



<https://www.researchgate.net/profile/Diego-Fernandez-Lazaro>



Universidad de Valladolid



@fdezlazaro



@Fdezlazaro

Regeneración y neurodegeneración neuronal

Neurona-diana, regeneración, abordajes de regeneración

Dr. Prof. Diego Fernández-Lázaro

diego.fernandez.lazaro@uva.es Tel: 975129185

Diego Fernández Lázaro

Índice

- 1- Estudio de la dependencia neurona-diana formas de estudio
- 2- Capacidad de regeneración
- 3- Abordajes para promover la regeneración

Regeneración neuronal tras la lesión: diferencias entre SNC y SNP

Antes de nada, hay que tener claro que se considera SNC al encéfalo y la médula espinal, mientras que todo aquello que sale de la médula (por ejemplo, nervios o neuronas que están en los ganglios) se considera SNP. Por tanto, algunos nervios craneales están durante cierto espacio en el SNC, pero luego lo abandonan y pasan ser nervios periféricos. **Las neuronas que discurren por el SNC tienen una capacidad de regeneración prácticamente nula, mientras que el SNP sí tiene capacidad de regeneración, siempre dependiendo del tipo de lesión.**

ESTUDIO DE LA DEPENDENCIA NEURONA-DIANA FORMAS DE ESTUDIO

Como ya vimos en el tema anterior, durante el **desarrollo embrionario**, la desconexión o la falta de la diana provoca la **muerte neuronal debido a la falta de aporte trófico**. En el **adulto**, la desconexión de las células pre y postsinápticas tiene **distintos efectos según el tipo de lesión**. Existen diferentes abordajes experimentales para poder estudiar la dependencia de la diana en el sistema nervioso adulto:

1. **Desconexión de la diana (célula postsináptica)**, bien mediante eliminación selectiva de la diana (utilizando agentes que maten a la diana o extirpándola de forma quirúrgica) o bien una desconexión funcional utilizando agentes neurotóxicos que eviten la comunicación entre neurona y diana. Esto sería como desenchufar una lámpara.
2. **Axotomía**: lesión de los axones que van desde cualquier parte del SN hacia el tejido diana. Esto sería equivalente a cortar el cable.

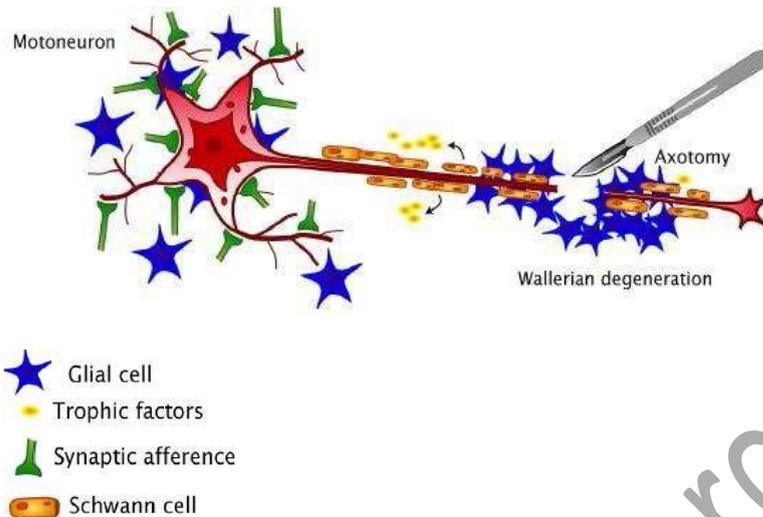
Nota: En el grupo de Maya hacen axotomía de los nervios que contactan con los músculos extraoculares, que son músculos alrededor del ojo.

EFFECTOS DE LA AXOTOMÍA

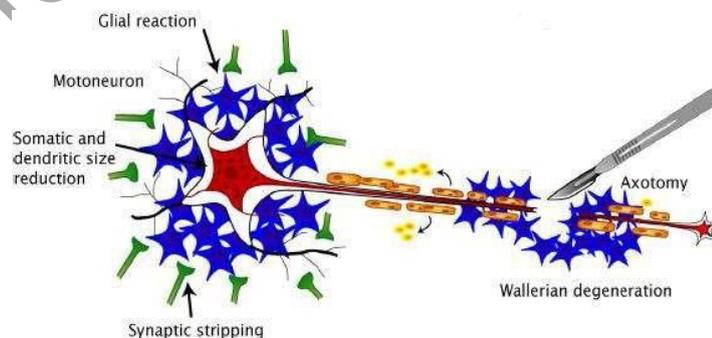
¿Qué efectos tiene la axotomía sobre una neurona? Como ya dijimos en el tema anterior, nos vamos a referir sobre todo a motoneuronas, aunque se puede aplicar a cualquier tipo neuronal. En este caso tenemos el ejemplo de una motoneurona del SNP, y sabemos que es del SNP porque **la vaina de mielina está constituida por células de Schwann**, mientras que **en el SNC la vaina de mielina está formada por oligodendrocitos**.

