

## Cajal y el cerebro plástico

Alberto Portera Sánchez

*Catedrático Emérito de Neurología. Universidad Complutense. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina.*

Todos los que ejercen su profesión, o su pasión, en cualquier rama de las Neurociencias fundamentales o clínicas, unánimemente reconocen que los trabajos de Don Santiago Ramón y Cajal constituyen un bloque de descubrimientos esenciales que han aclarado la estructura histológica del Sistema Nervioso de animales y humanos y, como consecuencia, sus complejas funciones. Se puede asegurar que sus hallazgos, las interpretaciones funcionales que proponía y las futuras líneas de trabajo que él mismo sugirió, han sido las bases en las que se han apoyado la mayoría de los investigadores dedicados al estudio de la estructura biológica más evolucionada del universo: el cerebro humano.

Aunque su obra constituye un espectáculo neurocientífico inmenso y único en la historia, uno de los más interesantes conceptos anticipado por Cajal ha sido la regeneración del Sistema Nervioso Periférico (SNP) y, más aún, la del Sistema Nervioso Central (SNC). De él surgió el concepto de «cerebro plástico» (neuroplasticidad) que define a este maravilloso «super-sistema» como una estructura en constante renovación que, en cada instante puede adquirir nuevas informaciones o eliminar otras.

Esta versatilidad, presente a lo largo de la vida desde el desarrollo embriológico, ha sido un tema intensamente estudiado por investigadores contemporáneos tanto desde el punto de vista de la biología molecular (concepto de «factores de crecimiento nervioso» e identificación y definición de sus mecanismos de acción) como desde la perspectiva de la transmisión sináptica, elemento fundamental para la comunicación interneuronal a través de complejos sistemas que cumplen funciones sutiles y específicas.

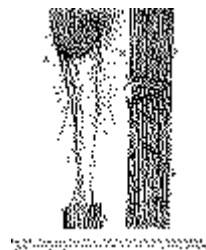
Ya en 1892, Cajal percibió las semejanzas que existían entre los fenómenos ameboideos descritos en los espermatozoos y en ciertos leucocitos y las expansiones o migraciones de las neuronas observadas durante el desarrollo embriogénico de la médula espinal,

cerebelo, cerebro y retina. Estas observaciones le hicieron pensar en la existencia de tropismos o tactismos como consecuencia de una especial sensibilidad de las neuronas a sustancias existentes en los tejidos que podrían ser causa de las abundantes transformaciones y desplazamientos o migraciones de las neuronas. Cajal proponía que, durante la embriogénesis, estas sustancias neurotrópicas y neurotácticas se sintetizarían profusamente de una manera secuencial. El neuroblasto crecería paso a paso siguiendo las corrientes químicas existentes en el ambiente (quimiotaxis) y las señales originadas en los espongioblastos, fibras musculares, epitelios cutáneos u otras estructuras de «tejidos-diana» alejados del sistema nervioso.

Fenómenos semejantes a los que Cajal observó en el SNP ocurrirían también en el SNC y las neuronas vecinas o alejadas también actuarían como mecanismos neurotrópicos secuenciales. Durante la embriogénesis, dependiendo del tipo y cantidad de estímulos químicos, los axones crecerían en primer lugar seguidos de las dendritas y, eventualmente, de las ramificaciones de los axones y de las dendritas. Señales más potentes podrían ser responsables de las migraciones de los cuerpos neuronales como es el caso de los gránulos del cerebelo o, también, el de algunas neuronas corticales.

Además de estas rápidas transformaciones necesarias para la embriogénesis, Cajal postuló la existencia de mecanismos regeneradores semejantes, pero a velocidades mucho más lentas, que serían utilizados para el mantenimiento de las estructuras ya formadas y para los ajustes morfológicos a medida que nuevas funciones cerebrales fuesen desarrollándose. Además, en la vida post-embriogénica estos mecanismos neurotróficos se potencian cuando los cuerpos neuronales o sus fibras se lesionan, sea por traumatismos o por enfermedades. Estas regeneraciones reactivas son mucho más aparentes y eficaces en el SNP pero también se observan e, incluso, pueden ser estimuladas en el SNC, si aparecen en el parénquima sustancias activadoras apropiadas, preferiblemente de origen mesenquimal. Según Cajal, estas sustancias actuarían «enzimáticamente» estimulando las reacciones químicas en el protoplasma del cuerpo neuronal que conducirían al crecimiento reparativo de sus axones y dendritas.

