante el estrés. Es necesario considerar que en el estrés también participan el sistema autónomo neurovegetativo y dos regiones del cerebro conocidas como la amígdala y el hipocampo. Mientras la amígdala y el sistema neurovegetativo se relacionan con las vías aferentes de la respuesta de estrés, el hipocampo en cambio paga una parte de las consecuencias de esas mismas respuestas, particularmente cuando éstas se vuelven crónicas. El hipocampo es vulnerable al estrés crónico y la producción excesiva de glucocorticoides puede provocar su atrofia. Algunos autores refieren una disminución de la masa del tejido cerebral del hipocampo a causa del estrés, mientras otros solo encuentran una disminución del número de ramificaciones de sus neuronas, con la consiguiente disminución de la memoria y cambios conductuales significativos. Al revisar estos aspectos PNI que comprometen la respuesta del

individuo ante su medio, en esta revisión se propusieron varias estrategias terapéuticas complementarias, en especial lo relacionado al estrés. A continuación voy a resumir algunas de ellas.

1. Desensibilización de los eventos que lo llevaron a desarrollar indefensión aprendida.
2. Realizar actividades que estimulen los lóbulos frontales prestando mayor atención al área dorsolateral.
3. Enseñar estrategias para confrontar el estrés como un entrenamiento para aumentar el umbral ante el estrés que posea el paciente.
4. Hacer mediciones de los umbrales al estrés de los pacientes, para luego ser comparados en el progreso de la terapia.
5. Enseñar estrategias de aprendizaje y memoria espacial para compensar el daño al hipocampo.

Ante los descubrimientos recientes al estudiar las relaciones amígdala e hipocampo ante el trauma psicológico, abre nuevas herramientas que facilitarían el manejo terapéutico de los trastornos afectivos. Podemos imaginar que en los próximos años nos esperan nuevas sorpresas. Particularmente en aquellos campos de la investigación que estudian las relaciones del sistema límbico con el sistema inmune.

**¿Por qué fracasa la regeneración en el SNC, a pesar de poseer la capacidad para regenerarse?**

Numerosos investigadores se continúan preguntando por qué fracasa la regeneración en el SNC, a pesar de que este tejido tiene la capacidad para regenerarse. Desde el punto de vista evolutivo el SI y el SN no han logrado coevolucionar de forma exitosa para potenciar procesos de plasticidad cerebral en procesos de muerte neuronal a causa de una lesión o enfermedades neurodegenerativas.

A la hora de realizar una comparación entre el SNP y el SNC vemos que una de las diferencias claves es en cómo se da el proceso de fagocitosis, suministro trófico y guía axonal. La fagocitosis es ineficaz en el SNC, pero no en el SNP. En el primer caso quedan restos de mielina persistente que propician una serie de condiciones que han sido propuestas para

explicar el fracaso de la regeneración. Así por ejemplo, se puede citar que la fagocitosis ineficaz produce:

1. La liberación de factores inhibitorios de la regeneración, como Nogo y dMAG.
2. Necrosis versus apoptosis.
3. Participan activamente en las reacciones inflamatorias prolongadas, produciendo neurotoxinas que tienen repercusiones en el deterioro cognitivo y citocinas que favorezcan una muerte secundaria que lleve a desarrollar una cavidad cística acelular.

También los macrófagos son células fagocíticas que se encargan de reestablecer el desarreglo de la MEC producida por el daño. Si nuevamente realizan mal su trabajo o se activan excesivamente, las consecuencias serán la disfunción del mecanismo que regula la activación de proneurotrofinas a neurotrofinas.

Otro factor que participa en el fracaso de la regeneración es la formación de la cicatriz glial. Algunos autores piensan que el factor inhibitorio está en la cicatriz fibrótica. Mientras otros piensan que su inhibición se debe a una inapropiada respuesta inflamatoria que lleve a una producción excesiva de proteoglicanos, y que en realidad la reactividad de los astrocitos sea un intento de reparación.

Lo que sí se ha observado es la tendencia que tienen los mamíferos a formar cicatrices que en realidad son parches y no un verdadero proceso regenerativo. En cambio, los animales de otras especies como los urodelos no forman cicatrices, tienen una respuesta inflamatoria mínima, y una gran capacidad regenerativa, pero ellos tienen que pagar un precio ante esta ventaja evolutiva y es el de poseer un sistema inmune menos complejo.

Las comparaciones entre dichas especies mostraron diferencias significativas. Éstas han permitido sugerir que los eventos de señalización implicados en la formación de la cicatriz glial determinan el tipo de colágeno que se va a utilizar para reparar la lesión y que, según el tipo de colágeno sintetizado, el tejido permitirá o no la regeneración. Aparentemente, todos estos eventos dependen del grado de inflamación alrededor del área dañada, de tal modo que si la inflamación es mínima entonces es posible suponer que la regeneración puede suceder, mientras que de lo contrario ocurrirá el fenómeno de cicatrización por todos conocido.

Esta última hipótesis está relacionada con la anterior, de modo que algunos investigadores han propuesto que una inflamación mínima, sin cicatriz glial, sería una condición ideal para que se inicie la regeneración del tejido nervioso lesionado.

Sin embargo, es conveniente aclarar que los macrófagos y las reacciones inflamatorias que dependen de ellos no son del todo culpables en el fracaso de la regeneración, porque ellos necesitan señales provenientes de la célula que van a fagocitar. Es importante destacar que los restos de células necrosadas envían señales pro-inflamatorias intensas que estimulan la fagocitosis y que, una vez activado, el fagocito libera una gran cantidad de citocinas pro-inflamatorias. En cambio, cuando son los cuerpos apoptóticos los que estimulan la fagocitosis se puede observar que la respuesta metabólica del macrófago es diferente porque más bien libera una gran cantidad de citocinas anti-inflamatorias. En varios capítulos del presente trabajo se hace referencia a la apoptosis y a sus mecanismos de señalización como procesos de los cuales depende no solo la gravedad del daño del tejido nervioso sino además la posibilidad de reducirlo. Si las neuronas no están mandando las señales apropiadas, es probable que el problema pueda consistir en que tanto el SI como el SN no han desarrollado estrategias conjuntas para salir bien librados ante el daño al SN.

Sin embargo, la decisión de inhibir o estimular la apoptosis, así como la regeneración del tejido nervioso son procesos que no dependen exclusivamente de la estimulación de receptores porque, como señalamos, muchos de ellos comparten vías de señalización diferentes. El lado hacia dónde se va a inclinar la balanza depende muy probablemente de la competencia de las vías de señalización, de la proporción de los receptores, así como de los ligandos proporcionados por el medio celular.



## Propuestas

---

Los hechos presentados en esta tesis de investigación documental me permiten sugerir que, en un futuro inmediato, las investigaciones podrían estar orientadas a contestar las siguientes preguntas:

1. ¿Por qué mecanismos están moduladas la fagocitosis, el rearrreglo de la matriz extracelular y la respuesta inflamatoria?
2. ¿Cuáles terapias farmacológicas pueden servir para evitar el daño secundario?
3. ¿Cuáles factores cambian el proceso de cicatrización a uno regenerativo?, ¿cómo las vías de señalización determinan los diferentes tipos de colágeno y cómo los proteoglicanos cambian sus grupos sulfatos y si tiene efecto en dicho proceso?
4. ¿Cuáles son las relaciones entre las citocinas y las neurotrofinas durante el desarrollo, y que eventos en dicha relación son importantes para la regeneración?
5. ¿Cuáles son los mecanismos por los cuales las células madre pueden migrar y diferenciarse durante la neurogenesis tanto embrionario como en el adulto?
6. ¿Cuáles son los límites y posibilidades de la terapia cognitivo-conductual y el juego por computadora para la cura de desordenes psicológicos y neudegenerativos?

## Glosario

---

### **Activación celular.**

Inducción de funciones celulares (diferenciación, proliferación, secreción, movimiento, etc.) mediante cambios en la expresión génica resultado de un estímulo.

### **Afinidad**

Estabilidad de las interacciones con las que una molécula se une a otra. Es dependiente de el numero de interacciones y del medio (pH, fuerza iónica, solvente etc.)

### **Apoptosis.**

La apoptosis es un fenómeno biológico fundamental, permanente, dinámico e interactivo que produce muerte celular pero en un proceso ordenado y "silencioso" que no produce reacción tisular, el proceso afecta a determinadas células, no necesariamente contiguas y no a todas en un área tisular. La membrana celular no se destruye, lo que impide el escape al espacio extracelular de su contenido, resultando un proceso "silencioso", sin inflamación. A nivel nuclear la cromatina se condensa agrupada en varios sectores formando cuerpos apoptóticos. La membrana celular se recoge sobre las eminencias globuliformes que forman los elementos deteriorados del citoplasma y núcleo. Finalmente, fagocitos captan la célula en su totalidad impidiendo en una acción impecable, que se produzca alarma en el resto del tejido.

### **Aminas Vasoactivas.**

Sustancias incluyendo la histamina y 5-hidroxitriptamina (5-HT) las cuales incrementa la permeabilidad vascular y contracción muscular lisa.

### **Anticuerpo.**

Son glicoproteínas pertenecientes a la familia de las inmunoglobulinas, son sintetizadas por linfocitos B en respuesta a la activación de estos por un antígeno. Constan de dos regiones principales Fab y Fc y existen 5 tipos IgA, IgG, IgM, IgE, IgD e isotipos de las IgG (IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>) y de las IgA (IgA<sub>1</sub>, IgA<sub>2</sub>). Cumplen con varias funciones las cuales están determinadas por su fracción Fc, entre ellas opsonizar microorganismos patógenos, fijar el complemento, producir la citotoxicidad dependiente de anticuerpos, aglutinar y de manera indirecta bloquear moléculas de adhesión del patógeno.

### **Anticuerpo monoclonal.**

Anticuerpo homogéneo, derivado de una clona de células B, que contiene sitios de unión al antígeno idénticos.

### **Antígeno.**

Cualquier molécula capaz de unirse de manera específica a los sitios hipervariables de las cadenas variables de un anticuerpo o un TCR, tal que genera una respuesta inmune, no genere respuesta o la suprime

### **Apoplejía.**

Comúnmente conocida como "derrame cerebral" o "ataque cerebral", ocurre cuando uno de los vasos sanguíneos que lleva el oxígeno al cerebro se tapa o revienta.

**Arresto del ciclo celular.**

Cuando la célula ha sido dañada hay un aumento de la proteína p53 (supresor de tumor) se detiene el ciclo celular en G<sub>1</sub> para reparar el DNA, si no es posible repararlo se enciende un programa de muerte celular (apoptosis). Si no funciona p53 continúa el ciclo celular manteniéndose el daño en la mitosis y permitiendo la proliferación celular anómala (célula cancerosa).

**Basófilo.**

Un leucocito polimorfonuclear, cuyos gránulos contienen heparin, histamina y otras aminas vasoactivas. Se le llama basófilo porque se tiñe con colorantes básicos.

**Barrera Hematoencefálica.**

Un sistema selectivo del SNC que impide el pasaje de ciertas sustancias específicas, el cual está compuesto por los pies de los astrocitos sobre los capilares.

**Bazo.**

Es un órgano linfoide secundario, lugar donde se lleva a cabo la presentación de antígenos, se activan y proliferan los linfocitos.