La diferencia principal entre ambas es que cada célula de Schwann forma una única vaina de mielina entre dos nódulos de Ranvier en una única fibra nerviosa, de forma que el axón de una neurona estaría rodeado de varias células de Schwann distintas, mientras que un solo oligodendrocito puede dar lugar a varios segmentos de mielina que engloban a la misma fibra nerviosa o a varios axones. Volviendo entonces con el ejemplo, la axotomía sobre la neurona lesionada produce:

1. **Cambios morfológicos en soma y axones y cambios metabólicos**. La sección del axón va a hacer que la membrana se rompa durante unos cuantos segundos y todo lo que haya en el medio, como por ejemplo iones, entren en el axón, con lo cual **la célula va a recibir muchas señales de daño neuronal que viajan hasta el soma**. Esto informa a la célula de que ha sido lesionada, y entonces tiene que cambiar sus prioridades. Cuando la célula está sana, su función principal es la neurotransmisión, pero en el momento en que está lesionada, su prioridad es paliar el daño que ha recibido y curarse, luego deja de transcribir factores relacionados con neurotransmisión y pasa a producir proteínas relacionadas con la regeneración. Entre los cambios morfológicos que se dan, se observa que la neurona disminuye de tamaño, deja de tener un árbol dendrítico y la parte del axón posterior a la lesión degenera por acción de las células del SI, lo que se denomina degeneración Walleriana.



2. **Deaferentación.** Lo siguiente que ocurre es la deaferentación: las células que están alrededor sensan también que la célula no está actuando normalmente y empiezan a separarse y dejarla aislada (*synaptic stripping*). Como consecuencia, **la neurona deja de recibir inputs de las células con las que contactaba antes y su patrón de actividad cambia por completo** (tanto porque no está recibiendo señales de entrada como porque no está transcribiendo los mismos canales). Paralelamente, **las células gliales de alrededor también sensan el daño, y en respuesta proliferan** tanto alrededor del soma como alrededor de la lesión. Durante mucho tiempo, como la proliferación de la glía alrededor del soma y la deaferentación eran eventos paralelos, se pensó que la deaferentación ocurría porque las células de la glía proliferaban y físicamente creaban una barrera para que la entrada sináptica no pasase. Sin embargo, los experimentos demuestran que incluso cuando se inhibe la proliferación de la glía y no hay reacción glial, también ocurre deaferentación, luego **la glía no es la responsable de que las otras células abandonen a la neurona lesionada**. Hay artículos que hablan del NO como un factor fundamental, pero esto es solamente en nervios craneales, no en espinales.



3. **Cambios electrofisiológicos.** Todo lo anterior genera cambios electrofisiológicos:
- Alteraciones en la transmisión sináptica:** reducción en amplitud y duración de los potenciales sinápticos.
 - Propiedades pasivas de la membrana neuronal.**

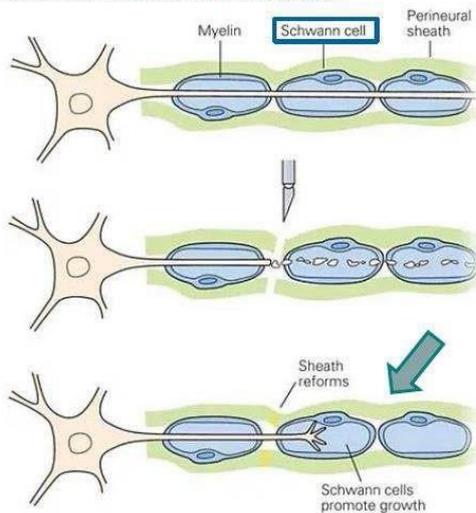
c. **Reducción de la tasa de disparo.**

DIFERENCIAS EN LOS EVENTOS QUE OCURREN EN EL SNC Y EL SNP

¿Qué diferencias hay entre el SNP y el SNC para que en el primero haya regeneración y en el segundo no? Una de las principales diferencias es la presencia de células de Schwann en el SNP. Cuando se produce una lesión en el SNP, **las células de Schwann que ensan el daño sobre el axón que envuelven son capaces de desdiferenciarse**. Las células de Schwann desdiferenciadas tienen **capacidad fagocítica y pueden potenciar o producir la degeneración Walleriana** mediante la fagocitosis del cabo distal del axón (parte posterior a la lesión). Éste y otros eventos que ocurren en el SNP hacen que al cabo de cierto tiempo (semanas) el axón pueda volver a establecer un cono de crecimiento con el que dirigirse hacia su antigua diana. Si por el camino encuentra otra diana, en ocasiones se puede agarrar a ella generando circuitos aberrantes, pero esto no tiene por qué pasar.

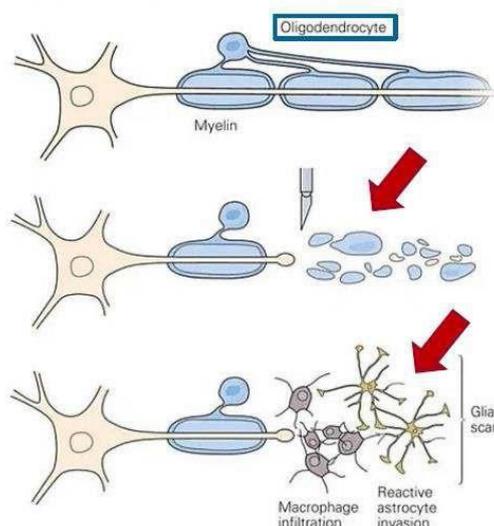
Por el contrario, **los oligodendrocitos del SNC no tienen la capacidad de desdiferenciarse y por tanto no tienen capacidad fagocítica**. Una vez que ocurre la lesión, los restos de mielina se quedan alrededor del axón y algunos macrófagos y células gliales penetran y se infiltran en la zona, y el axón no es capaz de regenerarse porque se encuentra con muchas células que liberan productos que evitan la regeneración.

Sistema Nervioso Periférico



La regeneración es posible

Sistema Nervioso Central



La regeneración NO es posible

Vamos a profundizar en lo que ocurre en cada sistema. Comenzamos con el SNP. Tenemos una neurona cuyo axón está envuelto por distintas células de Schwann que forman, cada una, una vaina de mielina. Alrededor de esta neurona puede haber células gliales como la microglía (*resident macrophage*).

