

Efectos del estrés y la depresión en la neurogénesis del cerebro adulto

Luis Alejandro Gómez Cuellar

1. [Introducción](#)
2. [Las neuronas](#)
3. [Neurogénesis en el desarrollo humano](#)
4. [La depresión: una carga creciente para la sanidad pública](#)
5. [El papel de la gliogénesis](#)
6. [Implicaciones clínicas](#)
7. [Bibliografía](#)

INTRODUCCIÓN

El cerebro es el órgano clave en la respuesta al estrés, que reacciona de un modo complejo y orquestado, en consonancia con la activación e inhibición de las estructuras neurales que participan en los procesos sensoriales, motores, autonómicos, cognitivos y emocionales. Es el cerebro el que determina finalmente qué aspectos del mundo que nos rodea nos resultan amenazantes (pudiendo crear estrés) y el que regula las respuestas al estrés, las cuales pueden ser adaptativas o maladaptativas. El estrés crónico puede producir afectación cerebral que desencadene depresión. Entre los factores más poderosos que conducen a la depresión se encuentran los de estrés ambiental (ej. las situaciones laborales y familiares, las relaciones con los vecinos) y, muy especialmente, los acontecimientos estresantes en la vida de la persona, como el trauma o el abuso. Dado que el desarrollo de nuevos enfoques en el tratamiento de la depresión debe partir de un mejor conocimiento neurobiológico de esta patología y obtener información sobre los cambios celulares que tienen lugar a nivel cerebral.

La depresión es un trastorno crónico, recurrente, multifactorial, que pone en riesgo la vida del sujeto y que está representada por una serie de síntomas psicológicos, neuroendocrinos, fisiológicos y del comportamiento. La cronicidad y la frecuencia de estos síntomas determinan las características de la patología. Los trastornos depresivos afectan a hasta un 20% de las personas en algún momento de su vida. En atención primaria, se estima que entre un 20% y un 50% de pacientes sufren de depresión pero a menudo no se diagnostica correctamente.

Los trastornos depresivos se encuentran entre las enfermedades de mayor prevalencia del mundo y originan problemas socioeconómicos y de salud pública considerables. Los enormes costes que ocasiona la depresión representan aproximadamente el 1% del producto interior bruto europeo (aproximadamente 100 mil millones de Euros). La depresión afecta a más de 120 millones de personas de todo el mundo y todo indica que irá en aumento para convertirse, en el año 2015, en una de las principales causas de discapacidad, únicamente por detrás de la enfermedad cardiovascular.

Las zonas cerebrales más afectadas por las alteraciones asociadas a la depresión son la corteza prefrontal, la amígdala y el hipocampo, zonas que juegan un papel crucial en las emociones, la memoria y el aprendizaje. Los cambios estructurales y funcionales que tienen lugar como consecuencia del estrés y/o una depresión grave son la reducción en volumen, tamaño neuronal y densidad, junto con alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo de la glucosa. Asimismo, se ha registrado una menor densidad de las células gliales de soporte, consideradas fundamentales en la comunicación entre las células nerviosas, lo cual es especialmente relevante en la disminución del volumen de la corteza prefrontal y del hipocampo y que podría explicar algunos de los cambios emocionales que se observan en sujetos con depresión.

LAS NEURONAS

Las neuronas son un tipo de células del sistema nervioso cuya principal característica es la excitabilidad de su membrana plasmática; están especializadas en la recepción de estímulos y conducción del impulso nervioso (en forma de potencial de acción) entre ellas o con otros tipos celulares, como por ejemplo las fibras musculares de la placa motora. Altamente diferenciadas, la mayoría de las neuronas no se dividen una vez alcanzada su madurez; no obstante, una minoría si lo hacen. Las neuronas presentan unas características morfológicas típicas que sustentan sus funciones: un cuerpo celular o «pericarion», central; una o varias prolongaciones cortas que generalmente transmiten impulsos hacia el soma celular, denominadas dendritas; y una prolongación larga, denominada axón o «cilindroeje», que conduce los impulsos desde el soma hacia otra neurona u órgano diana.

La neurogénesis en seres adultos, ha sido descubierta apenas en el último tercio del siglo XX. Hasta hace pocas décadas se creía que, a diferencia de la mayoría de las otras células del organismo, las neuronas normales en el individuo maduro no se regeneraban, excepto las células olfatorias. Los nervios mielinados del sistema nervioso periférico también tienen la posibilidad de regenerarse a través de la utilización del neurolema, una capa formada de los núcleos de las células de Schwann.