**Caspasas.**

Son proteasas que hidrolizan secuencias específicas de aminoácidos y que pueden conducir a la apoptosis. Se encuentran en forma inactiva en el citoplasma como pro-caspasas que se activan cuando se presenta una señal de daño a la mitocondria, por estrés oxidativo o cuando la membrana celular es atacada por linfocitos. Pueden agruparse en caspasas pro-apoptosis y anti-apoptosis (9).

**CD (*cluster determinant*).**

Conjunto de moléculas de superficie ligadas a etapas de diferenciación de los leucocitos (marcador), cada molécula se distingue una de otra mediante el uso de anticuerpos monoclonales.

**CD4.**

Glicoproteína de superficie expresada por linfocitos T helpers, usualmente funciona como coreceptor del TCR, durante la presentación de antígenos mediante las moléculas de MHC-II.

**CD8.**

Glicoproteína de superficie expresada por linfocitos T citotóxicos, usualmente funciona como coreceptor del TCR, durante la presentación de antígenos mediante las moléculas de MHC-I.

**CD3.**

Complejo trimérico de proteínas compuesto por diferentes cadenas denominadas  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$  las cuales junto homodímeros  $\zeta\zeta$  o heterodímeros  $\zeta\eta$  funciona como mecanismo de traducción para el TCR.

**CD16.**

Es un receptor de membrana de la fracción Fc de los Anticuerpos se expresa en todas las células, pero principalmente en los fagocitos.

### **Célula presentadora de Ag (APC).**

Células con la capacidad de fagocitar, procesar y expresar fragmentos del antígeno en el MHC por lo que se unen a linfocitos T mediante su MHC además de otros co-estimuladores y así ayudan a la activación y diferenciación de los linfocitos T. Cuando la presentación se hace mediante el MHC-II se denominan APC's profesionales.

### **Célula dendrítica.**

Son células derivadas del linaje de los linfocitos pero que no expresan TCR y se encuentran primordialmente en el epitelio, se consideran parte del sistema inmune innato. Contiene una gran cantidad de lisosomas y expresan el MHC-II por lo que son presentadoras profesionales de antígeno. Además son más eficientes en la presentación ya que expresan moléculas co-estimuladoras para el linfocito T.

### **Célula Natural Killer (NK).**

Linfocito granular que no expresa TCR pero que es capaz de reconocer al MHC-I, mediante sus receptores KIR y KAR, y así lisar células transformadas o infectadas por patógenos intracelulares.

### **Célula madre/troncales (*stem cells*).**

Células multipotenciales de las cuales derivan todas las entidades celulares diferenciadas.

### **Centros germinales.**

Agrupación de células del sistema inmune en los órganos linfoides secundarios que ocurre durante la presentación de antígenos.

### **Cinasa de tirosina.**

Enzima con la capacidad de fosforilar un radical de tirosina de una proteína con lo que cambia la conformación de esta para exponer dominios que inicien una reacción o la inhiban

### **Citocinas.**

Sustancias solubles secretadas por las células con funciones pleiotrópicas, dependiendo del contexto celular en que se encuentren, tales como estimular inhibir, ayudar a proliferar o diferenciar.

### **Citoesqueleto.**

Es una compleja red de filamentos proteicos que se extiende a través del citoplasma. Su actividad depende de tres tipos de proteínas filamentosas: los filamentos de actina, los microtúbulos y los filamentos intermedios. Gracias a ellos las células eucariotas adoptan diversas formas y pueden realizar movimientos, como el desplazamiento de organelos y en la formación del huso mitótico.

### **Colágeno.**

Proteína estructural de la matriz extracelular de la mayoría de los tejidos conectivos y es la proteína más abundante del cuerpo humano. Se divide en 6 tipos de fibras de colágeno.

### **Colágeno tipo I**

Se presenta en fibrillas estriadas de 20 a 100 nm de diámetro, agrupándose para formar fibras colágenas mayores. Es un heteropolímero de dos cadenas de alfa-hélice, que difieren ligeramente en su composición de aminoácidos y en su secuencia. Se encuentra en dermis, hueso, tendón, córnea, y cicatrices maduras. Es sintetizado por fibroblastos, condroblastos y osteoblastos. Su principal función es la de resistencia al estiramiento.

### **Colágeno tipo II**

Contiene tres cadenas idénticas  $\alpha$ -hélice, las fibras son más finas que las del tipo I. Se encuentra en el cartílago, en la córnea embrionaria, notocorda, y es sintetizado por el condroblasto. Su principal función es la resistencia a la presión intermitente.

### **Colágeno tipo III**

Da lugar a las que conocemos como fibras de reticulina que forman una delicada malla reticular de sostén en los tejidos que tienen muchas células (como el hígado y órganos linfoides). Abunda en el tejido embrionario, paredes de vasos sanguíneos y el estroma de varias glándulas. Es un homopolímero de tres cadenas  $\alpha$ -hélice. Es sintetizado por células de músculo liso, fibroblastos, glia y funciona como sostén de órganos expandibles. Su función principal es la resistencia a la presión intermitente. A menudo se asocian a fibras tipo I, y es el primero en depositarse en la reparación de heridas.

### **Colágeno tipo IV.**

Es el colágeno que forma la lámina basal que subyace a los epitelios. Es un colágeno que no se polimeriza en fibrillas, sino que forma un fieltro de moléculas orientadas al azar, asociadas a proteoglicanos y con las proteínas estructurales laminina y fibronectina. Es sintetizado por las células epiteliales y endoteliales. Su función principal es la de sostén y filtración.

### **Colágeno tipo V**

En éste colágeno se identificaron tres cadenas constituyentes:  $\alpha 1(V)$ ,  $\alpha 2(V)$  y  $\alpha 3(V)$ . Se describieron varios homopolímeros y heteropolímeros. El colágeno tipo V se halla ampliamente distribuido en la mayoría de los tejidos, pero nunca como componente principal. Forma unos delicados filamentos sin periodicidad que a menudo conectan a las fibras tipo I entre sí con otras estructuras.

### **Colágeno tipo VI**

El dominio Helicoidal triple representa sólo la tercera parte de la cadena polipeptídica de éste tipo de colágeno, en tanto que el resto está formado por los dominios globulares de ambos extremos. El colágeno tipo IV se representa como delicados filamentos que se semejan los del colágeno tipo V. A diferencia de lo que ocurre con el colágeno tipo V prevalece en la mayoría de los tejidos conectivos.

### **Complejo principal de histocompatibilidad.**

Conjunto de genes que expresan moléculas que componen el complejo de presentación de antígenos a las células T.

**Complemento.**

Es un grupo de proteínas encontradas en la sangre, algunas de las cuales actúan en una cascada enzimática, produciendo moléculas efectoras implicadas en la inflamación (C3a, C5a), fagocitosis (C3b), y lisis celular (C5b-9).

**Diferenciación celular.**

Cambio estructural de una célula definido por el genoma, resultado de una serie de estímulos exteriores a ella. Con estos cambios la célula adquiere funciones diferentes a su predecesora.

**Eosinófilo.**

Es un leucocito polimorfonuclear. Recibe su nombre porque se tiñe con colorantes ácidos.

**Epítotope.**

Región un antígeno que se une a las regiones hipervariables de un anticuerpo o TCR.

**Enzimas glicosil-transferasas.**

Transfieren monosacáridos entre moléculas. Están en las células y permiten el movimiento sobre un sustrato.

**Especies reactivas de oxígeno.**

Moléculas derivadas de la oxidación/reducción del agua y el oxígeno. Tienen la capacidad de reaccionar con proteínas, DNA y lípidos causando oxidaciones que alteran su estructura y por ende sus funciones.

**Especificidad.**

Reconocimiento estructural-espacial de moléculas entre sí que está mediado por interacciones químicas no covalentes como interacciones iónicas, fuerzas de Van Der Waals o puentes de hidrógeno.

**Factor activante de macrófago (MAF).**

Actualmente varias linfocinas incluyendo el interferón, liberadas por linfocitos T activados, las cuales juntos inducen la activación de macrófagos haciéndolos más eficientes en la fagocitosis y citotoxicidad.

**Factor de Necrosis Tumoral (TNF, también llamado  $TNF\alpha$ ).**

Junto con la citocina linfotóxica ( $TNF\beta$ ), su nombre se lo debe a sus efectos citotóxicos en ciertas células tumorales, pero también tiene funciones inmunoregulatorias.

**Fagocitosis.**

Es el fenómeno donde una célula fagocítica engulle a una partícula o a un microorganismo con el objeto de desnaturalizarla.

**Fibroblastos.**

Células responsables de la síntesis y del mantenimiento del material extracelular, derivan de las células precursoras que existen en el tejido conectivo primario (mesenquina). Este tipo de célula es capaz de responder de manera efectiva a toda la información que entra en el sistema de regulación, por ejemplo, a través de neurotransmisores, hormonas, citocinas, prostaglandinas, leucotrienos, metabolitos y catabolitos. Las respuestas de los fibroblastos están altamente adaptadas a la situación particular que exista, respondiendo a todas las informaciones con una apropiada síntesis de todos los componentes de la matriz extracelular. No distinguen entre lo “bueno y lo malo”; su respuesta esta adaptada a la carga particular impuesta en el sistema fundamental como podría ser a partir de fuentes exógenas (toxinas ambientales, como metales pesados) o a una intoxicación.

**Fibronectina.**

Es un dímero cuya función principal es la adhesión de componentes de la matriz extracelular, como son el colágeno y los proteoglicanos. Organiza y ordena la matriz extracelular ya que tiene zonas para unirse a células y otro extremo a sustratos. Es muy importante en la migración celular. Aunque importante en condiciones normales, esta se vuelve una barrera para la regeneración de los axones.

**Glia olfatoria envolvente.**

Un tipo celular que se envuelve alrededor de los axones de relevo del sentido del olfato, de la nariz al cerebro. Ella promueve la regeneración axonal cuando es transplantada dentro de la medula espinal dañada. También es capaz de formar un abrigo de mielina.

**Hapteno.**

Moléculas de bajo peso molecular que son reconocidas por los anticuerpos de manera específica pero que no generan respuesta inmune a menos de que estén unidas a moléculas acarreadoras (generalmente proteínas) como la albúmina.

**Hemiplegia.**

Parálisis completa de un lado del cuerpo.

**Hipersensibilidad.**

Respuesta inmune excesiva la cual conduce a consecuencias no deseables, como la destrucción de un órgano.

**Knockout.**

Anglicismo usado para describir cuando el genotipo de un animal de laboratorio ha sido alterado, para eliminar un gen responsable de algún fenotipo específico.

**Inflamación.**

La respuesta del organismo al trauma, caracterizado por el incremento del flujo sanguíneo y entrada de leucocitos dentro del tejido resultando en hinchazón (edema), enrojecimiento, elevación de la temperatura y dolor.

**Inmunidad.**

Estado fisiológico en el que el individuo posee, contra algún tipo de patógeno(s), mecanismos de defensa activos dispuestos por el sistema inmune

**Inmunidad activa.**

Estado fisiológico en el que un individuo posee mecanismos de defensa activos donde existe producción de anticuerpos por el mismo.

**Inmunidad pasiva.**

Estado fisiológico en el que un individuo posee mecanismos de defensa activos donde la producción de anticuerpos no se ha generado pero estos han sido transferidos al individuo después de haber sido generados en otro individuo o especie.