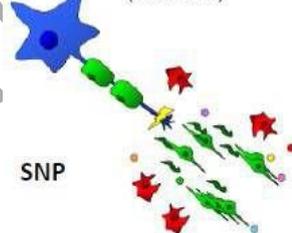
1. **Reacción inicial a la lesión (~24h).** La célula sensa el daño porque en la zona de lesión se liberan muchas sustancias que, dada la rotura de la membrana, penetran dentro de la célula y actúan como señales de daño celular. En respuesta a estas señales, las células de Schwann se desdiferencian y producen sustancias como citoquinas, IL-1, LIF y neurotrofinas que inducen la llegada y activación de células del

SI. Al desdiferenciarse, la célula de Schwann abandona la membrana que formaba y esto, junto con el hecho de que se ha lesionado el axón, hace que la **vaina de mielina se desorganice y queden restos de mielina fragmentados**. Estos restos de mielina es muy importante que se degraden ya que tienen una serie de proteínas que inhiben el crecimiento axonal. El sentido de esto es que, cuando un circuito ya esté formado, no empieza a haber salida de axones secundarios a partir del axón principal.

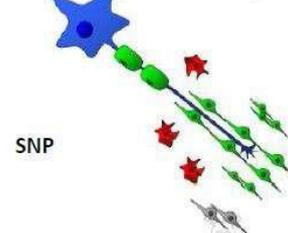


- 2. Reclutamiento de macrófagos y degeneración Walleriana.** En aproximadamente 1 semana (dependiendo de la especie), las células de Schwann activan a los macrófagos. Gracias a su capacidad fagocítica, las células de Schwann junto con los macrófagos fagocitan su propia mielina de forma activa y también eliminan el cabo distal del axón (degeneración Walleriana) y otros productos de desecho. Esto es muy positivo porque en el momento en que la célula esté sana y haya superado el trauma inicial, va a poder volver a crecer porque ya no hay tanta mielina.

3. Macrophage recruitment; Wallerian degeneration
(one week)



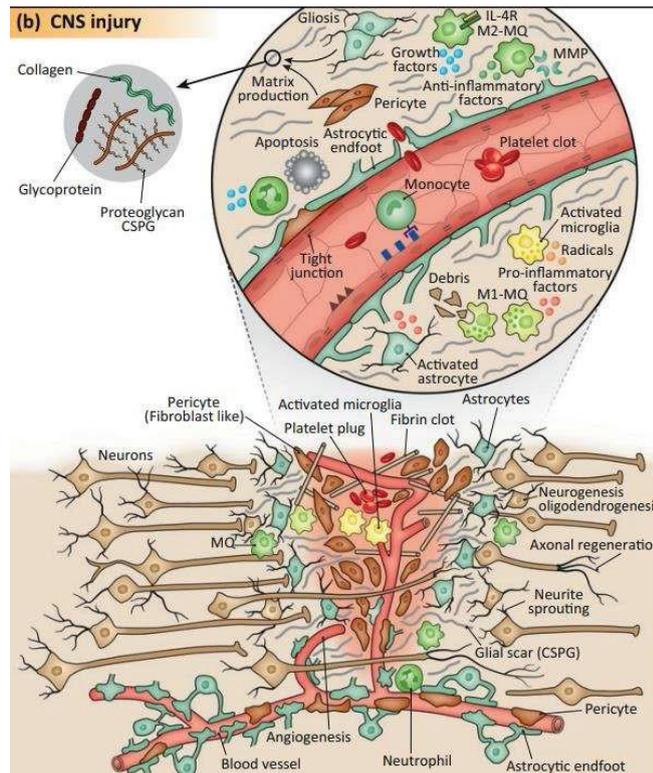
4. Schwann cell alignment; axon regeneration
(weeks to months)



- 3. Alineamiento de células de Schwann y regeneración axonal.** Una vez que se ha eliminado toda la vaina de mielina, las células de Schwann desdiferenciadas se encadenan unas con otras formando un canal de guiado por donde el axón puede regenerar. Esto constituye un mecanismo de guiado axonal hacia la célula diana. Las células de Schwann que forman este puente son las mismas que estaban formando la mielina, no son otras que viajen hasta la zona de lesión.
- 4. Reinervación de la diana.** Al final, si todas las células de Schwann se alinean, al cabo de varios meses o incluso años el axón puede volver a contactar con la célula diana y restablecerse la conducción saltatoria por la remielinización del axón por las células de Schwann.

En conclusión: **la regeneración es posible en el SNP gracias a la presencia de las células de Schwann**. No obstante, **la capacidad de regeneración depende de dónde ocurra la lesión y de su gravedad: si la sección ocurre muy cerca del soma, es difícil que se regenere, mientras que si se lesiona cerca de la diana, es más fácil que regenere**. En el caso del SNC:

