



facebook

buscar...

buscar



Patrocinadores:



Portal de información y formación sobre el síndrome de Down en lengua española



Suscríbete

Página de inicio
 Información básica
 Diagnóstico prenatal
 El recién nacido
 Salud y Biomedicina
 Genética
 Educación y Psicología
 Empleo
 Desarrollo personal
 Ética y discapacidad
 Área jurídica
 Enlaces
 Citas Bibliográficas
 Libros recomendados
 Más información
 La Fundación Down21
 10º Aniversario
 Inscríbete
 Entrevistas

Revista Virtual



Home / Revista Virtual / Resumen: neurogénesis cerebral

mes Año Sección

Resumen: neurogénesis cerebral

El enriquecimiento ambiental mejora la neurogénesis cerebral en un modelo de ratón para el síndrome de Down

Environmental enrichment rescues postnatal neurogenesis defect in the male and female Ts65Dn mouse model of Down syndrome

Lina Chakrabarty, Joseph Scafidi, Vittorio Gallo, Tarik F. Haydar

Developmental Neuroscience (published online: August 2011)

DOI: 10.1159/000329423

RESUMEN

Introducción

Aunque no se conoce todavía bien la etiología de los déficit cognitivos en el síndrome de Down, se han hallado anomalías en su sistema nervioso central (SNC) tanto en la etapa prenatal como postnatal. Los estudios en el cerebro del síndrome de Down indican que estos defectos que se inician prenatalmente persisten después del nacimiento, y que la mayoría de estas modificaciones neuropatológicas puede ser debida a problemas en la proliferación de las células madre y de su posterior diferenciación en neuroblastos y neuronas adultas, proceso que se denomina **neurogénesis**. Este defecto en las células madre impacta sobre el crecimiento y la función del cerebro síndrome de Down, lo que redundará en retrasos para alcanzar los hitos del desarrollo, en la discapacidad intelectual y en los déficit sensoriomotores (ver nuestro resumen del mes de octubre: http://www.down21.org/web_n/index.php?option=com_content&view=category&id=1069:resumen-menos-neuronas-en-el-cerebro-del-sd-&layout=default&Itemid=169).

La investigación sobre las anomalías del SNC y la disfunción cognitiva en el síndrome de Down se ha visto muy facilitada por el desarrollo del modelo de ratón Ts65Dn, que contiene una trisomía segmentaria para 136 de los 384 genes existentes en el cromosoma 21 humano. Estos ratones muestran muchas similitudes neurológicas con el síndrome de Down, incluidos los problemas en la proliferación celular y en la neurogénesis en el hipocampo y el cerebelo, así como dificultades de memoria y aprendizaje. Son importantes los recientes estudios en los que se ha demostrado que hay una reducción en la velocidad de proliferación de células madre y en la neurogénesis durante el desarrollo del telencéfalo de estos ratones. Estos defectos alteran el 'tempo' en el que se han de formar las sinapsis y manifestarse la plasticidad sináptica del cerebro; de ahí que se piense que constituyan la base de sus anomalías cognitivas. En consecuencia, es posible que la restauración de los niveles adecuados de neurogénesis podría mejorar la capacidad cognitiva de estos ratones, así como la de las personas con síndrome de Down. De hecho, se ha demostrado que el tratamiento crónico con fluoxetina y litio incrementan la neurogénesis de las zonas germinales postnatales en los ratones Ts65Dn, y que la fluoxetina administrada a estos ratones mejora su capacidad cognitiva. Ambos productos, sin embargo, pueden acarrear problemas a la larga, por lo que no son aconsejables.