NEUROGÉNESIS EN EL DESARROLLO HUMANO

La neurogénesis en el desarrollo es el proceso de formación de las neuronas dentro de un proceso más amplio, el de formación del sistema nervioso (SN) o morfogénesis. En la siguiente descripción nos vamos a centrar en la neurogénesis humana, si bien se da un proceso similar en la mayoría de mamíferos y otros vertebrados.

FASE DE PROLIFERACIÓN CELULAR

Se denomina fase de proliferación celular a aquella en la que las células que componen el SN (neuronas y células gliales) se originan o nacen. De las diferentes fases de la morfogénesis es esta la que propiamente se puede considerar como la fase de la neurogénesis.

En los seres humanos esta fase del desarrollo se da en la cuarta semana de gestación a partir del neuroepitelio, que está formado por las llamadas *células madre del SNC*. Esas células madre producen las llamadas células progenitoras, que a su vez darán neuronas inmaduras o glioblastos. Una vez nacen las neuronas, que como ha quedado dicho son todavía inmaduras, pierden su capacidad reproductora. Los glioblastos, sin embargo, conservan su capacidad reproductora toda la vida.

Esta fase abarca hasta aproximadamente el quinto mes de gestación, si bien no cabe olvidar que no ocurre simultáneamente en todo el tubo neural, sino que cada región tiene su propio periodo de neurogénesis. El proceso no acaba ahí, sino que para que propiamente podamos hablar del sistema nervioso las células que lo componen aún deben pasar por diferentes momentos.

Tras esta fase de proliferación celular se produce la migración celular, en la que las células nerviosas migran hasta su ubicación definitiva; la glía radial es el soporte a través del cual las neuronas pueden alcanzar su ubicación definitiva. Las células en estas fases aún son indiferenciadas, por lo que pasana la fase de diferenciación neuronal para adquirir las características morfológicas y fisiológicas de la neurona madura. Asimismo, se establecen las diferentes conexiones (sinapsis), si bien en el desarrollo se establecen muchísimas más sinapsis de las necesarias durante la sinaptogénesis, con lo que muchas de esas conexiones son posteriormente eliminadas. Además, durante el desarrollo fetal el ser humano crea muchas más neuronas de las que necesita, por lo que las que funcionalmente resultan superfluas mueren (esta muerte neuronal se conoce como apoptosis neuronal y puede alcanzar a entre el 25 y el 75% de las neuronas creadas).

LA DEPRESIÓN: UNA CARGA CRECIENTE PARA LA SANIDAD PÚBLICA

La depresión es un trastorno crónico, recurrente, multifactorial, que pone en riesgo la vida del sujeto y que está representada por una serie de síntomas psicológicos, neuroendocrinos, fisiológicos y del comportamiento. La cronicidad y la frecuencia de estos síntomas determinan las características de la patología. Los trastornos depresivos afectan a hasta un 20% de las personas en algún momento de su vida. En atención primaria, se estima que entre un 20% y un 50% de pacientes sufren de depresión pero a menudo no se diagnostica correctamente.

Los trastornos depresivos se encuentran entre las enfermedades de mayor prevalencia del mundo y originan problemas socioeconómicos y de salud pública considerables. Los enormes costes que ocasiona la depresión representan aproximadamente el 1% del producto interior bruto europeo (aproximadamente 100 mil millones de Euros). La depresión afecta a más de 120 millones de personas de todo el mundo y todo indica que irá en aumento para convertirse, en el año 2015, en una de las principales causas de discapacidad, únicamente por detrás de la enfermedad cardiovascular.

CAMBIOS CEREBRALES DESENCADENADOS POR EL ESTRÉS Y LA DEPRESIÓN

Las zonas cerebrales más afectadas por las alteraciones asociadas a la depresión son la corteza prefrontal, la amígdala y el hipocampo, zonas que juegan un papel crucial en las emociones, la memoria y el aprendizaje. Los cambios estructurales y funcionales que tienen lugar como consecuencia del estrés y/o una depresión grave son la reducción en volumen, tamaño neuronal y densidad, junto con alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo de la glucosa. Asimismo, se ha registrado una menor densidad de las células gliales de soporte, consideradas fundamentales en la comunicación entre las células nerviosas, lo cual es especialmente relevante en la disminución del volumen de la corteza prefrontal y del hipocampo y que podría explicar algunos de los cambios emocionales que se observan en sujetos con depresión.