1. **Los oligodendrocitos**, cuando sensan que ha habido una lesión en el axón con el que contactan, **se retraen y o bien pasan a un estado quiescente o bien mueren**, y por tanto **no van a fagocitar la mielina**. Este es el primer gran evento que impide la regeneración axonal: al quedarse los restos de mielina, el crecimiento axonal estará inhibido.
2. Como hemos dicho, **la vaina de mielina se desorganiza** y quedan restos por todas partes que inhiben la regeneración axonal.
3. En caso de que haya una **ruptura local de la BBB**, se produce una **infiltración de macrófagos mucho más lenta** que en el caso del SNP que no es suficientemente eficaz para fagocitar todos los restos de mielina. Además, el proceso inflamatorio no está tan bien controlado.
4. La **degradación Walleriana también es más lenta**, porque antes estaban las células de Schwann ayudando en la fagocitosis pero en el SNC los oligodendrocitos no tienen esa capacidad.
5. Hay una **activación de la microglía, que libera moléculas pro y anti-inflamatorias**. Las moléculas pro-inflamatorias liberadas por la microglía en su estado reactivo van a provocar la **activación de los astrocitos (astrogliosis)**, que se comportan como fibroblastos y empiezan a liberar grandes cantidades de proteoglicanos y otras moléculas de la matriz extracelular. Esto constituye la **cicatriz glial**, que funciona como una barrera física que impide el crecimiento axonal (como un “muro” que las células y los axones no pueden atravesar). Aquellas neuronas que no hayan sufrido daño o lesión completa pueden hacer sprouting y ramificarse para agarrarse a cualquier otro sitio, pero aquellas que han sufrido lesión, al intentar regenerar su axón, se chocan directamente con la cicatriz glial y no pueden seguir creciendo. Estas neuronas no se mueren pero no conectan con nada, así que cambian su patrón de disparo y otras propiedades. La cicatriz glial, además de proteínas de matriz, tiene plaquetas, restos de mielina, etc.



Por tanto, **en el SNC no suele haber regeneración**. El hecho de cómo ocurren las cosas en el cerebro tiene un por qué y parece ser que **la formación de cicatriz glial es un sistema protector que evita que el edema y la inflamación se extiendan por todo el cerebro**. De hecho, la eliminación de la cicatriz glial hace que el edema se extienda a la región colindante si se elimina muy pronto con respecto al momento en que se produce la lesión.

CAPACIDAD DE REGENERACIÓN

Los factores de los que depende que consigamos una mejor regeneración tanto en un sistema como en otro son:

1. **Activación de la capacidad neuronal intrínseca de crecimiento.** Las neuronas, una vez llegado el estado adulto, tienen inhibido el proceso de crecimiento porque ya han conectado con su diana final, luego no tiene sentido expresar genes de crecimiento axonal. Sin embargo, en el momento en que se produce la lesión, teóricamente deberían reactivar esos genes para que el cono axónico volviese a crecer. **Las neuronas del SNP tienen la capacidad de volver a expresar los genes que expresaba durante el desarrollo embrionario para que su cono axónico llegue a la diana**, pero esto no es tan fácil que ocurra en el SNC; es como si no tuviese la capacidad de volver a ese estado embrionario y reexpresar los genes relacionados con el crecimiento axonal.
2. **Ambiente que favorezca la regeneración y el crecimiento axonal.** En el SNC, la presencia de mielina y la cicatriz glial generan un ambiente no apto para que las células sigan creciendo, mientras que en el SNP el nicho es adecuado para favorecer el crecimiento axonal.
3. **Existencia de señales moleculares y estructuras de guiado axonal que faciliten el crecimiento del axón en crecimiento hacia su diana.** Las propias células de

Schwann desdiferenciadas son capaces de formar un canal para que el axón crezca. Como los oligodendrocitos no tienen esa capacidad y normalmente mueren, ese guiado axonal no está posibilitado en el SNC.

4. **Remielinización**. Imaginemos que hubiera posibilidad de que el axón llegue a su diana. Si no se remieliniza, no sirve para nada porque la conducción saltatoria es necesaria, luego hay que volver a crear las vainas de mielina. Para el SNP, la remielinización es fácil porque las células de Schwann ya están ahí, pero en el SNC es necesario que las células precursoras de oligodendrocitos, que están distribuidas por todo el cerebro, acudan al sitio de lesión para remielinizar los axones (puede haber precursores oligodendrocíticos en el sitio de lesión, pero normalmente no van a ser suficientes).

ACTIVACIÓN DE LA CAPACIDAD NEURONAL INTRÍNSECA DE CRECIMIENTO

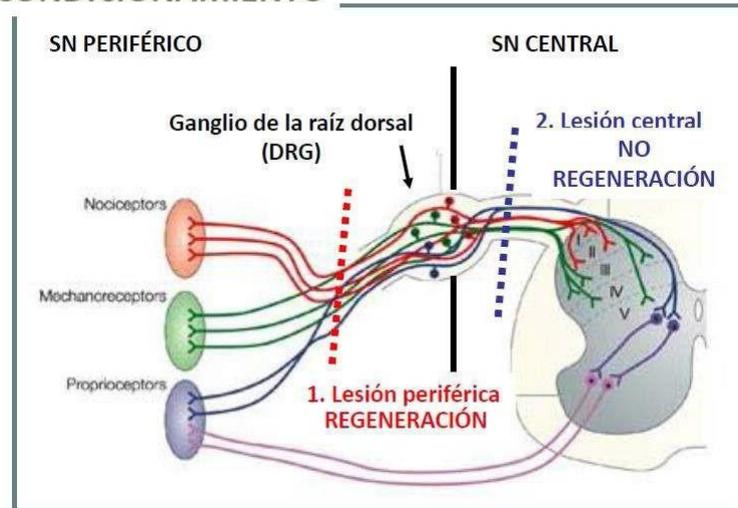
Los experimentos muestran que **el SNP tiene capacidad neuronal intrínseca de crecimiento, mientras que el SNC no**. No obstante, **la lesión condicionante puede mejorar la capacidad de regeneración del SNC**.