**Inmunidad innata.**

Es el conjunto de mecanismos de defensa que se encuentran codificados en genes de la línea germinal. En ella no participan los linfocitos, ni hay memoria inmunológica. Es el primer sistema de defensa del organismo.

**Integrina.**

Es un receptor de fibronectina y laminina. Tienen una porción extracelular y otra intracelular. Esta interactúa con los filamentos de actina del citoesqueleto (mediante la  $\alpha$ -actinina y talina). Así se relaciona matriz extracelular-citoesqueleto y permite el movimiento celular.

**Interferón.**

Un grupo de proteínas que tienen actividad antiviral y la capacidad de realzar y modificar la respuesta inmune.

**Interleucinas.**

Algunas citocinas secretadas por leucocitos que tienen sus efectos en otros leucocitos.

**Laminina.**

Son tres cadenas polipeptídicas. Se une a colágeno de tipo IV, a glicosaminoglicanos y a células epiteliales y neuronas. Unión de matrices extracelulares. Favorece el crecimiento de células. También interviene en la migración celular.

**Ligando.**

Término general para una molécula reconocida por una estructura de enlace tal como un receptor.

**Linfocito.**

Célula derivada de la hematopoyesis perteneciente al grupo de los leucocitos, casi no contiene citoplasma y se encuentra distribuida en la sangre, los tejidos y concentrada principalmente en los órganos linfoides primarios y secundarios.

**Linfocito T.**

Linfocito que expresa en su membrana TCR, existe de manera nativa pero cuando es estimulado puede dar origen a linfocitos T del tipo helper o citotóxicos. Su función depende del tipo de linfocito al que se diferencie, cuando es helper funciona como modulador o estimulador de otras células del sistema inmune a través de citocinas. Cuando es citotóxico funciona lisando células blanco infectadas por patógenos o transformadas.



### **Linfocito B**

Linfocito que expresa en su membrana BCR, también existe de manera nativa y cuando es estimulado se diferencia en célula plasmática. Su función consiste en la producción de anticuerpos.

### **Lipoperoxidación.**

Reacción de oxidación de los dobles enlaces presentes en los ácidos grasos lo que conducen, en una célula, a la alteración de su permeabilidad.

### **Macrófago.**

Célula leucocítica del sistema inmune innato proveniente de los monocitos y diferenciada en los tejidos. Participa en la identificación de patógenos en la respuesta celular también contiene PRR's en su membrana por lo que reconoce, fagocita, procesa y presenta antígenos

### **Matriz extracelular o sustancia fundamental.**

Red estructural que rodea a las células que proporciona un tamiz molecular entre la célula y los capilares próximos a ella (capilares sanguíneos y linfáticos). Las sustancias que estructuran la matriz extracelular forman una red de complejos de carbohidratos de alta polimerización: carbohidratos unidos a proteínas (proteoglicanos -PGs-), así como carbohidratos no unidos a proteínas (glicosaminoglicanos -GAGs-). En esta red se incluyen las glicoproteínas estructurales (colágeno, elastina), así como glicoproteínas entrelazadas (fibronectina, laminina). La consistencia de la matriz depende de la proporción de colágeno /proteoglicano. A más colágeno más dureza (tendones). También está presente el espectro completo de las células del tejido conectivo: fibroblastos, fibrocitos, miocitos, macrófagos, linfocitos y granulocitos. Además de funcionar como un medio nutritivo y de adhesión celular, también puede participar en vías de señalización celular.

### **Matriz extracelular del sistema nervioso.**

Es una especie de almacén de soporte del cerebro (además de las células gliales), es homogéneo, transparente, blando pero firme. Posee un compartimento especial la MEC, es el que se encuentra rodeando a ciertas células nerviosas, formando las denominadas redes perineuronales. Se trata de una forma de MEC que se expresa específicamente alrededor del cuerpo celular y las dendritas de algunas neuronas, fundamentalmente interneuronas, a lo largo del encéfalo y médula espinal. Estas redes perineuronales, constituidas por típicas moléculas de matriz (glicoproteínas, proteoglicanos y ácido hialurónico), están confinadas al espacio interpuesto entre las prolongaciones de las células gliales y las neuronas que delimitan. En general, las redes perineuronales se localizan preferentemente en aquellas neuronas que tienen una gran superficie de su membrana somática y dendrítica involucrada en la recepción de contactos sinápticos. Entre las funciones propuestas para las moléculas de la matriz extracelular en el cerebro, están las implicadas en fenómenos de desarrollo (migración celular, crecimiento y guía axonal y dendrítica), formación y estabilización de las sinapsis, mantenimiento de la homeostasis iónica, modulación de los neurotransmisores, diferenciación y migración de células gliales, e incluso unión de otras moléculas de la matriz al citoesqueleto de la neurona. La interacción neurona-matriz que, en ciertas localizaciones, podrá conferir diferencias funcionales sutiles a regiones específicas del sistema nervioso central.

### **Memoria Inmunológica.**

A una característica de la respuesta inmune de los linfocitos adquirida por un segundo contacto u encuentro con un antígeno dado; produciendo una respuesta inmune más rápida que la última respuesta inmune primaria.

### **Metaloproteasas.**

Un grupo específico de enzimas que pueden romper componentes de la matriz extracelular. Se le ha asociado como un factor no favorable de la regeneración.

### **MHC-I.**

Moléculas expresadas por los genes del MHC de los loci A, B y C. Estas moléculas están presentes en todas las células excepto en los linfocitos y presentan péptidos antigénicos derivados de proteínas del citoplasma de la célula. La molécula de MHC-I esta compuesta por dos polipéptidos, una cadena  $\alpha$  y unido no covalentemente una cadena  $\beta_2$  de microglobulina.

### **MHC-II.**

Moléculas expresadas por los genes del MHC de los loci DP, DQ y DR. Estas moléculas están presentes en las células presentadoras de antígeno (linfocitos B, macrófagos y células dendríticas). La molécula de MHC-II esta compuesta por dos péptidos enlazados no covalentemente (cadena  $\alpha$  y cadena  $\beta$ )

### **Moléculas de adhesión celular.**

Proteínas pertenecientes a la familia de inmunoglobulinas que median las interacciones célula-célula en la organización estructural de tejido. También participan en la trans migración de los leucocitos hacia un sitio de lesión o infección. Las más comunes son ICAM y VCAM.

### **Monocito.**

Los monocitos son las células de mayor talla en la sangre periférica y son parte del sistema inmune innato. El citoplasma es amplio y contiene un número variable de gránulos azurófilos. Contiene PRR's en su membrana por lo que es capaz de identificar patógenos y fagocitarlos.

### **Necrosis.**

Muerte celular caracterizada por estallamiento y dispersión del contenido de la célula en el área donde ocurre el fenómeno. Este tipo de muerte celular contribuye a la inflamación y no esta programada genéticamente sino que es causada por efectos de permeabilidad de membrana, shock térmico etc.

### **Neurotrofinas.**

Moléculas solubles excretadas al exterior que estimulan el crecimiento de las neuritas y se ocupan de la diferenciación y sobrevivencia neuronal, durante el desarrollo como en el SN adulto. Ellas se agrupan en 4 grupos de familias, la familia de las neurotrofinas clásicas (NGF, BDNF, NT-3, NT-4/5), la familia de las citocinas neurotróficas (LIF, CNTF, HBNF, TGF- $\beta$ ), la familia de los factores de crecimiento de fibroblasto y epidermal ( $\alpha$ FGF, bFGF, EGF, SDGF, TGF- $\alpha$ ), otros (IGF, PDGF, etc.).

**Neutrófilo.**

Es un leucocito polimorfonuclear con gránulos en su citoplasma, que tienen enzimas, contenido oxidante. Se le llama neutrófilo, porque se tiñe con colorantes neutros. Es el principal granulocito polimorfonuclear fagocítico circulante; y es el primero en participar en la temprana respuesta inflamatoria y también es capaz de mediar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).

**Nódulos linfáticos.**

Los nódulos linfáticos son estructuras pequeñas, reniformes (en forma de frijol o habichuela) que se encuentran encadenados por todo el cuerpo a lo largo de las rutas linfáticas. Los nódulos linfáticos tienen compartimientos especializados en donde las células inmunes se congregan y en donde ocurre la presentación de antígenos.

**Opsonina.**

Es una molécula que puede ser un anticuerpo o un componente del complemento, que favorece la fagocitosis.

**Opsonización.**

Literalmente significa "preparación para comer". El abrigo de anticuerpos y/o componentes del complemento que rodean un microorganismo y que conduce a realizar la fagocitosis por células fagocíticas.

**Óxido Nítrico.**

Es una molécula gaseosa formada por la enzima óxido nítrico sintetasa a partir del aminoácido arginina. Es un vasodilatador.

**Paraplegia.**

Daño en la medula espinal, que resulta en la parálisis de la parte inferior del cuerpo y las piernas.

**Prostaglandinas.**

Ácidos lipídicos derivados del ácido araquidónico las cuales son capaces de incrementar la permeabilidad vascular, mediante la fiebre y puede estimular e inhibir la respuesta inmune.

**Quimiocinas.**

Una familia relacionada estructuralmente a las citocinas las cuales selectivamente inducen quimiotaxis y activación de leucocitos.

**Quimiotaxis.**

Movimiento celular hacia un gradiente de concentración de factores quimiotácticos.

**Receptor.**

Complejo proteico de estructura cuaternaria embebido en la membrana plasmática o en las membranas de los organelos de la célula. Constituyen el primer paso para la transducción de señales hacia el interior de la célula

### **Receptor clonotípico.**

Clon de un receptor (se dice que una célula tiene receptores clonotípicos cuando todos son del mismo tipo).

### **Receptor del antígeno de linfocito T (TCR).**

Receptor de membrana de los linfocitos T tiene una estructura idéntica a la de un anticuerpo solo que este siempre permanece en la membrana. No tiene dominio intracelular capaz de traducir la señal al unirse a un antígeno por lo que forma un complejo con otra molécula denominada CD3. La función de este receptor es la de reconocer los antígenos cuando son procesados y presentados por las APC's o mediante el MHC-I.

### **Selección positiva.**

Es la selección de células T en el timo que son capaces de reconocer y unirse al MHC después de haber pasado la selección negativa.

### **Selección negativa.**

Es la eliminación apoptótica de células T en el timo que reconocen Ag propios presentados en el MHC.

### **Sinápsis inmunológica.**

Un punto de contacto entre la célula T y la célula presentadora de antígeno, la cual es generada por reorganización y acercamiento de moléculas de superficie celular que navegan a través del modelo de mosaico fluido a través de la membrana. La sinápsis facilita las interacciones entre TCR y MHC, y entre moléculas de adhesión, por lo que potencian las señales de activación mediadas por TCR.

### **Sistema linfático.**

Es un sistema circulatorio complejo compuesto por una red de órganos, ganglios linfáticos, conductos y vasos linfáticos que producen y transportan linfa desde los tejidos hasta el torrente sanguíneo. El sistema linfático es uno de los componentes principales del sistema inmunológico del cuerpo.

### **Superantígeno.**

Un antígeno que reacciona con todos los tipos de células T, estimulándolas o inhibiéndolas a todas.

### **Superfamilia de las inmunoglobulinas.**

Es un gran grupo de proteínas caracterizadas por estar constituidas de dominios de inmunoglobulinas. Estos dominios se caracterizan por el tipo de motivos que conservan en su plegamiento. Un dominio de inmunoglobulinas está compuesto de 110 aminoácidos plegados de tal forma que hay 7 cadenas de hoja  $\beta$  plegada en disposición 4 sobre 3 antiparalela unidos por asas de  $\alpha$  hélices. Los miembros de esta familia comprenden a las inmunoglobulinas, los receptores de linfocito T (TCR's), las moléculas de adhesión y las moléculas del MHC.

