



Sansar C. Sharma, Doctor Honoris Causa por la UPV/EHU

22/02/2019

Evolución de un concepto

Sansar Sharma

Señora rectora, miembros de la comunidad universitaria, y distinguidos invitados e invitadas:

Me siento muy honrado por su decisión de nombrarme honoris causa de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. Me ha gustado mucho trabajar con la profesora Elena Vecino Cordero y sus colegas y estudiantes a lo largo de muchos años, y me comprometo a seguir respetando las buenas tradiciones de su Universidad. Thank you, gracias, eskerrik asko.

Las lesiones traumáticas de la médula espinal o del cerebro representan afecciones en las que la alteración de la integridad axonal provoca una disfunción del sistema nervioso. Dado que la mayoría de las conexiones del centro cerebral están dispuestas topográficamente, la restauración de la función después de un trauma cerebral requeriría la restitución de la topografía de las conexiones. En ausencia de topografía restaurada, se produce una función alterada o anormal. El nervio óptico de los vertebrados inferiores representa un sistema modelo único para el estudio de la topografía, ya que el nervio óptico se regenera después de la transección. El establecimiento de la conectividad sináptica en el sistema visual se basa en una localización y función espacio temporal precisa. En el sistema visual, el concepto de especificidad neuronal significa la existencia de diferencias intrínsecas entre las neuronas.

Si indagamos en la evolución de este concepto, la dicotomía entre especificidad neuronal y plasticidad tiene su origen en la Edad Media. El concepto de especificidad fue desarrollado por René Descartes en el siglo XVI, cuando escribió que el cerebro es una máquina neuronal que debe tener estructuras y conexiones específicas que interactúan entre sí para desempeñar su papel en la función del todo. Apenas había datos disponibles para Descartes. Se dio por sentado que los nervios portadores de diferentes modalidades de sensaciones podrían transportar partículas cualitativamente diferentes que, a su vez, podrían presentar diferentes cualidades. Descartes también propuso el concepto de ejes cartesianos para explicar la distribución de las diferencias cualitativas.

Unos siglos más tarde, surgió una doctrina que establecía que el desarrollo del sistema nervioso de los vertebrados está altamente determinado por la genética y por mecanismos de desarrollo que son inalterables por la experiencia. Paul Weiss clasificó a este proceso como autodeterminación.



La capacidad de los peces y los anfibios para regenerar el nervio óptico cortado, que ha sido objeto de investigación durante décadas, ha proporcionado a la comunidad investigadora una herramienta para estudiar las fuerzas que controlan la formación de proyecciones topográficas.

La formación de conexiones ordenadas durante el desarrollo o la regeneración depende de la aparición de interacciones específicas entre los axones ópticos y las neuronas tectales. En un esfuerzo por explicar cómo los axones ópticos regenerados forman conexiones específicas, Roger Sperry afirmó que las poblaciones de neuronas interconectadas adquieren etiquetas quimioespecíficas dependientes de la posición y que estas etiquetas en los axones ópticos se emparejan con las de sus neuronas objetivo adecuadas en el tectum. Esta hipótesis, que a veces se ha denominado hipótesis quimioespecífica, ha servido de base para una amplia experimentación. Se ha demostrado que las fibras ópticas regeneradas de una parte específica de la retina crecerían más allá de un área vacía del techo óptico para terminar en la sección adecuada.

En los últimos 50 años se han realizado esfuerzos conjuntos para tratar específicamente la cuestión de si la correspondencia de los marcadores retinianos y tectales explica la selectividad de las conexiones finales. Los experimentos de disparidad de tamaño, realizados inicialmente por Sperry, dieron resultados que apoyaban dicha idea, es decir, las fibras regeneradas de la mitad de la retina sólo terminan en la zona tectal adecuada inmediatamente después de la regeneración. Sin embargo, dentro de los 6 meses posteriores a la cirugía inicial, la proyección de la mitad de la retina comienza a expandirse mientras se mantiene el orden retinotópico y finalmente cubre todo el tectum. Los experimentos de disparidad de tamaño que implicaban la ablación parcial del tectum mostraron que el mapa normal formado inicialmente era del área indicada de la mitad de la retina y de la compresión subsiguiente del campo visuotópico completo en la mitad restante del tectum. La expansión del mapa de la mitad de la retina y la compresión del mapa completo sobre el medio-TECTUM mostraron plasticidad neuronal. Los experimentos arriba mencionados refutaron la idea de que los axones de la retina formarían conexiones sólo con el centro objetivo adecuado, y sugieren que las conexiones retinotectales son lábiles. Sin embargo, independientemente de la fase concreta de la regeneración, el orden retinotópico se mantiene.