Recordemos que en el ganglio de la raíz dorsal (DRG) encontramos somas de receptores sensoriales de la piel o de los órganos (propioceptores, nociceptores y mecanorreceptores) que son células bipolares en las que una de las ramas inerva al órgano diana y recibe la información sensorial y la otra rama contacta con diferentes neuronas de la médula, algunas de las cuales se dirigen al cerebro y algunas de las cuales contactan con otras motoneuronas o interneuronas de la médula. Por tanto, las neuronas del DRG tienen parte de su raíz en el SNC y parte en el SNP.

Si se hace una lesión en la parte periférica, el axón puede volver a crecer y contactar con su diana, mientras que si se hace una lesión en la parte central, la misma célula no es capaz de volver a contactar con su diana. Es decir, **la misma célula es capaz de regenerar o no dependiendo de en qué sistema (central o periférico) se adentre**. Lo interesante es que los investigadores se dieron cuenta de que la lesión condicionante mejora la regeneración en el SNC.

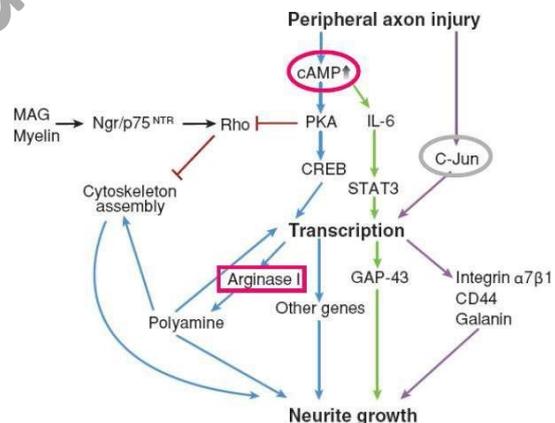
La lesión condicionante consiste en seccionar primero en la parte periférica y, al cabo de unas horas, hacer una lesión central, y lo que se observa es que los axones que penetran en el SNC son capaces de crecer más que cuando sólo se lesionaba la parte central. Esto se debe a que, cuando se lesiona la región periférica, las células, al formar parte del SNP, son capaces de encender la transcripción genómica de factores y proteínas que se necesitan para la regeneración. Esto en la práctica no sirve porque cuando llega una persona de un accidente y ya tiene una lesión medular, no se le puede hacer una lesión central, pero sí sirve para comprender que intentar activar en seguida la capacidad de regeneración puede ayudar.

CONDICIONAMIENTO



Recapitulando: cuando la célula forma un contacto sináptico definitivo (al final del desarrollo en humanos), sale del programa genético que favorece el crecimiento axonal y esto es adaptativo. Sin embargo, **cuando se produce una lesión, deja de existir transporte retrógrado de sustancias procedentes de la diana**, como neurotrofinas, y aparecen señales derivadas del daño celular (como neurotransmisores del medio que penetran rápido en la célula, o entrada masiva de calcio) tanto de la propia célula como de otras alrededor de la lesión. Todas **estas señales activan la recapitulación del desarrollo y esto solo ocurre en células del SNP**. Por tanto, se producen cambios de expresión génica que permiten la regeneración de los axones.

Algunos de estos genes relacionados con la regeneración son **genes de las cascadas de señalización de AMPc**. El aumento de AMPc provoca una cascada de señalización que deriva en el crecimiento de neuritas porque promueve el ensamblaje del citoesqueleto (para que el cono axonal vaya creciendo, necesita que el citoesqueleto se vaya desarrollando). Asimismo, la ruta del AMPc inhibe a Rho, que desencadena una de las rutas principales de inhibición del crecimiento axonal.



Como vemos en la imagen [Nota: la profesora dice que no hay que estudiar ninguna de estas rutas], las glicoproteínas asociadas a la mielina (MAG) pueden activar a varios receptores, entre ellos el receptor de mielina Ngr junto con p75NTR, lo que activa la cascada de Rho. Siempre que haya Rho en el medio, el crecimiento de axones y dendritas va a estar inhibido porque se inhibe el ensamblaje del citoesqueleto. Como la ruta de AMPc puede inhibir la ruta de Rho, es probable que en el condicionamiento, la lesión periférica induzca esta cascada de AMPc haciendo que la célula ya tenga inhibida la ruta de Rho cuando se hace la lesión central, y por tanto la mielina no afecte tanto al

crecimiento axonal del SNC.

Algunos de los experimentos que se han intentado para mejorar la regeneración en el SNC es inducir la expresión de AMPc en células centrales, pero no siempre se han obtenido buenos resultados porque hay que tener en cuenta otras cosas como la cicatriz glial, la mielina, etc. luego los abordajes deben ser desde diferentes campos.

AMBIENTE QUE FAVOREZCA LA REGENERACIÓN

Existen distintos factores limitantes en el SNC:

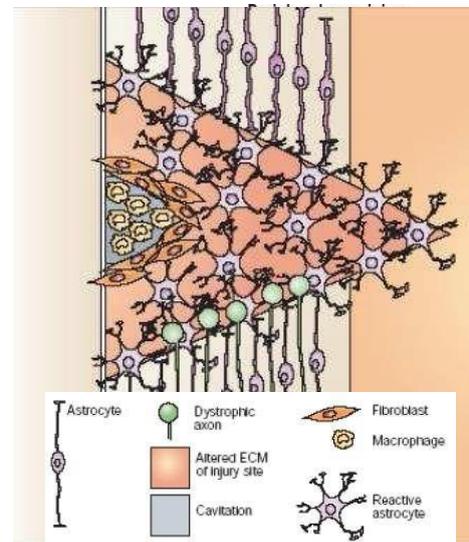
1. **Existencia de proteínas inhibitoras procedentes de la mielina.** [Nota: No hace falta estudiarlas, sólo quiere que sepamos que en la mielina existen diferentes moléculas o proteínas que inhiben el crecimiento axonal].
 - a. Las más famosas son las proteínas de membrana **Nogo**. Existen varios tipos (A, B, C...) y se localizan en la membrana de los oligodendrocitos.
 - b. Glicoproteínas asociadas a mielina (**MAG**): están tanto en la membrana de las células de Schwann como en la membrana de los oligodendrocitos ya que son esenciales en la formación y mantenimiento de la mielina. Promueven el crecimiento de neuritas en el desarrollo.
 - c. Glicoproteína de la mielina oligodendrocítica (**OMgp**). Es una proteína anclada a glicosilfosfatidilinositol que evita la arborización de colaterales en los nodos de Ranvier.