### **Tenascinas.**

Es una citotactina. Puede hacer que las células se agreguen o se dispersen. También es importante en la migración celular. Modifica las estructuras de la matriz extracelular.

**Terapia Cognitiva-conductual.**

La intervención psicológica que combina técnicas conductuales y cognitivas.

**Terapia Cognitiva.**

Terapia de reestructuración cognoscitiva asociada con el psiquiatra Aaron T. Beck, que se ocupa de cambiar los esquemas negativos y ciertos prejuicios o distorsiones cognoscitivas que influyen en el desorden afectivo.

**Terapia conductual.**

Rama de la psicoterapia que básicamente se concibe como la aplicación del condicionamiento clásico y operante a la resolución de problemas clínicos.

**Timo.**

Órgano linfóide primario, es el lugar donde terminan de madurar los linfocitos T, y donde son seleccionados para así poder mandarlos a los órganos linfoides secundarios.

**Uniones tipo gap**

Es un tipo de comunicación de célula a célula por conexiones que alinean sus poros en un espacio de 3nm. Su función es permitir el paso de iones y moléculas liposolubles del citoplasma de una al de la otra. Ellas Las uniones tipo gap están organizadas en base a proteínas transmembranales, las cuales forman estructuras denominadas conexones. El conexón esta compuesto por seis subunidades (conexinas), con un poro central.

## Bibliografía

---

1. Aaron, W., Strittmatter, MG y SM. (2003). The Nogo-66 receptor: focusing myelin inhibition of axon regeneration. *Trends in Neuroscience* April 26:193-198.
2. Amur-Umarjee, S., Schonmann, V., y Campagnoni, A. T. (1997). Neuronal regulation of myelin basic protein mRNA translocation in oligodendrocytes is mediated by platelet-derived growth factor. *Dev. Neurosci.* 19: 143-151.
3. Ader, R. y Cohen, N. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med.* Jul-Aug; 37:333-40.
4. Ader R, Felten DL y Cohen N. eds. (1991) *Psychoneuroimmunology, Second Edition.* Academic Press, Inc.: San Diego.
5. Aguayo, AJ. Dir. Del centro para la investigación en Neurociencias, Canada.  
<http://www.cm.mcgill.ca/gradinfo/investigators/aguayo/>
6. Alberts, B, Johnson, A, Lewis, J, Raff, M, Roberts, K, Walter, P (2002). *Cell Biology Interactive for Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.* CD-Room. Garland Science Publishing
7. Arnett HA, Mason J, Marino M, Suzuki K, Matsushima GK, Ting JP. (2001). TNF alpha promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination. *Nat Neurosci.* Nov 4:1116-22.
8. Arroyo, EJ y Scherer, SS (2000). On the molecular architecture of myelinated fibers. *Histochem Cell Biol* 113:1-18.
9. Artavanis-Tsakonas S, Matsuno K, y Fortini ME. (1995). Notch signaling. *Science* 268: 225-232.
10. Aspectos del desarrollo Neuropsicológico:  
<http://sun.science.wayne.edu/~dwhitman/develop.htm>
11. Asperg, A., et al. (1997). The C-type lectin domains of lecticans, a family of aggregating chondroitin sulfate proteoglycans, bind tenascin-R by protein-protein interactions independent of carbohydrate moiety. *Proc Natl Acad Sci U S A.* September 16:10116-10121
12. Ballock, RT, Zhou, X, Mink, LM, Chen, DHC, Mita, BC y M. Stewart, MC. (2000) Expression of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors in Epiphyseal Chondrocytes Induced to Terminally Differentiate with Thyroid Hormone. *Endocrinology*, December; 141:4552 - 4557.

13. Bandtlow C, Zachleder T, Schwab ME. (1990) Oligodendrocytes arrest neurite growth by contact inhibition. *J Neurosci. Dec*; 10:3837-48.
14. Barbacid M. (1994) The Trk family of neurotrophin receptors. *J Neurobiol*; 25: 1.386-1.403.
15. Barnea y Nottebohm (1994) Seasonal recruitment of hippocampal neurons in adult free-ranging black-capped chickadees. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 91:11217-21.
16. Barrett GL, Bartlett PF (1994). The p75 receptor mediates survival or death depending on the stage of sensory neuron development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 91:6501– 6505.
17. Baumann, N. y Pham-Dinh, D. (2001). Biology of Oligodendrocyte and Myelin in the Mammalian Central Nervous System *Physiol. Rev.* 81: 871-927.
18. Bear MF, Malenka RC. (1994). Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr Opin Neurobiol.* Jun; 4:389-99.
19. Becher B, D'Souza SD, Troutt AB, Antel JP. (1998) Fas expression on human fetal astrocytes without susceptibility to fas-mediated cytotoxicity. *Neuroscience.* May; 84:627-34.
20. Becher B, Barker PA, Owens T, Antel JP. (1998) CD95-CD95L: can the brain learn from the immune system? *Trends Neurosci.* Mar; 21:114-7.
21. Bénédict, C., Albenis y Mattson, MP (2000). Evidence for the involvement of TNF and NF $\kappa$ B in hippocampal synaptic plasticity. *Synapse* 35:151-159.
22. Bergoffen J, Scherer SS, Wang S, et al (1993) Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Science* 262: 2039-2042.
23. Benowitz, LI y Routtenberg, A. (1997) GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. *Trends Neurosci* Feb; 20:84-91. Review.
24. Bibel M, Hoppe E, Barde YA (1999) Biochemical and functional interactions between the neurotrophin receptors Trk and p75NTR. *EMBO J* 186:616-622.
25. Birnbaum G, Kotilinek L. (1999). Immunity to heat shock proteins and neurological disorders of woman. *Infect Dis Obst Gynecol*, 7:39-48.
26. Blight, AR (1994). Effects of silica on the outcome from experimental spinal cord injury: Implication of macrophages in secondary tissue damage. *Neuroscience* 60:263-272.
27. Bjorklund, DF y Harnishfeger, KK (1990). The resources concept in cognitive development: Diverse sources of evidence and a theory of inefficient inhibition. *Developmental Review*, 10:48.

28. Bourgeois, JP, Goldman-Rakic PS y Rakic P (2000). Formation, elimination and stabilization of synapses in the primate cerebral cortex. In: Gazzaniga MS (ed.) *The New Cognitive Neurosciences*, 2<sup>nd</sup>. Cambridge, MA: MIT Press.
29. Bradbury EJ, Bennett GS, Moon LDF, Patel PN, Fawcett JW, McMahon SB (2000) Chondroitinase ABC delivered to the site of a spinal cord injury upregulates GAP-43 expression in dorsal root ganglion neurons. *Soc Neurosci Abs* 324:3
30. Brailovsky, S., Stein, D.G., Will, B. (1992) *Cerebro Avariado. Plasticidad Cerebral y recuperación funcional*. Ed. Fondo de cultura económica, México, D.F.
31. Brann, Adi B., Marianna Tcherpakov, Ian M. Williams, Anthony H. Futerman, and Mike Fainzilber (2002). Nerve Growth Factor-induced p75-mediated Death of Cultured Hippocampal Neurons Is Age-dependent and Transduced through Ceramide Generated by Neutral Sphingomyelinase. *The journal of biological chemistry* 277: 9812–9818.
32. Braun PE, Bambrick LL, Edwards AM, Bernier L. (1990). 2', 3' -cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase has characteristics of cytoskeletal proteins. A hypothesis for its function. *Ann N Y Acad Sci*. 605:55-65.
33. Brevican, Weaving the matrix: Perineuronal nets and synaptic plasticity  
[http://www.ifn-magdeburg.de/departments/dep2/dep2\\_p2\\_brev.jsp](http://www.ifn-magdeburg.de/departments/dep2/dep2_p2_brev.jsp)
34. British Society of Rehabilitation Medicine. Working Party Report on Multiple Sclerosis. London: 1993.
35. Brown AS, van Os J, Driessens C, Hoek HW, Susser ES. (2000). Further evidence of relation between prenatal famine and major affective disorder. *Am J Psychiatry* 157:190-195.
36. Brown, D.A. and London, E. (2000) Structure and function of sphingolipid- and cholesterol-rich membrane rafts. *J. Biol. Chem.* 27:17221–17224.
37. Bunge RP, Bunge MB & Eldridge CF (1986) Linkage between axonal ensheathment and basal lamina production by Schwann cells. *Annu Rev Neurosci* 9:305-328.
38. Butzkueven, H, et al. (2002). LIF receptor signaling limits immune-mediated demyelination by enhancing oligodendrocyte survival. *Nature Medicine* 8:613-9.
39. Caldji, Ch, Tannenbaum, B, Sharma, Sh, Francis, D, Plotsky, PM y Meaney, MJ (1998). Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proc Natl acad Sci. USA*, April vol. 95:5335-40.
40. Calvo W (1968). The innervation of the bone marrow in laboratory animals. *J Anat.* 123: 315-328.



41. Caroni P., Savio T. Schwab ME. (1989). Central nervous system regeneration: oligodendrocytes and myelin as non-permissive substrates for neurite growth. *Prog Brain Res*; 78:363-70
42. Caroni P, Schwab ME. (1989). Codistribution of neurite growth inhibitors and oligodendrocytes in rat CNS: appearance follows nerve fiber growth and precedes myelination. *Dev-Biol. Dec*; 136:287-95.
43. Caroni, P. (1997). Intrinsic neuronal determinants that promote axonal sprouting and elongation. *Bioessays. Sep*; 19:767-75. Review.
44. Carpenter, M. K., Winkler, C., Fricker, R., et al. (1997). Generation and transplantation of EGF-responsive neural stem cells derived from GFAP-NGF transgenic mice. *Exp Neurol* 148:187-204.
45. Carpenter, M. K., Cui, X., Hu, Z. Y., Jackson, J., Sherman, S., Seiger, A., and Wahlberg, L. U. (1999). In vitro expansion of a multipotent population of human neural progenitor cells. *Exp Neurol* 158:265-78.
46. Chao M. (1994). The p75 neurotrophin receptor. *J Neurobiol* 25: 1373-1385.
47. Chen C, Rivera A, Ron N, Dougherty JP, Ron Y. (2001). A gene therapy approach for treating T-cell-mediated autoimmune diseases. *Blood*, 97:886-94.
48. Chipperfield, H., Bedi, KS, Cool, SM y Nurcombe, V. (2002). Heparan sulfates isolated from adult neural progenitor cells can direct phenotypic maturation. *Int. J. Dev. Biol.* 46: 661-670.
49. Chiquet-Ehrismann, R. y Chiquet, M. (2003). Tenascins: regulation and putative functions during pathological stress. *Journal of Pathology* 200:488-99. Review
50. Chrisholm A, Tessier-Lavigne M. (1999) Conservation and divergence of axon guidance mechanisms. *Curr Opin Neurobiol*, Oct;9:603-15
51. Christopher L. Coe, Marian Kramer, Boldizsár Czéh, Elizabeth Gould, Alison J. Reeves, Clemens Kirschbaum and Eberhard Fuchs (2003) Prenatal stress diminishes neurogenesis in the dentate gyrus of juvenile Rhesus monkeys. *Biological Psychiatry* 54:1025-1034
52. Chulhee, Ch., et al, (1999). Fas ligand and Fas are expressed constitutively in human astrocytes and expression increases with IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , or IFN- $\gamma$ .
53. Clark, RAF (1996). *The molecular biology of wound repair*. New York: Plenum Press.
54. Coe, CL, Kramer, M, C. Kirschbaum, P. Netter, and E. Fuchs, (2002). Prenatal Stress Diminishes the Cytokine Response of Leukocytes to Endotoxin Stimulation in Juvenile Rhesus Monkeys. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, February 87: 675 - 681.