NEUROGÉNESIS EN EL CEREBRO ADULTO

La "hipótesis del estrés", utilizada para explicar los trastornos afectivos, ha propiciado el desarrollo de modelos animales para estudiar la depresión. En general, hoy en día se considera que los modelos preclínicos tienen un valor incalculable para su aplicación en la investigación sobre la psicopatología humana y, por tanto, son de especial interés en el estudio de la fisiopatología de la depresión y las respuestas específicas a tratamientos con fármacos antidepresivos. El descubrimiento de que el sistema nervioso adulto es capaz de reemplazar sus células ha suscitado un considerable interés en la comunidad científica. Hasta ahora se pensaba que las redes neuronales en adultos eran fijas e inmutables y que carecían de la capacidad de regenerarse. Esta aseveración la pronunció el famoso neurocientífico español Santiago Ramón y Cajal quien postuló que "todo puede morir, nada puede regenerarse". La investigación actual ha superado esta visión, al demostrar que la formación de nuevas células nerviosas (=neurogénesis) también se produce en el cerebro adulto. La neurogénesis puede verse modificada por la influencia de moduladores positivos tales como el aprendizaje, el ejercicio físico y la influencia hormonal y también de moduladores negativos como el estrés agudo y crónico.

Mientras que se ha demostrado que el estrés inhibe la neurogénesis adulta en el hipocampo – zona cerebral vital en las emociones, la memoria y el aprendizaje – el tratamiento con antidepresivos tiene el efecto opuesto. Es más, los pacientes con trastornos afectivos (de cambios de estado de ánimo) a menudo presentan volúmenes reducidos del hipocampo. Esta evidencia condujo rápidamente a formular la "hipótesis de neurogénesis" de la depresión que sostiene que el proceso de neurogénesis en el hipocampo adulto constituye un sustrato candidato tanto de la etiología como del tratamiento de los principales trastornos depresivos. Sin embargo, según la perspectiva actual, las células recién formadas en el hipocampo podrían no ser cruciales per se en el desarrollo de la depresión aunque sí podrían ser fundamentales para lograr que los antidepresivos produzcan ciertos efectos sobre el comportamiento.

Recientes investigaciones demuestran que el cerebro adulto es capaz de generar nuevas células nerviosas (neuronas). La influencia de moduladores positivos y negativos repercute sobre la neurogénesis.

EL PAPEL DE LA GLIOGÉNESIS

Es cada vez mayor la evidencia que postula que, además de la neurogénesis, el estrés y el tratamiento con antidepresivos también desencadenan alteraciones en el proceso de formación de células gliales específicas de soporte (=gliogénesis) que resultan cruciales para la supervivencia neuronal. El número de células gliales (que proporcionan energía y nutrición a las neuronas) supera en aproximadamente cien veces el de células nerviosas. Además de estas funciones "domésticas", las células gliales cumplen un papel fundamental en el proceso de comunicación neural y se consideran reguladores dinámicos de la fuerza y formación sináptica. También se ocupan de procesar receptores para los neurotransmisores y esteroides que, de forma parecida a los receptores neuronales, pueden desencadenar actividad eléctrica y bioquímica en la célula. Por tanto, es muy posible que los cambios estructurales que se producen a nivel de las células gliales tenga un significado funcional importante en el proceso de comunicación entre neuronas y entre éstas y las células gliales.

En el cerebro adulto, las estrategias de tratamiento con antidepresivos pueden no únicamente estimular la neurogénesis, sino también producir efectos de estimulación similares en la gliogénesis. Recientes estudios preclínicos han demostrado que el estrés crónico inhibe la proliferación celular no sólo en el hipocampo sino

también en la corteza prefrontal y que los fármacos antidepresivos pueden contrarrestar este efecto inhibitorio.

El significado de estas observaciones se ve fortalecido por estudios de neuroimagen in vivo realizados con pacientes que padecían trastornos afectivos; dichos estudios apuntan de forma consistente a que las zonas cerebrales prefrontales juegan un papel en la fisiopatología de la enfermedad. Los hallazgos de análisis post-mortem de tejidos humanos corroboran en cierta medida los resultados obtenidos con los estudios de neuroimagen, dado que ponen de manifiesto que el número de células gliales de la corteza prefrontal se encuentra alterado en pacientes que sufren trastornos afectivos.