Cada una de estas proteínas tiene una morfología distinta, pero todas tienen los mismos receptores. El receptor principal es **NgR** (de *Nogo receptor*). El NgR1 se une a otros receptores de la célula, entre los que destaca p75. La cascada de señalización de NgR1 al final termina activando a Rho, que inhibe el crecimiento axonal y/o el sprouting.

2. **Formación de la cicatriz glial con condroitín sulfato proteoglicanos (CSPGs).** La microglía, los macrófagos y los fibroblastos son reclutados a la zona de lesión y generan una reacción inmune que produce inflamación e inhibe la regeneración axonal

por las moléculas liberadas. Asimismo, la microglía libera sustancias que activan los astrocitos, que a partir de este momento actúan básicamente como fibroblastos, liberando grandes cantidades de proteínas de matriz extracelular (CSPGs, GFAP, vimentina, etc.) que forman la cicatriz glial.

Durante mucho tiempo se pensó que la cicatriz glial tenía un efecto negativo sobre el SNC porque produce una barrera mecánica que inhibe el crecimiento axonal, pero en los estudios donde se impide la creación de dicha cicatriz, el edema, la inflamación y las moléculas derivadas del año celular se extienden a una región mayor del SNC, lo que provoca mayor daño que la inhibición del crecimiento axonal. Por tanto, **la cicatriz glial**



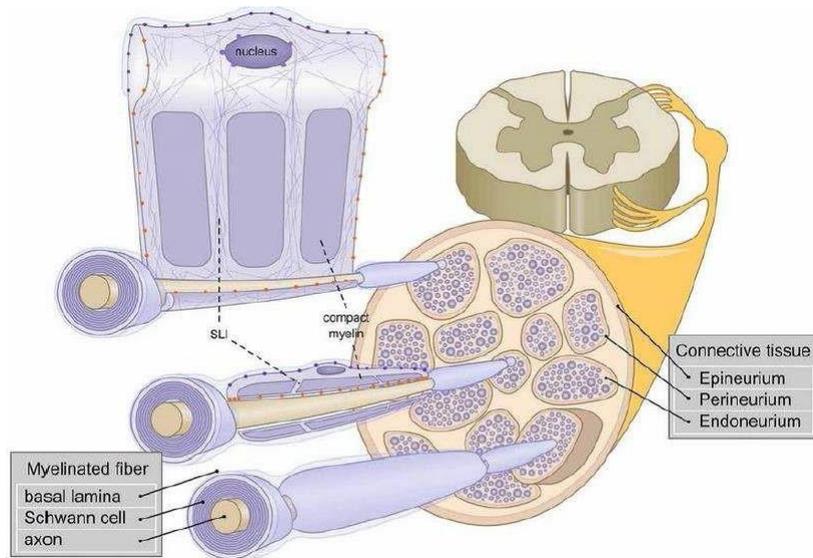
tiene un papel protector: estabiliza una región concreta y localizada, que es el tejido dañado, **evitando que se extienda por otras regiones**. De hecho, la cicatriz glial ayuda a la reparación de la BBB, promueve la angiogénesis y disminuye la respuesta inmune.

Una de las cosas llamativas es que los CSPGs son capaces de activar la ruta de Rho, lo que promueve la inhibición del crecimiento axonal.

3. **Control de la reacción inflamatoria.** En el SNC, la reacción inflamatoria ocurre de forma distinta a como lo hace en el SNP. Cuando se produce una lesión en el SNC, se **puede romper la BBB**. La ruptura puede ser más o menos grave dependiendo del tipo de lesión (daño por corte directo o por aplastamiento): el aplastamiento permite que se quede parte de la estructura, pero por desgracia, las lesiones en accidentes son muy sucias y suelen generar daños en la BBB. La ruptura de esta barrera provoca la **activación de microglía y astrocitos** que liberan **sustancias pro-inflamatorias** que inducen la **invasión de macrófagos, leucocitos y fibroblastos** desde el resto del cuerpo a la zona lesionada. Estas células degradan restos de mielina y liberan factores neurotróficos y sustancias inhibitoras del crecimiento axonal. Cuando se han hecho experimentos para bloquear por completo la reacción inflamatoria, el resultado ha sido peor (disminuye la supervivencia celular y aumentan el edema y la respuesta inflamatoria). Esto se debe a que la reacción inflamatoria es un **mecanismo protector** contra estímulos nocivos y es esencial para posterior reparación del tejido dañado. No obstante, dado su potente poder inhibitor del crecimiento axonal, la respuesta inmune debe estar **altamente controlada** (centralizada en el sitio de lesión) y la cicatriz glial cumple esta función. Actualmente se está trabajando más en aumentar la transición de una microglía M1pro- inflamatoria a una M2 anti-inflamatoria, que es beneficiosa.