55. Colamarino SA, Tessier-Lavigne M. (1995). The axonal chemoattractant netrin-1 is also chemorepellent for trochlear motor axons. *Cell*; 19:621-9.
56. Coulson EJ, Reid K, Shipham KM, Morley S, Kilpatrick TJ, Bartlett PF. (2004). The role of neurotransmission and the Chopper domain in p75 neurotrophin receptor death signaling. *Prog Brain Res.*146:41-62.
57. Coulson EJ, Reid K, Baca M, et al. (2000). Chopper, a new death domain of the p75 neurotrophin receptor that mediates rapid neuronal cell death. *J Biol Chem.* Sep 275:30537-45.
58. Coulson EJ, Reid K, Murray SS, Cheema SS, Bartlett PF. (2000). Role of neurotrophin receptor p75NTR in mediating neuronal cell death following injury. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* Jul; 27:537-41. Review.
59. Coulson EJ, Reid K, Bartlett, PF. (1999) Signaling of neuronal cell death by the p75NTR neurotrophin receptor. *Mol Neurobiol.* Aug; 20:29-44. Review.
60. Coussens CM, Teyler TJ. Long-term potentiation induces synaptic plasticity at nontetranized adjacent synapses. *Learn Mem.* 1996 Sep-Oct; 3:106-14.
61. Coutinho A, Kazatchkine MD, Avrameas S. Natural autoantibodies. (1995) *Curr Opin Immunol*, 7: 812-8.
62. Cruz, F. Conversación con el Dr. Cruz
63. Culmsee, C, Gerling, N, Lehmann, M, Nikolova-Karakashian, M, Prehn, JHM Mattsonand MP. Kriegstein. J. (2002) Nerve growth factor survival signaling in cultured hippocampal neurons is mediated through TrkA and requires the common neurotrophin receptor P75. *Neuroscience* 115: 1089-1108.
64. Damasio, A. R. (1996) *El error de Descartes: la emoción, la razón y el cerebro humano.* Traducción de: *Descartes' error* (1994) Barcelona: Crítica
65. Damasio, A. R. (2000). *Sentir lo que sucede. Cuerpo y emoción en la fábrica de la consciencia.* Ed. Andres Bello.
66. Davis, J.B. (1996). Oxidative Mechanisms in beta-Amyloid Cytotoxicity *Neurodegeneration*, Dec 5:441-444.
67. Davies A, Lee K-F, Jaenisch R (1993) p75 deficient trigeminal sensory neurons have an altered response to NGF but not to other neurotrophins. *Neuron* 11:1-20.
68. Das, J. P., Naglieri, J. A. y Kirby, J.R. (1994). *Assessment of cognitive processes: the PASS theory of intelligence.* Boston : Allyn and Bacon

69. De Felici M, Dolci S. (1991) Leukemia inhibitory factor sustains the survival of mouse primordial germ cells cultured on TM4 feeder layers. *Dev Biol.* Sep; 147:281-4.
70. de Haan, M. y Jonson, M.H. (2003). *Neuropsychological Development. Enciclopedia of cognitive Science.* Ed. Nature publishing group, Lynn Nadel
71. Desarrollo Axonal, Parte II: Guía Axonal  
<http://www.cns.caltech.edu/bi150/lecture13.03.pdf>
72. Desarrollo Axonal, Parte II: Guía axonal y formación de las sinapsis  
[http://mcb.berkeley.edu/courses/mcb160/Problems\\_2003/devll.pdf](http://mcb.berkeley.edu/courses/mcb160/Problems_2003/devll.pdf)
73. Desbarats, J. et al. (2003). Fas engagement induces neurite growth through ERK activation and p35 upregulation. *Nature Cell biology* vol.5, febrero, 118-125.
74. Diamond, M.C., Weidner, J., Schow, P., Grell, S. and Everett, M. (2001) Mental stimulation increases circulating CD4-positive T lymphocytes: a preliminary study. *Cognitive Brain Research*, 12:329-331.
75. Dieperink, M. K., O'Neill, A., Magnoni, G., et al. (1992). SAG: A Schwann cell membrane glycoprotein. *J. Neurosci.* 12:2177-2185.
76. Dieter, C. y Lie et al (en prensa) Neurogenesis in adult Brain: New strategies for CNS diseases. *Annual reviews of Pharmacology and Toxicology.*
77. Dobrowsky RT, Jenkins GM, Hannun YA. (1995). Neurotrophins induce sphingomyelin hydrolysis. Modulation by co-expression of p75NTR with Trk receptors. *J Biol Chem.* 270:22135-42.
78. Douglas AJ, Fox MF, Abbott CM, Hinks LJ, Sharpe G, Povey S, and Thompson RJ. (1992). Structure and chromosomal localization of 2'3'-cyclic nucleotide-3'-phosphodiesterase gene. *Ann Hum Genet* 56: 243-254.
79. Dusart, I. & Sotelo, C. (1994). Lack of Purkinje cell loss in adult rat cerebellum following protracted axotomy: Degenerative changes and regenerative attempts of the severed axons. *J. comp.Neurol.* 347:211-232.
80. Edan G, Coustans M. (2000). Is immunosuppression a future therapeutic strategy for multiple sclerosis? *Pathologie-biologie* 48: 114-20.
81. Edsall LC, Pirianov GG, Spiegel S. (1997) Involvement of sphingosine 1-phosphate in nerve growth factor-mediated neuronal survival and differentiation. *J Neurosci.* 17:6952-60.
82. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med.* 4:1313-7.

83. Evaluación Neuropsicológica en la Esclerosis Múltiple:  
<http://neurologia.rediris.es/congreso-1/conferencias/emultiple-8.html>
84. Evans, WH y Martin, PE (2002). Lighting up gap junction channels in a flash. *Bioessays* 24:876-80
85. Ezzell, Carol (2003) Neurobiología del suicidio. *Investigación y Ciencia* Abril 319: 16-23.
86. Fainzilber, M. y Carter, B.D (2002). From neurotrophins to immunotrophins. *EMBO reports* 11:1029-1034.
87. Fawcett, W y Keynes, R.J. (1990). Peripheral nerve regeneration. *Ann Rev Neurosci* 13:43-60.
88. Feldherr, CM y Akin, D. (1993). Regulation of nuclear transport in proliferating and quiescent cells. *Exp. Cell Res.* 205:179-186.
89. Felten SY, Felten DL, Bellinger DL, Carlson SL, Ackerman KD, Madden KS, Olschowka JA and Livnat S (1988). Noradrenergic sympathetic innervation of lymphoid organs. *Prog Allergy* 43: 14-36
90. Fernaud-Espinosa, I., Nieto-Sampedro, M., Bovolenta, P. (1998) A neurite outgrowth inhibitory proteoglycan expressed during development is similar to that isolated from adult brain after isomorphic injury. *J. Neurobiol.* 36:16-29.
91. Finley, M, Tamayo, F, García, L (2003) Autoinmunidad. in press. *Educación Química*.
92. Fitzman, M.L. (2003) Neuroprotección y factores neurotróficos. *Revista Neurológica Argentina* 28:6-10
93. Fizzer U. (2001) Does Parkinson´s disease have an immunological basis? The evidence and its therapeutic implications. *Biodrugs*, 15: 351-5.
94. Foehr ED, Lin X, O'Mahony A, Geleziunas R, Bradshaw RA, Greene WC. (2000) NF-kappa B signaling promotes both cell survival and neurite process formation in nerve growth factor-stimulated PC12 cells. *J Neurosci.* 20:7556-63.
95. Foehr ED, Bohuslav J, Chen LF, DeNoronha C, Geleziunas R, Lin X, O'Mahony A, Greene WC. (2000). The NF-kappa B-inducing kinase induces PC12 cell differentiation and prevents apoptosis. *J Biol Chem.* 275:34021-4.
96. Fournier, A. et al. (2003). Rho kinase inhibition enhances axonal regeneration in the injured CNS. *J. Neurosci.* 23:1416-1423
97. Frade JM, Rodríguez-Tébar A, Barde YA. (1996) Induction of cell death by endogenous nerve growth factor through its p75 receptors. *Nature*; 383:166-168.

98. Franklin, RJM, Hinks, GL. (1999) Understanding CNS remyelination clues from developmental and regeneration biology. *J Neurosci Res* 58:207-13.
99. Freiberg RA, Spencer DM, Choate KA, Duh HJ, Schreiber SL, Crabtree GR, Khavari PA. (1997) Fas signal transduction triggers either proliferation or apoptosis in human fibroblasts. *J Invest Dermatol.* Feb; 108:215-9.
100. Friedrich, G., y Preiss, G. (2003). *Neurodidáctica. Mente y Cerebro* 4:39-45.
101. Fry, F. J. y Cowan, W.M. (1972). A study of retrograde cell degeneration in the lateral mamillary nucleus of the cat, with special reference to the role of axonal branching in the preservation of the cell. *J.Comp Neurol* 144:1-24.
102. Fuchs E y Flugge G. (2001). Psychosocial stress induces molecular and structural alterations in the brain - How animal experiments help to understand pathomechanisms of depressive illnesses. *Z Psychosom Med Psychother.* 47:80-97
103. Fukunaga K, Miyamoto E. (1998). Role of MAP kinase in neurons. *Mol Neurobiol.* Feb; 16:79-95. Review.
104. Gage, FH (2003). Regeneración cerebral. *Investigación y Ciencia*, Nov. 326:15-21. Edición española de Scientific American
105. Gallagher, J. T. (1994). Heparan sulphates as membrane receptors for the fibroblast growth factors. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 32:239-47.
106. Gallagher, J. T. (1997). Structure-activity relationship of heparan sulphate. *Biochem Soc Trans* 25, 1206-9.
107. Gard AL, and Pfeiffer S. (1993) Glial cell mitogens bFGF and PDGF differentially regulate development of O4+GalC-oligodendrocyte progenitors. *Dev Biol* 159: 618-630.
108. Gardinier, M. V., Amiguet, P., Linington, C., and Matthieu, J. M. (1992). Myelin/oligodendrocyte glycoprotein is a unique member of the immunoglobulin superfamily. *J. Neurosci Res.* 33:177-187.
109. George R, Griffin JW. (1994). Delayed macrophage responses and myelin clearance during Wallerian degeneration in the central nervous system: the dorsal radiclotomy model. *Exp Neurol.* Oct; 129:225-36.
110. Gery I, Streilein JW. (1994) Autoimmunity in the eye and its regulation. *Current opinion in immunology*, 6: 938-45.
111. Ghosh AK, Majumder M, Steele R, Liu TJ, Ray RB. (2002). MBP-1 mediated apoptosis involves cytochrome c release from mitochondria. *Oncogene.* Apr 25:2775-84.