Los hallazgos de investigación demuestran que el estrés y la depresión inhiben el crecimiento de nuevas células nerviosas y células gliales, y que este efecto inhibitorio puede contrarrestarse a través de tratamiento antidepresivo.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

- Durante las últimas dos décadas ha cambiado nuestra comprensión acerca del cerebro maduro. Las redes neuronales y de células gliales distan mucho de ser fijas e inmutables y existen multitud de factores tales como estímulos ambientales, aprendizaje, factores de crecimiento, glucocorticoides, hormonas sexuales, estrés, envejecimiento y varios neurotransmisores, que regulan el proceso por el que se generan nuevas neuronas. Los antidepresivos estimulan el crecimiento de neuronas y células gliales por lo que suelen ser reversibles las alteraciones que tienen lugar en el cerebro como consecuencia del estrés y la depresión.
- Hoy en día la opinión generalizada es que la neurogénesis en el cerebro adulto se limita a regiones específicas del cerebro como ciertas áreas del hipocampo y los ventrículos laterales. Sin embargo, un número creciente de estudios llevados a cabo recientemente afirman que también en la neocorteza del adulto se generan nuevas neuronas. Aunque son pequeñas – tanto en número como en tamaño – estas nuevas células podrían tener una repercusión significativa sobre la función neocortical.
- Varios ensayos preclínicos sobre el estrés (inhibición de la citogénesis) y el tratamiento con fármacos antidepresivos (estimulación de la citogénesis) sugieren que podría existir una asociación entre las enfermedades psiquiátricas y la citogénesis de la neocorteza en adultos, pero hasta ahora la existencia de una relación causal sigue siendo meramente especulativa. Aun así, estos hallazgos deberían propiciar nuevos estudios sobre citogénesis neocortical y su función sobre los trastornos afectivos como la depresión, ensayos que podrían aportar datos que prueben que el declive en la neuroplasticidad cerebral es un rasgo importante de los trastornos depresivos.
- A raíz de esas investigaciones podría ser posible implantar nuevas estrategias para lograr tratamientos más eficaces en el manejo de las enfermedades depresivas.

METODOLOGÍA PARA DETERMINAR LOS EFECTOS DEL ESTRÉS Y LA DEPRESIÓN EN LA NEUROGÉNESIS DEL CEREBRO ADULTO MEDIANTE PRUEBAS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA EN RATONES WISTAR

Para este proyecto se usarán especímenes macho de rata albina (*Rattus norvegicus*) de cepa WISTAR; las cuales serán adquiridas en el bioterio de la Universidad del Tolima.

Debido a que no todos los especímenes estarán en condiciones de salud y físcas iguales, se realizara un periodo de preparación de los animales, con el fin de que todos lleguen a nivel estable, puesto que si estos presentan diferencias, la toma de resultados podría verse afectada.

Se formaran dos grupos:

Grupo Control: es un grupo conformado por 3 ratas, sin ser estresados y en perfecto estado, las cuales serán usadas como especímenes regulatorios a la hora de toma de resultados.

Grupo Blanco: este grupo esta conformado por 4 ratas y es al que le será inducido el estrés y posteriormente el test de memoria y aprendizaje, este ultimo test también será aplicado al grupo control.

Se utilizaran dos métodos para inducir al grupo blanco en estado de estrés, y un método para ambos grupos que evaluara su memoria y aprendizaje. Se realizaran los test de memoria y aprendizaje antes y después de la realización de las pruebas de estrés, con el fin de ver cual es su estado inicial y contrastarlo con su rendimiento luego de ser estresados.

Las técnicas que se utilizaran para inducir el estrés son:

Inducción de estrés por restricción de movimiento.

La rata es confinada en un receptáculo de plástico de dimensiones 25cm x 7cm x 7cm que restringe todos sus movimientos, ergo está encajonada en un recipiente como el protagonista de una historia de horror encerrado en un ataúd. Luego de varias horas tenemos una rata estresada.

Inducción de estrés por ahogamiento.

La rata es colocada en un recipiente con agua hasta una altura que permite a la rata respirar sólo si se para en la punta de los dedos. Este método es muy efectivo, en apenas dos horas la rata está suficientemente estresada, tanto que si se prolonga el ensayo corremos el riesgo de que la rata abandone todo esfuerzo por mantener la cabeza fuera del agua.