Los impresionantes experimentos llevados a cabo por Cajal y sus colaboradores (fundamentalmente Tello y Leoz) fueron publicados en 1914 en la excepcional monografía «Estudios sobre la Degeneración y Regeneración del Sistema Nervioso». Seccionando nervios periféricos y diferentes áreas de la médula espinal, el cerebelo, la sustancia blanca cerebral o los nervios ópticos y aplicando nuevas técnicas de tinción, lograron imágenes histológicas que mostraban una intensa y rápida regeneración estructural claramente manifestada en el SNP (fig. 1) pero mínimamente presente en el SNC. Todos estos resultados y las teorías funcionales propuestas que anticipaban la existencia de los «factores de crecimiento» se integraban perfectamente en el moderno campo de la neuroplasticidad que puede definirse como la «normalización o intento de normalización de los niveles funcionales de los sistemas nervioso periférico y central perdidos tras los efectos destructivos de la enfermedad o trauma».



**Fig. 1.**

Los excelentes dibujos realizados por Cajal (fig. 2) muestran los intentos de regeneración que, tras secciones en animales de experimentación, aparecen en la médula espinal. Las fibras de los haces piramidales descendentes de la médula espinal, cuando alcanzan el nivel de una de las raíces cercanas a la sección, muestran una potente atracción y dejan el haz medular para penetrar en la raíz inmediata, probablemente porque existen señales quimiotácticas liberadas en la raíz motora por las células de Schwann degeneradas tras el traumatismo experimental.



**Fig. 2.**

Cajal pensó que el cerebelo, debido a su fino diseño estructural, era un excelente órgano para estudiar los mecanismos de degeneración y regeneración en los animales de experimentación tras lesiones traumáticas porque sería sencillo identificar los segmentos de los axones separados del cuerpo neuronal y cualquier transformación morfológica que pudiera ocurrir tanto desde el punto de vista lesivo como reparativo. En los experimentos realizados Cajal observó que el axón distal a la sección, como tal, desaparece completamente o adquiere el aspecto de un fino filamento que termina en una formación elipsoidea. Por el contrario, el segmento axonal proximal y que está en contacto con el cuerpo de las células de Purkinje, muestra un intenso engrosamiento con gran afinidad por la tinción de plata coloidal. Las primeras colaterales, también con aspecto hipertrófico, inician un crecimiento retrógrado viajando hacia las dendritas de las células de Purkinje vecinas en un intento de suplencia de energía. De este modo, las células de Purkinje, originalmente de axón largo, se convierten en neuronas de axón corto. Si la lesión axonal tiene lugar entre el cuerpo neuronal y la primera colateral, todo el mecanismo de restauración morfológica se aborta (fig. 3).



**Fig. 3.**

Cajal y Tello estudiaron ampliamente los cambios observados en los axones de las células piramidales de la corteza cerebral en las laceraciones producidas en gatos y perros jóvenes. Cambios comparables a los observados en el cerebelo se detectan también en la corteza cerebral observándose una rápida degeneración del segmento post-sección de los axones, a la vez que su parte proximal muestra cambios hipertróficos con intensa tinción de sus neurofibrillas con la plata coloidal y especialmente en animales jóvenes. Como en el cerebelo, en la corteza también se observa un crecimiento de las primeras colaterales de forma retrógrada para establecer conexiones con neuronas vecinas no dañadas (fig. 4).



**Fig. 4.**

Los estudios de Tello y Leoz, implantando nervio ciático degenerado en los nervios ópticos seccionados en conejos, mostraron que las fibras proximales a la sección atravesaban la cicatriz y crecían en el nervio ciático implantado. Este crecimiento parecía indicar que el nervio ciático degenerado, antes de su implantación en el nervio óptico, había sufrido una degeneración valeriana (bandas de Büngner) con la consiguiente aparición de sustancias tróficas, no presentes en el nervio óptico, que serían causa de la excitación neurotrófica (fig. 5).



**Fig. 5.**

Cajal observó que todas estas actividades regenerativas en cualquiera de las estructuras estudiadas, sólo se desarrollaban en un número limitado de neurofibrillas y preferiblemente en aquellas de calibre mediano y pequeño. Las fibras de grueso calibre sufren «exclusivamente procesos de degeneración y atrofia». La formación de fibras nuevas y las correspondientes «masas de crecimiento» mostraban mayor potencia en los animales jóvenes que en los adultos. Cajal advirtió que «este proceso guarda alguna relación con la intensidad de las lesiones. En las pequeñas heridas medulares con cicatriz neurológica exigua, la regeneración es insignificante, mientras que en las de ancho boquete, por el cual penetran los exudados y la cicatriz conectiva, el movimiento reparador alcanza notable intensidad».

En los mamíferos utilizados en los experimentos estos investigadores observaron que la neurogénesis termina en la primera mitad de la gestación y, desde ese momento, los procesos de migración y diferenciación neuronal, crecimiento de dendritas o axones y el establecimiento de la sinapsis, comienzan.