112. Giese KP, Martini R, Lemke G, Soriano P & Schachner M (1992) Mouse  $P_0$  gene disruption leads to hypomyelination, abnormal expression of recognition molecules, and degeneration of myelin and axons. *Cell* 71: 565-576.
113. Giulian, D. y Li, J, (1998). *Microgliosis and Impaired Cognition. Neuroinflammation: Mechanisms and Management.* Edited by: Paul L. Wood. Human Press
114. Guimond, S., Maccarana, M., Olwin, B. B., Lindahl, U., and Rapraeger, A. C. (1993). Activating and inhibitory heparin sequences for FGF2 (basic FGF). Distinct requirements for FGF1, FGF2, and FGF-4. *J Biol Chem* Nov 15:23906-14.
115. Guimond, S. E., and Turnbull, J. E. (1999). Fibroblast growth factor receptor signalling is dictated by specific heparan sulphate saccharides. *Curr Biol* 9:1343-6.
116. Goldelberg, EK & Costa, LD (1981). Hemispheric differences in the adquisition and use of descriptive systems. *Brain and Language* 14:144.
117. Goldman SA, Nottebohm F. (1983). Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Apr 80:2390-4.
118. Gould, E. AJ Reeves, MSA Graziano and CG Gross (1999). Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation *Nat Neurosci.* 2:260-5.
119. Gravel, M., Peterson, J., Yong, V. W., Koittis, V., Trapp, B. and Braun P. E. (1996) Overexpression of 2', 3' cyclic nucleotide-3'-phosphodiesterase in transgenic mice alters oligodendrocyte development and produces aberrant myelination. *Mol. Cell. Neurosci.* 7:453-466.
120. Greer, J.M. & Less, M.B. (2001). Myelin proteolipid—the first 50 years. *The International Journal of Biochemistry & Cell biology* 34:211-215.
121. Griffith T.S., Yu X., Herndon J.M., Green D.R. and Ferguson T.A. (1996). CD95-induced apoptosis of lymphocytes in an immune privileged site induces immunological tolerance. *Immunity* 5:7-16.
122. Haier, R., et. al. (1988). Cortical glucose metabolic rate correlates of abstract reasoning and attention studied with positron emission tomography. *Intelligence* 12:199-217.
123. Hamai D, Bondy SC. (2004). Pro- or anti-oxidant manganese: a suggested mechanism for reconciliation. *Neurochem Int.* Mar; 44:223-9.
124. Haney C, Snipes GJ, Shooter EM, Suter U, Garcia C, Griffin JW y Trapp BD (1996) Ultrastructural distribution of PMP22 in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *J Neuropathol Exp Neurol* 55: 290-299.

125. Hartung, HP y Kieseier, BC (1999). *Inmunología Clínica de la esclerosis múltiple Cuadernos de Esclerosis Múltiple*  
<http://www.fedem.org/revista/n3/default.htm>
126. Harty, M, et al. (2003). Regeneration or scarring An immunologic perspective. *Developmental Dynamics* 226:268-279.
127. Hauben E, Gothilf A, Cohen A, Butovsky O, Nevo U, Smirnov I, Yoles E, Akselrod S, Schwartz M. (2003) Vaccination with dendritic cells pulsed with peptides of myelin basic protein promotes functional recovery from spinal cord injury. *J Neurosci*, 23:8808-19.
128. Heather A. Arnett, Jeff Mason, Mike Marino, Kinuko Suzuki, Glenn K. Matsushima and Jenny P.-Y. Ting. (2001) TNF- $\alpha$  promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination. *Nature Neuroscience*, Nov.;11:1116-22
129. Heerseen, HM y Segal, RA (2002). Location, location, location: a spatial view of neurotrophin signal transduction. *Trends Neurosci.* Mar; 25:160-5. Review.
130. Hempstead, BL. (2002). The many faces of p75NTR. *Current Opinion in Neurobiology* 12:260-267.
131. Hibino S, Kato K, Kudoh S, Yagita H, Okumura K. (1998) Tenascin suppresses CD3-mediated T cell activation. *Biochem Biophys Res Commun* 250:119-124.
132. Hofstetter HH, Sewell DL, Liu F, Sandor M, Forsthuber T, Lehmann PV, Fabry Z. (2003) Autoreactive T cells promote post-traumatic healing in the central nervous system. *J Neuroimmunol*, 134: 25-34.
133. Ibanez C, Shields SA, El-Etr M, Leonelli E, Magnaghi V, Li W-W, Sim FJ, Baulieu EE, Melcangi RC, Schumacher M, Franklin RJM (2003) Steroids and the reversal of age-associated changes in myelination and remyelination. *Progress in Neurobiology* 71: 49-56.
134. Josephson A, Olson L, et al. (2002) Nogo receptor gene activity: cellular localization and developmental regulation of mRNA in mice and humans. *Neurol*; Nov 453:292-304.
135. Kandell, ER, Schwartz, JH, Jessell, TM (1999). *Neurociencia y Conducta*. Pearson Educación
136. Kaplan MR, Meyer-Franke A, Lambert S, Bennett V, Duncan ID, Levinson SR, and Barres BA. (1997) Induction of sodium channels by oligodendrocytes. *Nature* 386: 724-728.
137. Keirstead, HS y Blakemore, W.F. (1999). The role of oligodendrocytes and oligodendrocyte progenitors in CNS remyelination. *The Funcional roles o Glial Cells in Health and Disease. Adv Exp Med Biol*.

138. Kempermann, G y Gage, FH, (2002) Regeneración de las células nerviosas en adultos. La consciencia. *Investigación y Ciencia Temas* 28:52-57.
139. Kennard, M. A. (1938). Reorganization of motor function in the cerebral cortex of monkeys deprived of motor and premotor areas in infancy. *Journal of Neurophysiology*, 1: 477-496.
140. Kiecolt-Glaser JK, Fisher L, Ogricki P, et al. (1987) Marital quality, marital disruption, and immune function. *Psychosomatic Medicine* 49:13-34.
141. Kim GM, Xu J, Song SK, Yan P, et al. (2001). Tumor necrosis factor receptor deletion reduces nuclear factor-kappaB activation, cellular inhibitor of apoptosis protein 2 expression, and functional recovery after traumatic spinal cord injury. *J Neurosci*. Sep 1:6617-25.
142. Kimura, D. (2002) Cerebro de varón y mujer. *Temas* 28 La consciencia. *Investigación y Ciencia*. Ed. Española de Scientific American.
143. Kinney, H., Karthigasan, J., Borenshteyn, N., Flax, J. y Kirschner, D. (1994) Myelination in the developing human brain: Biochemical correlates. *Neurochem. Res.* 19:983-996.
144. Koenig, H. L., Schumacher, M., Ferzaz, B., et al. (1995) *Science* 268, 1500-1503
145. Koike H, Iijima M, Sugiura M, Mori K, Hattori N, Ito H, Hirayama M, Sobue G. (2003). Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann Neurol*, 54:19-29.
146. Kursula, Petri (2000). Cytoplasmic domains of the myelin-associated glycoprotein. Department of Pathology, University of Oulu, FIN-90220 Oulu, Finland, Oulu, Finland (Manuscript received 12 May 2000). <http://herkules.oulu.fi/isbn9514256697/>
147. Laborit (1978). The biological and sociological mechanisms of aggression. *International Social Science Journal* 30:727-49.
148. Lafon M. (2000). Viral superantigens. *Rev Med Interne*. Aug; 21:713-6.
149. Lambert C, Landau AM, Desbarats J. (2003) Fas-beyond death: a regenerative role for Fas in the nervous system. *Apoptosis*. Dec; 8:551-62.
150. Lara T. Diemel, Samuel J. Jackson, M. Louise Cuzner (2003). Role for TGF- $\beta$ 1, FGF-2 and PDGF-AA in a myelination of CNS aggregate cultures enriched with macrophages *Journal of Neuroscience Research* 74: 858-867.
151. Ledeen, R.W. (1992). Enzymes and receptors of myelin. In R.E. Martenson (ed.). *Myelin: Biology and Chemistry*. Boca Raton, FL: CRC Press.



152. LeDoux, JE. (2002). GEmoción, memoria y cerebro. Investigación y Ciencia. Temas 28. La consciencia. Investigación y ciencia Temas 28:36-43.
153. Lee J, Seroogy KB, Mattson MP. (2002). Dietary restriction enhances neurotrophin expression and neurogenesis in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem*, 80: 539-47.
154. Lee FS, Hagler J, Chen ZJ, Maniatis T (1997) Activation of the I $\kappa$ B $\alpha$  kinase complex by MEKK1, a kinase of the JNK pathway. *Cell* 88:213–222.
155. Lee K-F, Davies A, Jaenisch R (1994) p75-deficient embryonic dorsal root sensory and neonatal sympathetic neurons display a decreased sensitivity to NGF. *Development* 120:1027–1033.
156. Lehninger. AL (1984). Principios de bioquímica. tr. por Jorge Bozal Fes y Antonio Cortes Tejedor Barcelona: Omega.
157. Lenneberg, EH (1967). Biological Foundations of Language. New York: wiley.
158. Levi-Montalcini R, Cohen S. (1956) In vitro and in vivo effects of a nerve growth-stimulating agent isolated snake venom. *Proc Natl Acad Sci USA*; 42: 695-699.
159. Li Y, Chopp M, Jiang N, Zaloga C (1995) In situ detection of DNA fragmentation after focal cerebral ischemia in mice. *Molecular Brain Research* 28:164-168.
160. Li Y, Wu, W, Lin, LF, Oppenheim, RW. (1995) Rescue of adult mouse mootoneurons from injury-induced cell death by glial cell line derived neurotrophic factor, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 92:9771-9775.
161. Li Y, Wu, W, Lin, LF, Oppenheim, RW, (1995) Rescue of adult mouse mootoneurons from injury-induced cell death by glial cell line derived neurotrophic factor, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 92:9771-9775.
162. Luria, A.R. (1966). Higher Cortical Fintions in Man, 2<sup>nd</sup>. New York: Basic Books.
163. Luria, A.R. (1973). The working brain. New York
164. Mackay KB, Bailey SB, King PD, Patel S, Hamilton TC, Campbell CA. (1996). Neuroprotective effect of recombinant neutrophil inhibitory factor in transient focal cerebral ischaemia in the rat. *Neurodegeneration*. 5:319-323.
165. Malberg, J.E., Eisch, A.J., Nestler, E.J., and Duman, R.S. (2000). Chronic Antidepressant Treatment Increases Neurogenesis in Adult Rat Hippocampus. *Journal of Neuroscience*, December, 15:9104-9110.
166. Malek SA, Coderre S, Stys PK. (2003). Aberrant chloride transport contributes to anoxic/ischemic white matter injury. *J Neurosci*, 23:3826-36.