Actualmente, el único método eficaz para mejorar la cognición y la conducta de los niños con síndrome de Down y otras discapacidades intelectuales es el plan educativo que promueve el enriquecimiento individual y en grupo. Las intervenciones tempranas estimulan el funcionamiento cognitivo, social y sensoriomotor de los bebés con síndrome de Down. De modo parecido a como lo hacen estas terapias humanas de intervención, la técnica que llamamos **enriquecimiento ambiental** ejerce un efecto estimulante en los roedores, mejoran diversos parámetros morfológicos, neuroquímicos y conductuales propios de la función cerebral. No se han esclarecido los mecanismos subyacentes, responsables de esta mejoría cognitivo-conductual, pero se ha comprobado que diversos métodos de enriquecimiento promueven la neurogénesis adulta del hipocampo y la habilidad cognitiva de los roedores.

Algunos estudios han demostrado que el enriquecimiento ambiental puede mejorar ciertas formas de memoria en el modelo de ratón Ts65Dn para el síndrome de Down, si bien no se ha comprobado que aumentara el número de espinas dendríticas. Pero no sabemos si es posible que pueda mejorar en ese modelo el trastorno de la neurogénesis postnatal causado por sus problemas celulares y fisiológicos. No sabemos, pues, si el enriquecimiento ambiental podría influir sobre la proliferación, neurogénesis y gliogénesis en las zonas germinales del cerebro del ratón Ts65Dn.

Nuestro objetivo ha sido analizar el efecto que puedan ejercer el enriquecimiento ambiental junto con el ejercicio físico a nivel celular, de forma que permita ajustarse a las terapias de intervención sensoriomotora, cognitiva y social para maximizar los beneficios. Hemos determinado el efecto del enriquecimiento ambiental sobre la proliferación celular, la neurogénesis y la gliogénesis en el cerebro postnatal de ratones Ts65Dn machos y hembras. Iniciamos el

enriquecimiento en un momento temprano, el día 18 postnatal (P18), que corresponde a la etapa del desarrollo en la que los bebés con síndrome de Down empiezan a recibir las terapias de intervención.

Métodos

Se utilizaron y compararon 4 grupos de ratones: 2 de ratones normales, controles (uno en jaulas pequeñas normales y otro en jaulas de enriquecimiento) y 2 de ratones trisómicos Ts65Dn (uno en jaulas pequeñas y otro en jaulas de enriquecimiento). Los animales sometidos al enriquecimiento ambiental y ejercicio físico lo hicieron durante 12 días seguidos (corta duración: P18 – P30) o durante 27 días seguidos (larga duración: P18 – P45), y consistió en que habitaron en jaulas grandes (en lugar de las habituales, pequeñas) en las que se introdujeron diversos objetos de distintas formas y colores con los que pudieran entretenerse y jugar, incluida una rueda giratoria para fomentar el ejercicio físico; los juguetes eran cambiados cada 5 días para estimular su curiosidad. Durante los 6 últimos días de su estancia en sus respectivas jaulas, enriquecidas o normales, los ratones de cada grupo recibieron una inyección de 5-bromo-2'-desoxiuridina. Esta sustancia sirve para analizar el grado de proliferación celular. Al final de cada período los animales fueron sacrificados y se analizaron las dos zonas del cerebro en donde existe proliferación neuronal: el giro dentado del hipocampo y la zona subventricular.

Resultados

a) En el hipocampo

Tanto en el hipocampo de los ratones control como en el de los trisómicos, se demostró que había proliferación celular. Sin embargo, ésta era de menor intensidad en los trisómicos que en los controles. El enriquecimiento y el ejercicio físico de corta y larga duración promovieron un incremento de la proliferación celular, tanto en los ratones control como en los trisómicos, hasta el punto de que el nivel de proliferación en los trisómicos estimulados alcanzó el de los controles no estimulados.