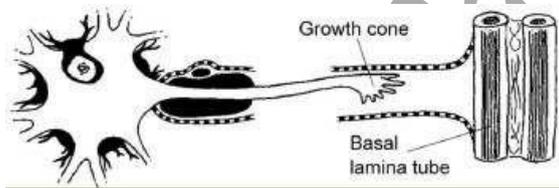
EXISTENCIA DE SEÑALES MOLECULARES Y ESTRUCTURAS QUE FACILITEN EL CRECIMIENTO DEL AXÓN HACIA SU DIANA

En la imagen se observa un nervio periférico: en morado se representan las vainas de mielina formadas por las células de Schwann y en amarillo claro los axones. Las células de Schwann son células de origen neuroepitelial y por tanto presentan una lámina basal que recubre el nervio. Además, existen tres capas de tejido conjuntivo que rodean los nervios. Como ya hemos dicho, la regeneración varía tanto en el periférico como en el central dependiendo de si es una lesión de aplastamiento, en cuyo caso probablemente el tejido conjuntivo de alrededor no se dañe tanto y, si la lámina basal de cada axón se mantiene, la regeneración es más fácil, o de si la lesión es de separación, desgarró o fractura completa, en cuyo caso es más difícil de regenerar.



En el SNP, las células de Schwann se desdiferencian pero se quedan cerca del axón lesionado y, una vez que se resuelve la lesión, forman un conducto que se denomina **bandas de Bungner**. Esto supone un soporte estructural que guía al axón hacia su antigua diana. El crecimiento del axón está fomentado por:

- **Aumento de la expresión de integrinas en el cono de crecimiento y de otras moléculas de la matriz extracelular.** Las integrinas son receptores de laminina, una proteína que forma parte de la membrana basal.



- **Presencia de neurotrofinas, IL-6 y LIF** (no hace falta saber todos los factores).

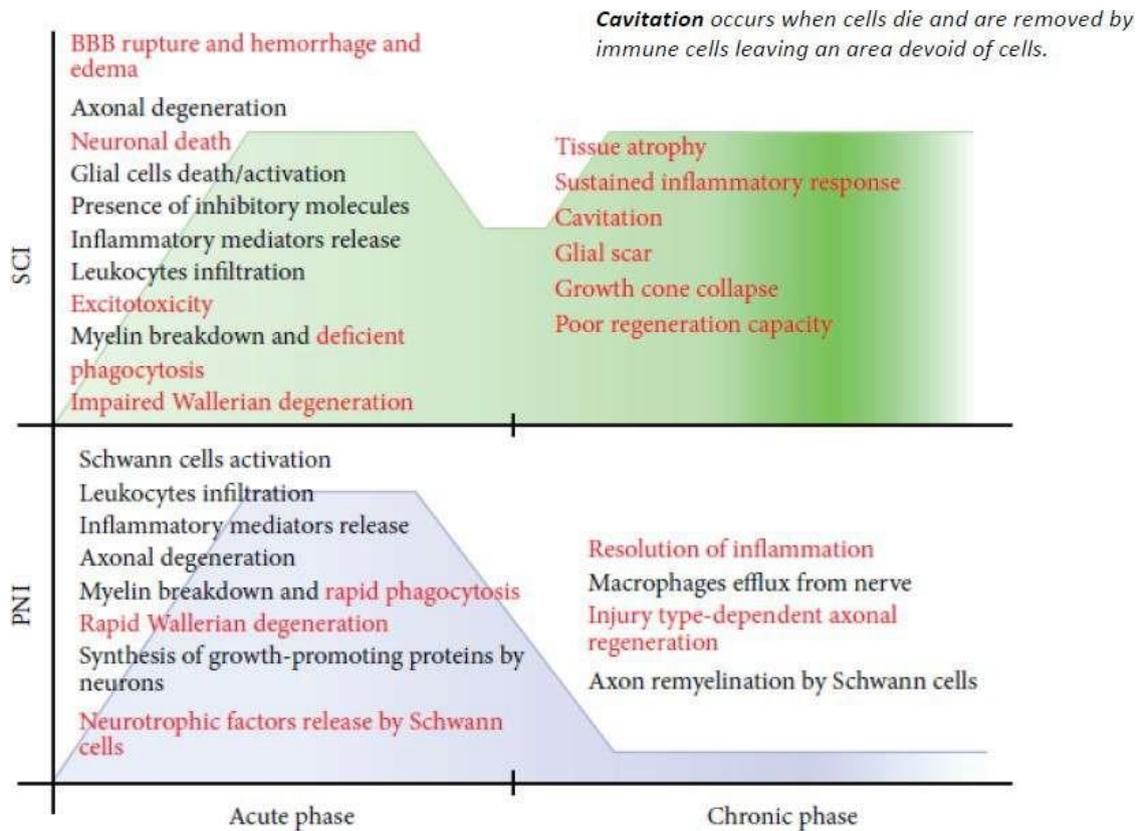
El guiado axonal depende de las mismas moléculas que vimos durante el desarrollo embrionario, pero no todas funcionan de la misma manera durante el desarrollo de axones en el adulto, cuando los contactos ya están formados. Por ejemplo, cuando hay un proceso de regeneración, muchas de estas moléculas (eprina B3, semaforina 4D, RGMA-C) tienen un efecto inhibitorio de crecimiento, mientras que en el desarrollo simplemente producían una repulsión que permitía el crecimiento hacia otro lado.