167. Marchetti, B., Morale, MC, Testa, N, Tirolo, C., Caniglia, S., Amor, S., Dijkstra, CD, Barden, N. (2001).
168. Matsui Y., Toksoz D., Nishikawa S., Nishikawa S., Williams D., Zsebo K., and Hogan B. L. (1991) Effect of Steel factor and leukaemia inhibitory factor on murine primordial germ cells in culture. *Nature* 353, 750–752.
169. McClelland D, Floor E and Davidson R: Stressed power motivation, sympathetic activation, immune function and illness. *J Human Stress* 6:11-19, 1980
170. McClelland, D.C. (1998) 'The effect of motivational arousal through films on salivary immunoglobulin A'. *Psychology and Health* 2:31-52.
171. McKeehan, W. L., and Kan, M. (1994). Heparan sulfate fibroblast growth factor receptor complex: structure- function relationships. *Mol Reprod Dev* 39, 69-81; discussion 81-2.
172. Menichella, DM, Goodenough, DA, Sirkowski, E., Scherer, SS y Paul, DL. (2003). Connexins are critical for normal myelination in the CNS. *The Journal of Neuroscience*, July 23:5963-5973.
173. Merrill, AH y Sandhoff, K (2002) Sphingolipids: metabolism and cell signaling. D.E. Vance and J.E. Vance (Eds.) *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* (4th Edn.) Elsevier Science B.V. Chapter 14
174. Messermith EK, Leonardo ED, Tessier-Lavigne M, et al. (1995) Semaphorin III can function as selective chemorepellent to pattern sensory projections in the spinal cord. *Neuron*; May; 14:949-59.
175. Metalnikov, S y Chorine, V. (1926) Role des reflexes conditionnels dans l'immunité. *Annales de l'Institut Pasteur*, 40:893-900.
176. Miller, E. M. (1994). Intelligence and brain myelination: A hypothesis. *Personality and Individual Differences*, 17:803-833.
177. Milner R, Edwards G, Streuli C, and Ffrench-Constant C. (1996) A role in migration for the alpha V beta 1 integrin expressed on oligodendrocyte precursors. *J Neurosci* 16: 7240-7252.
178. Mirsky, R y Jesen, KR (1999). Neurobiology of Schwann cell. *Brain Pathology* 9: 293-311.
179. Mischel PS, Smith SG, Vining ER, Valletta JS, Mobley WC. (2001) Reichardt LF: The extracellular domain of p75NTR is necessary to inhibit neurotrophin-3 signaling through TrkA. *J Biol Chem* 276:11294-11301.
180. Moller JR. (1996) Rapid conversion of myelin-associated glycoprotein to a soluble derivative in primates. *Brain Res* 741: 27-31.

181. Mosser H W. (1993) Lorenzo oil therapy for adrenoleukodystrophy: A prematurely amplified hope. *Ann Neurol* 34: 121-2.
182. Nakagawa, T., et al. (2002). Autoinhibitory regulation of p73 by Delta Np73 to modulate cell survival and death through a p73-specific target element within the Delta Np73 promoter. *Mol. Cell. Biol.*, 22:2575-2585.
183. Navarro X, Valero A, Gudino G, Fores J, Rodriguez FJ, Verdu E, Pascual R, Cuadras J, Nieto-Sampedro M. (1999). Ensheathing glia transplants promote dorsal root regeneration and spinal reflex restitution after multiple lumbar rhizotomy. *Ann Neurol*. Feb; 45:207-15.
184. Needels DL, Nieto-Sampedro M, Cotman CW. (1986). Induction of a neurite-promoting factor in rat brain following injury or deafferentation. *Neuroscience*. Jul; 18:517-26.
185. Nelson, Ch. A. y Luciana, M. (2001). Myelination in the Developing Human Brain *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience*.
186. Netter, FH (1987). Colección Ciba de ilustraciones medicas. Tomo I/1. Sistema Nervioso. Anatomía y fisiología. Salvat
187. Nieto-Sampedro M, Hoff SF, Cotman CW. (1982) Perforated postsynaptic densities: probable intermediates in synapse turnover. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Sep; 79:5718-22.
188. Nieto-Sampedro M, Bussineau CM, Cotman CW. (1982) Isolation, morphology, and protein and glycoprotein composition of synaptic junctional fractions from the brain of lower vertebrates: antigen PSD-95 as a junctional marker. *J Neurosci*. Jun; 2:722-34.
189. Nieto-Sampedro M, Manthorpe M, Barbin G, Varon S, Cotman CW. (1983) Injury-induced neuronotrophic activity in adult rat brain: correlation with survival of delayed implants in the wound cavity. *J Neurosci*. Nov; 3:2219-29.
190. Nieto-Sampedro et al., (1999) Neurite outgrowth inhibitors in gliotic tissue, *Adv Exp Med Biol*. 468:207-24. Review.
191. Nieto-Sampedro, Manuel (2003). Reperación de las lesiones del sistema nerviosos central. *Mente y Cerebro* 5:10-17.
192. O'Connor LT, Goetz BD, Kwiecien JM, Delaney KH, Fletch AL, and Duncan ID. (1999) Insertion of a retrotransposon in Mbp disrupts mRNA splicing and myelination in a new mutant rat. *J Neurosci* 19: 3404-3413.
193. Oppenheim RW, Houenou LJ, Johnson JE, Lin LF, Li L, Lo AC, Newsome AL, Prevetie DM, Wang S. (1995). Developing motor neurons rescued from programmed and axotomy-induced cell death by GDNF. *Nature*. Jan 373:344-6.

194. Ornitz, D. M. (2000). FGFs, heparan sulfate and FGFRs: complex interactions essential for development. *Bioessays* 22:108-12.
195. Ornitz, D. M., Xu, J., Colvin, J. S., McEwen, D. G., MacArthur, C. A., Coulier, F., Gao, G., and Goldfarb, M. (1996). Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. *J Biol Chem* 271:15292-7.
196. Ostrovsky-Solis y, F. Ardila, A. (1986). Función del hemisferio derecho y el desarrollo del lenguaje: una reseña de investigaciones neuropsicológicas y psicolingüísticas. Hemisferio derecho y conducta. Ed. Trillas
197. Palmer, T. D., Markakis, E. A., Willhoite, A. R., Safar, F., and Gage, F. H. (1999). Fibroblast growth factor-2 activates a latent neurogenic program in neural stem cells from diverse regions of the adult CNS. *J Neurosci* 19:8487-97.
198. Parmantier E, Lynn B, Lawson D, Turmaine M, Namini SS, Chakrabarti L, McMahon AP, Jessen KR, Mirsky R. (1999). Schwann cell-derived Desert hedgehog controls the development of peripheral nerve sheaths. *Neuron*. Aug; 23:713-24.
199. Pasantés, h., Arias Cl., Massieu, L., Zentella, A., Tapia, A. (1999). Enfermedades neurodegenerativas. Mecanismos moleculares. Fondo de cultura económica, México.
200. Pasos de la mielinización  
<http://www.indyrad.iupui.edu/public/lectures/HTML/neuro/metab/myelin.htm>
201. Perls, Th y Ferry, D (2003). Understanding the Determinants of Exceptional Longevity. *Annals of Internal Medicine*, 139:445–449
202. Pedraza, L., Fidler, L., Staugaitis, SM y Coman, DR. (1997). The active transport of myelin basic protein into the nucleus suggests a regulatory role in myelination. *Neuron*, 18:579-589.
203. Pellicer, J. et al. (1996). Aceite de lorenzo en el tratamiento de la adrenoleucodistrofia: ¿esperanza o realidad? *Farm Hosp*; 20: 1-7
204. Pesheva P, Spiess E, Schachner M. (1989). J1-160 and J1-180 are oligodendrocyte-secreted nonpermissive substrates for cell adhesion. *J Cell Biol*. Oct; 109:1765-78.
205. Perfil Neuropsicológico en la esclerosis múltiple  
<http://www.fedem.org/revista/n9/arnett.htm>
206. Perry, VH & Brown, MC (1992). Role of macrophages in peripheral nerve degeneration and repair. *Bioessays* 14:401-406.
207. Pizzorusso, T. et al. (2002) Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. *Science* 298:1248–1251.

208. Poltorak M, Sadoul R, Keilhauer G, Landa C, Fahrig T, and Schachner (1987). M. Myelin-associated glycoprotein, a member of the L2-HNK1 family of neural cell adhesion molecules, is involved in neuron-oligodendrocyte and oligodendrocyte-oligodendrocyte interaction. *J Cell Biol* 105:1893-1899.
209. Prineas, JW, Barnard, RO, Revesz, T, Kwon, EE, Sharer, L and Cho, E. (1993). Multiple sclerosis: Pathology of recurrent lesions. *Brain*, 116:681-693.
210. Proteoglicanos en el SN:  
[http://www.uku.fi/laitokset/anat/PG/nerve\\_pg.htm](http://www.uku.fi/laitokset/anat/PG/nerve_pg.htm)
211. Ramon y Cajal, S. (1928) Degeneration and regeneration of the nervous system. London: Oxford University Press.
212. Ranvier ML (1878) Leçons sur l'histologie du système nerveux. F Savy, Paris.
213. Reilly FD, McCuskey PA, Miller ML, McCuskey RS and Meineke HA (1979) Innervation of the periarteriolar lymphatic sheath of the spleen. *Tissue & Cell* 11: 121-126
214. Ringheim GE, Canant K. (2004). Neurodegenerative disease and the neuroimmune axis (Alzheimer's and Parkinson disease, and viral infections). *J Neuroimmunology*, 147:43-9.
215. Ritchie, J. M. (1984). Physiological basis of conduction in myelinated nerve fibers. In P. Morell (ed.), *Myelin*, 2nd ed. New York: Plenum pp. 117-141.
216. Rizzo W B, Watkins P A, Phillips M W et al. (1986). Adrenoleukodystrophy: Oleic acids lowers fibroblast saturated C22-C26 fatty acids. *Neurology* 36: 357-61.
217. Rizzo W B, Leshner R T, Odone A et al. (1989). Dietary eurucic acid therapy for X-linked adrenoleukodys trophy. *Neurology*; 39: 1415-22.
218. Roof RL, Hoffman SW, Stein DG. (1997). Progesterone protects against lipid peroxidation following traumatic brain injury in rats. *Mol Chem Neuropathol.* May; 31:1-11.
219. Rubenstein JL, Merzenich MM. (2003). Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes Brain Behav.* 2:255-67.
220. Sapolsky, R., (2003). El control del estrés. *Investigación y Ciencia Nov.*, 326:61-68
221. Sapolsky, R.M. (2001). Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 23 October: 12320-12322.
222. Sarlieve LL, Fabre M, Susz J, and Matthieu JM. (1983). Investigations on myelination in vitro. IV. "Myelin-like" or premyelin structures in cultures of dissociated brain cells from 14- to 15-day-old embryonic mice. *J Neurosci Res* 10: 191-210.
223. Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. (1998). Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl.* 35:26-37.