Para determinar el rendimiento de memoria y aprendizaje se utiliza el siguiente método:

Laberinto acuático de Morris

Consiste en una piscina circular llena de agua en la que se sitúa una plataforma que debe ser localizada por el animal cuya temperatura oscila entre 18 y 27 °C, según se utilicen ratas o ratones. En el procedimiento tradicional, el agua se vuelve opaca con leche o alguna sustancia no tóxica, aunque se ha demostrado que no es necesario, ya que el animal nada con la cabeza por encima del agua, lo que le impide ver la plataforma. El laberinto también se adapta para ratones variando el tamaño del diámetro (120-200 cm para ratas y 73-180 cm para ratones) y la altura de las paredes (56-75 cm para ratas y 28- 57 cm para ratones), así como la plataforma de escape (19 x 22 cm para ratas y 6 x 6 cm para ratones). La versión tradicional del laberinto es una tarea espacial en la que los animales nadan desde diferentes puntos de salida situados en el perímetro de la piscina hasta encontrar la plataforma sumergida en el agua. Con este test es posible valorar la memoria de referencia, si la plataforma permanece en el mismo lugar durante los ensayos; y la memoria de trabajo, cuando se cambia la plataforma de posición en cada ensayo.

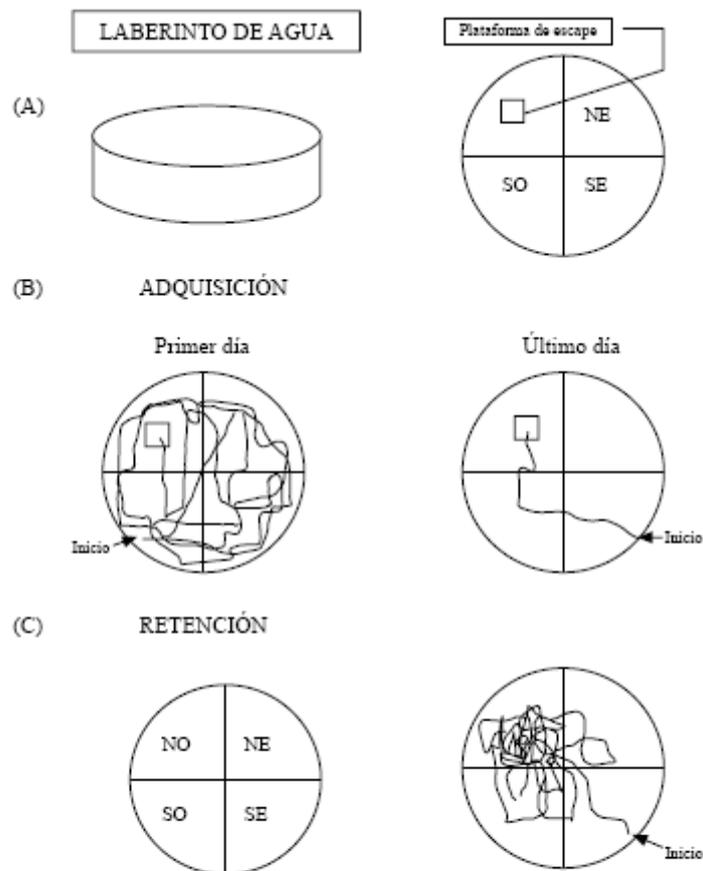


Figura 1. (A) Laberinto de agua y lugar donde se sitúa la plataforma sumergida (representada por un pequeño cuadrado). (B) Trayectoria que realiza el animal para alcanzar la plataforma sumergida durante la fase de adquisición. En el primer día de entrenamiento muestra un patrón de búsqueda desorientado, mientras que el último día su trayectoria es directa hacia la plataforma sumergida. (C) Trayectoria del animal en la prueba final sin plataforma. En esta prueba de retención nada más tiempo en el cuadrante donde estaba situada la plataforma

BIBLIOGRAFÍA

- Rosa Redolat P. y Carrasco M^a del Carmen (2003). Aprendizaje espacial y laberinto de agua: metodología y aplicaciones. *Psicothema* 2003. Vol. 15, n^o 4, pp. 539-54
- O. Arias-Carrión, T. Olivares-Buñuelos, R. Drucker-Colín (2007). Neurogénesis en el cerebro adulto. [*REV NEUROL* 2007;44:541-550]
- <http://www.joseluirejo.com/index.php>
- Professor Eberhard Fuchs, Dr. rer. nat. (2008). Neurogénesis en el cerebro adulto: relación con el estrés y la depresión. *Presentado en el XXI Congreso ECNP 2008 en Barcelona, España*
- <http://www.ciencias.uma.es/publicaciones/encuentros/encuentros71/neurogenesis.htm>

AUTORES

Luis Alejandro Gomez Cuellar

alejandro_tokyo@hotmail.com

Juan Jose Urueña Acevedo

Julian Eduardo Arbelaez

Nohora E. Gutierrez

ESTUDIANTES DE SEXTO SEMESTRE DE BIOLOGÍA DE LA ASIGNATURA DE METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION 2008-B
UNIVERSIDAD DEL TOLIMA