Posteriormente se precisó si el aumento de la proliferación celular en el hipocampo derivaba hacia la vía de las neuronas (neurogénesis) o de las células gliales (gliogénesis). Se comprobó que en la situación no enriquecida, había un menor grado de neurogénesis en los ratones trisómicos que en los controles; pero la combinación de enriquecimiento ambiental y ejercicio físico (tanto de corta duración como de larga duración) incrementó la neurogénesis en los dos grupos de ratones, los controles y los trisómicos. En cambio, en el caso de la gliogénesis el enriquecimiento ambiental la aumentó en los ratones control pero no en los trisómicos.

b) En la zona subventricular (SVZ)

Al igual que en el hipocampo, se apreció proliferación celular en la SVZ en situaciones normales (no estimuladas) en los ratones control y en los trisómicos, pero la intensidad de la proliferación era menor en los ratones Ts65Dn que en los controles. El enriquecimiento ambiental + ejercicio, de corta duración, aumentó la proliferación celular en los animales control, no así en los trisómicos. La estimulación de larga duración consiguió aumentar la proliferación también en los animales trisómicos; pero en este caso la mejoría fue clara en los ratones hembra, y más bien ambigua en los ratones macho.

Al diferenciar entre la neurogénesis y la gliogénesis, se comprobó que la neurogénesis tenía menor intensidad en los ratones trisómicos que en los controles. La estimulación ambiental de larga duración incrementó claramente la neurogénesis de los ratones trisómicos hembra, no así en los machos. En cuanto a la gliogénesis, la estimulación de corta y larga duración la mejoró en todos los grupos, ratones controles y trisómicos, tanto hembras como machos.

COMENTARIO

La trascendencia práctica de estos resultados es grande. En primer lugar, confirman en el modelo de ratón Ts65Dn lo que ya se había descrito hace unos años en ese mismo modelo y posteriormente en otro modelo de síndrome de Down (Ts1Cje): que siguen formándose neuronas (neurogénesis) también después del nacimiento (postnatal). Sin embargo, esta producción es de menor intensidad que en los animales normales. No es fácil con los medios actuales conseguir resultados de este tipo en cerebros humanos, por lo que nos hemos de guiar por lo ofrecido en la experimentación animal. Eso significaría que en los cerebros de las personas con síndrome de Down, hay una menor incorporación de nuevas neuronas al cerebro, por lo que el recambio está reducido con las consecuencias correspondientes.

En segundo lugar, el estudio muestra que la conjunción de enriquecimiento ambiental y ejercicio físico estimula la neurogénesis en el hipocampo de los ratones trisómicos y, con ciertas limitaciones, en la zona subventricular del cerebro. Esto es una buena noticia porque demuestra que el cerebro en el síndrome de Down mantiene la propiedad de la neuroplasticidad, es decir, responde positivamente a los estímulos, al menos a corto plazo (téngase presente que el análisis de la neurogénesis se realizó inmediatamente después del período de enriquecimiento). No sabemos durante cuánto tiempo se mantendría esta respuesta positiva a la estimulación física y ambiental; es decir, cuáles serían los resultados a largo plazo. En cualquier caso, el hecho de que la estimulación restaure la producción de neuronas permite que se puedan establecer más redes neuronales y eso es siempre positivo. No se debe olvidar que la estimulación no consiguió pleno efecto neurogénico en la zona subventricular, precisamente la zona que ha de proporcionar nuevas neuronas a la corteza prefrontal, una de las regiones más constantemente alteradas en el síndrome de Down.

Ahora bien, en el síndrome de Down no sólo cuenta el número de neuronas sino también su calidad: es decir, las neuronas suelen ser más pequeñas, con menos ramificaciones, menos espinas dendríticas y menos contactos entre unas y otras. Y estudios realizados hace unos años mostraron que el enriquecimiento ambiental en ratones Ts65Dn no mejoró el número de espinas dendríticas de las neuronas. Eso quiere decir que la estimulación consigue mejorías parciales del estado neuronal, no completas.

La reflexión final es que, puesto que el cerebro con síndrome de Down mantiene la propiedad de la neuroplasticidad, vale la pena aplicar métodos de estimulación, coherentes y responsables. Pero esta estimulación

no se debe limitar a las primeras etapas de la vida. En el síndrome de Down es preciso mantenerla durante toda la vida, de una forma que se ajuste a cada edad y situación personal.