REMIELINIZACIÓN

Imaginemos que el axón fuera capaz de regenerarse y establecer un contacto sináptico, aunque sea con otra diana. El siguiente paso es la remielinización, cuya importancia radica en que **la conducción saltatoria es necesaria para la recuperación de la funcionalidad y, si no se lleva a cabo, puede provocar la degeneración axonal y en ocasiones afectar a la supervivencia neuronal**. En el caso del SNP, las células de Schwann ya están ahí, preparadas para diferenciarse de nuevo y formar la mielina. En el SNC, la mielina no se degrada adecuadamente y además los precursores de oligodendrocitos tienen que ser atraídos

desde la SVZ hacia la zona de lesión, entre otras moléculas por neurotrofinas.

RESUMEN



CARACTERÍSTICA	SNP	SNC
Mielina	Células de Schwann	Oligodendrocitos
Eliminación de desechos	Rápida	Lenta
Cicatriz glial	No	Microglía, astrocitos
Reacción inflamatoria	Bien regulada	Variable
Guiado axonal	Lámina basal y moléculas	No existe
Remielinización	Facilitada	Compleja
RESULTADO	Regeneración	Lesión permanente

SNP, hay regeneración, células de Schwann se desdiferencian y favorecen la eliminación de mielina.

SNC, NO hay regeneración por la formación de cicatriz glial (CG) y por la permanencia de las moléculas inhibitoras del crecimiento asociadas a mielina.

La primera imagen resume por qué en el SNP sí puede haber regeneración pero en el SNC no. Algunos apuntes sobre la imagen: mientras más cerca esté la lesión del soma, más difícil es la regeneración y por eso pone *injury type-dependent axonal regeneration*; la muerte neuronal en el SCI no siempre ocurre; algunos de los oligodendrocitos mueren; cavitación quiere decir que el espacio que han dejado las células que han muerto no es recuperado por otras células. Ver que hay dos fases: aguda y crónica (tras semanas). La segunda imagen es un resumen que hizo la profesora pero que dice lo mismo.

ABORDAJES PARA PROMOVER LA REGENERACIÓN

En los laboratorios existen diferentes técnicas experimentales que intentan fomentar las características del SNP para replicarlas en el SNC y promover la regeneración y/o el aporte trófico tras una lesión.

Entre las **técnicas moleculares** tenemos:

5. **Anticuerpos** dirigidos contra moléculas inhibitorias, como por ejemplo anticuerpos dirigidos contra proteínas de la mielina (Nogo, MAG, OMgp).
6. **Digestión enzimática de moléculas inhibitorias.**
7. **Activación de la capacidad intrínseca de regeneración** fomentando la expresión de moléculas de regeneración (AMPc, galanina, arginasa-1).
8. **Control de expresión de moléculas inhibitorias** de regeneración.
9. **Inyección de factores neurotróficos.**

También se puede recurrir a **técnicas de implante** de:

10. **Nervio periférico/Células de Schwann/OPCs** (precursores de oligodendrocitos. Si las células de Schwann tienen capacidad fagocítica y de regeneración, podemos tener buenos resultados).
11. **Células madre** (mesenquimales, hematopoyéticas, neurales).
12. **Tejido fetal o embrionario**, porque en el embrión todas las células tienen capacidad de crecimiento y regeneración. El riesgo de implantar células embrionarias es que se puede generar un tumor, y por eso hablamos de experimentos de laboratorio (con mamíferos).
13. **Glia envolvente.** Uno de los tipos celulares que pueden mejorar el crecimiento axonal son las células de la glía envolvente (son las que forman el tubo o canal por el que migran las células en la ruta migratoria rostral).

Lo que mejores efectos tiene son las **técnicas combinadas**: un solo abordaje no es suficiente para conseguir la regeneración. En cualquier caso, del laboratorio a la clínica hay un largo recorrido ya que en principio habría que inmunodeprimir al paciente para hacer un implante de células, puesto que nadie tiene sus células congeladas, y esto puede ser contraproducente. En conclusión: muchos de estos mecanismos no se pueden implementar todavía en humanos.

Es cierto que actualmente hay muchos más avances. Por ejemplo:

- Usando ingeniería de biomateriales se pueden crear andamios impregnados de sustancias como factores neurotróficos que pueden implantarse en la región para intentar fomentar el crecimiento.
- Obtención de células iPSC que se pueden diferenciar a algunos tipos celulares específicos; en concreto estas células se pueden producir rápidamente para inducir las hacia células de Schwann. Si las iPSC se obtienen a partir de células del propio paciente, no habría problemas de rechazo inmunológico.
- La estimulación eléctrica es importante, sobre todo para fomentar que los axones que no están cortados puedan hacer sprouting y seguir creciendo para

contactar más fuertemente con la diana. Pongamos un ejemplo para entenderlo: si antes había 1.000 células para contactar con la diana, y hay 400 lesionadas, es necesario fortalecer las conexiones que quedan motivando los impulsos eléctricos para conseguir que el músculo vuelve a contraerse.

- Utilizar materiales para juntar los cabos proximal y distal del axón, pero esto tiene que ser muy rápido, lo que no siempre es posible.

Nota: En la diapositiva 44 viene un protocolo que ha encontrado la profesora de lo que tiene que hacer un clínico cuando le llega un paciente con lesión medular o cerebral. Lo único que ha encontrado es un consejo que se basa en la terapia de las tres R's (rescate, reactivación y reconexión), pero está muy lejos de conseguir nada porque en sí el problema es de difícil solución. Algunos apuntes sobre esta diapositiva, por si alguien se detiene a leerla: la bajada de temperatura minimiza la reacción enzimática; también se dan corticoides como la metilprednisolona.

Diego Fernández Lázaro