A esta capacidad generadora y reparadora hay que añadir la facultad que el cerebro tiene de adaptarse a nuevas condiciones fisiológicas o, incluso, patológicas que surgen durante su desarrollo o como consecuencia de su interacción con el medio ambiente. Tal es el caso del sustancial incremento de las ramificaciones y sinapsis que tiene lugar en la corteza cerebral de los ancianos normales como mecanismo compensatorio de la natural pérdida del número de neuronas que tiene lugar a lo largo de la vida y, más intensamente, durante el envejecimiento. Se ha demostrado que las arborizaciones dendríticas de las neuronas piramidales de la corteza cerebral son un 25% más largas en ancianos sanos de 80 años que en sujetos de 50 años.

Estos procesos de rescate de actividades perdidas o de creación de nuevas funciones son consecuencia de la constante reorganización de las redes neuronales ya operativas o del desarrollo de nuevos sistemas de conexión entre neuronas (sinaptogénesis) generados cuando se perciben estímulos externos, nacen nuevas ideas, se sienten emociones o se ejecutan correctamente movimientos recién aprendidos. Así se convierten en bases estructurales de las que surgen nuevos conocimientos o creaciones.

La plasticidad del cerebro humano no solo funciona automáticamente con el fin de enriquecer su capacidad funcional y ejecutiva. También puede ser cuidadosamente estimulada y utilizada como un verdadero instrumento terapéutico. En el caso de que las neuronas, por enfermedad, envejecimiento o agresión traumática, no dispongan de la suficiente cantidad de factores neutróficos endógenos que les

permita una adecuada reparación para alcanzar niveles funcionales útiles o, en el peor de los casos, sobrevivir, la administración de moléculas neurotróficas exógenas podría suplir y compensar el déficit de las endógenas.

La utilización del «factor de crecimiento nervioso», anticipado por Cajal e identificado por Rita Levi-Montalcini en 1966 (Premio Nobel de Medicina), es una de las importantes avenidas terapéuticas de la neurofarmacología moderna. Diversos ensayos clínicos están dedicados al estudio de devastadoras enfermedades degenerativas del cerebro como la Enfermedad de Alzheimer, la Esclerosis Lateral Amiotrófica o la Enfermedad de Parkinson en un intento de interrumpir los mecanismos moleculares que las producen, aunque no se conocen los resultados.

Los traumatismos medulares o cerebrales también serán susceptibles de intervenciones terapéuticas semejantes en humanos como se ha demostrado en animales tratados con «factor de crecimiento» inmediatamente después del trauma. De este modo, aunque las neuronas no se reproducen, es posible rescatar neuronas parcialmente dañadas y estimular el crecimiento de sus ramificaciones (axones y dendritas) generando nuevas sinapsis. Una manera indirecta de estimular la plasticidad cerebral también se logra con ejercicios de rehabilitación en enfermos con secuelas crónicas de traumatismos de la médula espinal y el cerebro o como consecuencia de lesiones isquémicas o hemorrágicas. Además de la inherente capacidad cerebral de restaurar, total o parcialmente, ciertas funciones perdidas, se supone que la programada repetición de una función neuronal debilitada crea nuevas conexiones interneuronales en la corteza motora o se ponen en marcha sistemas en estado latente o vicariante.

Un campo, no menos interesante, en el que los mecanismos de neuroplasticidad naturales o estimulados juegan un importante papel es el de la supervivencia y adaptación funcional de tejidos adultos o embriológicos implantados quirúrgicamente en la médula espinal o en el cerebro humano. Ya se ha comprobado que la implantación de fragmentos de «sustancia nigra» de embriones humanos en el sistema estriado de enfermos parkinsonianos restaura la síntesis de la deficitaria dopamina porque las neuronas embrionarias establecen nuevos contactos sinápticos y, al ser bioquímicamente funcionales, mejoran el cuadro clínico. También, en secciones experimentales de la médula espinal en ratas, se ha conseguido llamativas recuperaciones funcionales de las parálisis, tras el establecimiento de «puentes» con fragmentos de nervios periféricos implantados.

En los párrafos precedentes, de la inmensa obra científica de Cajal sólo ha quedado comentada su genial interpretación conceptual de la capacidad del cerebro para adaptarse a diversos grados de déficit o de recuperar funciones perdidas. El concepto de plasticidad cerebral, además de haber transformado el cerebro de un sistema estático en uno en constante cambio, ha abierto interesantes líneas terapéuticas. Si Cajal viviese y observase todo lo que sus descubrimientos han generado en el inextinguible campo de las neurociencias, sin duda sentiría una justificada mezcla de sorpresa, orgullo y satisfacción.

## **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

1. Ramón y Cajal S. «Estudios sobre la degeneración y Regeneración del Sistema Nervioso.
2. Portera Sánchez A. «Cajal's School pioneer work on CNS regeneration». (p. 9-30). In: Neuroplasticity: A new therapeutic tool in CNS pathology. Eds: R.h. Masland, Portera Sánchez A, Toffano G. (Springer-Verlag, NY. 1987).

**PORTADA**