224. Scherer SS, Xu YT, Bannerman PG, Sherman DL & Brophy PJ (1995) Periaxin expression in myelinating Schwann cells: modulation by axon-glia interactions and polarized localization during development. *Development* 121: 4265-4273.
225. Schwartz, JM (1998). Neuroanatomical aspects of cognitive-behavioural therapy response in obsessive-compulsive disorder. An evolving perspective on brain and behaviour. *Br J Psychiatry Suppl.* 35:38-44
226. Schwartz M, Cohen IR. (2000) Autoimmunity can benefit self-maintenance. *Immunology today*, 21: 265-8.
227. Schwartz M, Shaked I, Fisher J, Mizrahi T, Schori H. (2003) Protective autoimmunity against the enemy within: fighting glutamate toxicity. *Trends Neurosci*, 26: 297-302.
228. Selye H. (1946). The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation *J, Clin, Endocrinol* 6:117.
229. Seyfried, TN. (2001). Perspectives on Brain Tumor Formation Involving Macrophages, Glia, and Neural Stem Cells. *Perspectives in Biology and Medicine*, 44:263–82
230. Shelin, Y.I., Sanghavi, M., Mintun, M.A., and Gado, M.H. (1999). Depression Duration But Not Age Predicts Hippocampal Volume Loss in Medically Healthy Women with Recurrent Major Depression, *Journal of Neuroscience*, June, 15: 5034-5043.
231. Shelin, Y.I., Gado, M.H., and Kraemer, H.C. (2003). Untreated Depression and Hippocampal Volume Loss. *The American Journal of Psychiatry*, August 1516-1518.
232. Shearer, MC. & Fawcett, JW. (2001). The astrocyte/meningeal cell interface- a barrier to successful nerve regeneration? *Cell Tissue Res* 305:267-273.
233. Shinohara H, Yagita H, Ikawa Y, Oyaizu N. (2000) Fas drives cell cycle progression in glioma cells via extracellular signal-regulated kinase activation. *Cancer Res.* Mar 60:1766-72.
234. Shors, TJ, Miesegaes G, Beylin A et al. (2001). Neurogenesis in the adult is involved in the formation of memory traces. *Science* 410:372-376.
235. Siegel, GJ (1998). *Basic Neurochemistry molecular, cellular and medical aspects*. 6ta. Ed. On CD-ROM. Lippincott-Raven, publishers.
236. Smith-Thomas LC, Stevens J, Fok-Seang J, Faissner A, Fawcett JW (1995) Increased axon regeneration in astrocytes grown in the presence of proteoglycan synthesis inhibitors. *J Cell Sci* 108:1307–1315

237. Sofroniew MV, Pearson RC, Powell TP. (1987). The cholinergic nuclei of the basal forebrain of the rat: normal structure, development and experimentally induced degeneration. *Brain Res.* May; 411:310-31.
238. Sofroniew MV, Cooper JD, Svendsen CN, Crossman P, Ip NY, Lindsay RM, Zafra F, Lindholm D. (1993). Atrophy but not death of adult septal cholinergic neurons after ablation of target capacity to produce mRNAs for NGF, BDNF, and NT3. *J Neurosci.* Dec; 13:5263-76.
239. Solly SK, Thomas JL, Monge M, Demerens C, Lubetzki C, Gardinier MV, Matthieu JM, and Zalc B. (1996). Myelin/oligodendrocyte glycoprotein (MOG) expression is associated with myelin deposition. *Glia* 18: 39-48.
240. Solomon T, Willison H. (2003) Infectious causas of acute flaccid paralysis. *Curr Opin Infect Dis*, 16:375-81.
241. Sperry, RW (1963). Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fibre patterns and connections. *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 50:703.
242. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gottheil E. (1989) Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet.* Oct 2:888-91.
243. Staugaitis, SM., Colman, DR y Pedraza, L (1996). Membrane adhesion and other functions for the myelin basic proteins. *Bioessays*, 18:13-18.
244. Stein, Donald G. (2001) Brain damage, sex hormones and recovery: a new role for progesterone and estrogen. *Trends in Neurosciences* 24:386-391.
245. Stiles, J. (2000). Neural Plasticity and Cognitive Development. *Developmental Neuropsychology*, 18: 237–272
246. Stockard, (1921). Developmental rate and structural expression: An experimental study of twins, double monsters and single deformities and single deformities and their interaction among embryonic organs during their origins and development. *American Journal of Anatomy* 28:428.
247. Storch MK, Stefferl A, Brehm U, Weissert R, Wallström E, Kerschensteiner M, Olsson T, Linington C, Lassmann H (1998) Autoimmunity to myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) in the rat mimics the spectrum of multiple sclerosis pathology. *Brain Pathol* 8: 681-694.
248. Strittmater, SM, Fankhauser, C, Huang, PL, (1995). Neuronal pathfinding is abnormal in mice lacking the neuronal growth cone protein GAP-43. *Cell* 80:445-452

249. Sung Ok Yoon, Patrizia Casaccia-Bonnel, Bruce Carter, Moses V. Chao (1998). Competitive Signaling Between TrkA and p75 Nerve Growth Factor Receptors Determines Cell Survival. *The Journal of Neuroscience*, May 18:3273–3281.
250. Tang S, Woodhall RW, Shen YJ, DeBellard ME, Safell JL, Doherty P, Walsh FS, and Filbin MT. (1997). Soluble myelin-associated glycoprotein (MAG) found in vivo inhibits axonal regeneration. *Mol Cell Neurosci* 9:333-346.
251. Thomas, PK & Olson, Y. (1984). Microscopic anatomy and function of the connective tissue components of peripheral nerve. Philadelphia: WB Saunders.
252. Thompson AJ. (1998) Rehabilitation solutions in Multiple Sclerosis. *Archives suisses de neurologie et de psychiatrie* 48: 182-6.
253. Titmus, MJ y Farber, DS (1990) Axotomy-induced alterations in the electrophysiological characteristics of neurons. *Prog Neurobiol.* 35:1-51.
254. Toran-Allerand CD (1996). Mechanisms of estrogen action during neural development: mediation by interactions with the neurotrophins and their receptors? *J Steroid Biochem Mol Biol* 56:169-178
255. Trapp BD, Bernier L, Andrews SB, and Colman DR. (1998). Cellular and subcellular distribution of 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase and its mRNA in the rat central nervous system. *J Neurochem* 51: 859-868.
256. Trauth, B. C. et al. (1989). Monoclonal antibody-mediated tumor regression by induction of apoptosis. *Science* 245:301–305.
257. Turnley, A.M. y Bartlett, P.F. (2000). Cytokines that signal through the leukemia inhibitory factor receptor-b complex in the nervous system. *Journal of Neurochemistry* 74:889-899.
258. Tuszynski M, Edgerton R, Dobkin B. (1999). Recovery of locomotion after experimental spinal cord injury: axonal regeneration or modulation of intrinsic spinal cord walking circuitry? *J Spinal Cord Med.* Summer; 22:143.
259. Tsutsui H, Kayagaki N, Kuida K, Nakano H, Hayashi N, Takeda K, Matsui K, Kashiwamura S, Hada T, Akira S, Yagita H, Okamura H, Nakanishi K. (1999) Caspase-1-independent, Fas/Fas ligand-mediated IL-18 secretion from macrophages causes acute liver injury in mice. *Immunity.* Sep; 11:359-67.
260. Uziel G, Bertini E, Bardelli et al. (1991) Experience on the rapy of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Dev Neurosci*; 13: 274-9.



261. Vabnick I, Novakovic SD, Levinson SR, Schachner M y Shrager P (1996). The clustering of axonal sodium channels during development of the peripheral nervous system. *J Neurosci* 16:4914-4922.
262. Vance, DE y Vance, JE (2002). *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and membranes* (4th Edn). Elsevier Science, BY.
263. van Oosterhout AJM and Nijkamp FP (1984) Anterior hypothalamic lesions prevent the endotoxin-induced reduction of beta-adrenoceptor number in the guinea pig lung. *Brain Res* 302: 277-280
264. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. (2000) Neural consequences of environmental enrichment. *Nat Rev Neurosci*. Dec; 1:191-8. Review.
265. Venkataraman, K. and Futerman, A.H. (2000) Ceramide as a second messenger: sticky solutions to sticky problems. *Trends Cell Biol.* 10:408–412.
266. Vesa J, Kruttgen A, Shooter EM. (2000) p75 reduces TrkB tyrosine autophosphorylation in response to brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 4/5. *J Biol Chem*, 275:24414-24420.
267. Verheij M, Bose R, Lin XH, Yao B, Jarvis WD, et al. (1996). Requirement for ceramide-initiated SAPK/JNK signalling in stress-induced apoptosis. *Nature*. Mar 7:75-9.
268. Voet, D y J, *Bioquímica*. Edición digital, educación para todos.
269. Vogel US. y Thompson RJ. (1988). Molecular structure, localization and possible functions of the myelin-associated enzyme 2' 3' -cyclic nucleotide-3'-phosphodiesterase. *J Neurochem* 50: 1667-1677.
270. von Meyenburg J, Brosamle C, Metz GA, Schwab ME. (1998) Regeneration and sprouting of chronically injured corticospinal tract fibers in adult rats promoted by NT-3 and the mAb IN-1, which neutralizes myelin-associated neurite growth inhibitors. *Exp Neurol*. Dec; 154:583-94.
271. von Monakow, C. (1895) Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Haubenregion, Sehhügel und die Regio subthalamica, nebst Beiträgen zur Kenntnis früh erworbener Grob- und Kleinhirndefekten. *Arch. Psychrie Nervenkrankheiten*, 27: 1–128.
272. Vyas A, Mitra R, Shankaranarayana Rao BS, Chattarji S. (2002). Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci*. Aug 22:6810-8.

273. Wang KC, Koprivica V, Kim JA, Sivasankaran R, Guo Y, Neve RL, He Z. (2002). Oligodendrocyte-myelin glycoprotein is a Nogo receptor ligand that inhibits neurite outgrowth. *Nature*. Jun 27:941-4.
274. Wang KC, Kim JA, Sivasankaran R, Segal R, He Z. (2002) p75 interacts with the Nogo receptor as a co-receptor for Nogo, MAG and OMgp. *Nature*, Nov 7:74-8.
275. Waxman SG, Ritchie JM (1993) Molecular dissection of the myelinated axon. *Ann Neurol* 33: 121-136.
276. Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM. (2002) Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu Rev Immunology*, 20: 125-63.
277. Westwick JK, Bielawska AE, Dbaibo G, Hannun YA, Brenner DA. (1995) Ceramide activates the stress-activated protein kinases. *J Biol Chem*. Sep 29:22689-92.
278. Williams JM and Felten DL (1981) Sympathetic innervation of murine thymus and spleen: a comparative histofluorescence study. *Anat Rec* 199: 531-542.
280. Word, PL. (1998). Roles of CNS Macrophages in Neurodegeneration. *Neuroinflammation: Mechanisms and Management*. Edited: Paul L. Wood. Human Press.
281. Yagi T, Shigetani Y, Okado N, Tokunaga T, Ikawa Y, Aizawa S. (1993). Regional localization of Fyn in adult brain; studies with mice in which fyn gene was replaced by lacZ. *Oncogene*, 8: 3343-51.
282. Yakovlev, PI & Lecours, AR (1967). The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In A. Minkowski (Ed). *Regional Development of the brain I early life*. Oxford: Blackwell Scientific Publications.
283. Yamashita, T. et al. (1999) Neurotrophin binding to the p75 receptor modulates Rho activity and axonal outgrowth. *Neuron* 24:585-593.
284. Yang, B, Slonimsky, JD y Birren, SJ. (2002). A rapid switch in sympathetic neurotransmitter release properties mediated by the p75 receptor. *Nature Neuroscience* June, 6:539-544.
285. Ye X, Mehlen P, Rabizadeh S, VanArsdale T, Zhang H, Shin H, Wang JJ, Leo E, Zapata J, Hauser CA, Reed JC, Bredesen DE. (1999) TRAF family proteins interact with the common neurotrophin receptor and modulate apoptosis induction. *J Biol Chem*. Oct 15:30202-8.
286. Yonehara S, Ishii A, Yonehara M. (1989). A cell-killing monoclonal antibody (anti-Fas) to a cell surface antigen co-downregulated with the receptor of tumor necrosis factor. *J Exp Med*. May 169:1747-56.
287. Zigmond, et al. (1999). *Fundamental Neurosciences*. Academia Press.