Para explicar la labilidad en las conexiones retinotópicas durante la regeneración, se han propuesto varias hipótesis: (1) El orden retinotópico emerge de los marcadores posicionales en las fibras de la retina, a través de los cuales los axones del nervio desarrollan el orden topográfico por medio del mantenimiento de las relaciones de vecindad en la vía óptica. (2) La orientación del mapa en el tectum requiere tanto de información sobre la polaridad en el tejido cerebral como de la impresión de la etiqueta axonal en las células tectales. (3) Existe competencia entre los axones regenerados para la formación de sinapsis específicas mientras se mantiene el orden retinotópico. (4) Los marcadores de afinidad están presentes en el tectum, como lo demuestra la estabilidad del mapa después de las translocaciones de tejido tectal.



Durante la regeneración, el nervio óptico muestra un proceso de prueba y error en la reinervación exitosa del objetivo adecuado. En presencia del tejido objetivo, el número de ramas exploratorias se multiplica por 5 o por 10. Por lo tanto, el papel del tejido objetivo parece estar en el mantenimiento de los primeros fascículos y la promoción del crecimiento posterior. A la maduración de la proyección apropiada le sigue la retracción de las ramas axonales inapropiadas. Durante la compresión posterior a la ablación medio tectal, los axones regenerados compiten por un alojamiento limitado en las neuronas objetivo. Las células postsinápticas sólo aceptan el número normal de sinapsis. Así, en compresión cada axón regenerado tiene finalmente un número reducido de terminales sinápticos. Si se asume que un axón óptico tiene dos ramas y dos sinapsis en condiciones normales, durante la compresión cada axón tendrá sólo la mitad del número normal. Con este mecanismo, las densidades postsinápticas de cada célula tectal permanecen constantes.

Nuestras explicaciones se centraron en las propiedades de los colectivos de células más que en las células individuales. Esta idea hace énfasis en la calidad de campo de los ensayos celulares retinianos y tectales. Lo que cuenta no es la posición absoluta sino la relativa, medida a lo largo del gradiente axial. Las propiedades dependientes de la posición son flexibles y dependientes del contexto. Cambian en el paradigma experimental de las "disparidades de tamaño" tal y como se ha informado en los estudios sobre el desarrollo. Las afinidades celulares son propiedades emergentes que deben surgir en la población celular como resultado de la interacción celular. El proceso de conectividad retinotectal podría ocurrir sobre la base de afinidades organizadas contextualmente.

Otros experimentos de mi laboratorio apoyaron el concepto de que los axones del nervio óptico tienen un orden retinotópico y pueden reflejar la interacción fibra-fibra de forma independiente para crear el mapa. Este concepto fue ampliamente respaldado cuando se descubrió que en ausencia de tectum bilateral, los axones regenerados se agitaban en el cerebelo, pero mantenían el orden retinotópico.

Se ha afirmado que la distribución de las terminales axonales de la retina cuadrática adecuada se rige por factores tróficos o factores inhibidores derivados de los objetivos. Las arborizaciones axonales formadas inicialmente son difusas y se incorporan en focos restringidos por brotación y reordenación de los terminales, que son dependientes de la actividad.

Las bases moleculares para la expresión del gradiente en la formación de las conexiones retinotectales son muchas, sin embargo, una de las más estudiadas es la de los receptores hepatocelulares productores de eritropoyetina (Eph) y sus ligandos. A lo largo de los ejes retiniano y tectal anteroposterior, las efrinas y sus receptores están presentes de forma gradiente. Los altos niveles de receptores de efrina en la retina forman conexión con los bajos niveles de ligando en el tectum, y viceversa. La interacción de los receptores y el ligando produce señales en los axones de la retina que hacen que sus conos de crecimiento se detengan o se ramifiquen. El gradiente en el animal maduro refleja la plasticidad asociada con la neurogénesis retiniana y tectal continuada. El aumento de la



expresión de efrina A2 con el gradiente rostrocaudal en el tectum ocurre durante la regeneración del nervio óptico y disminuye a niveles normales a los 3 meses.

Me imagino que se descubrirán más moléculas que podrían explicar mejor la naturaleza de la conectividad precisa.

Se están llevando a cabo estudios exhaustivos en muchos laboratorios y algunos de ellos han revelado una amplia y compleja gama de colas que guían a los axones ópticos en desarrollo hacia sus objetivos. Sin embargo, la naturaleza de las moléculas reguladoras o la sintonización fina de las respuestas axonales aún no están claras. Algunos experimentos muy estimulantes han descubierto la posibilidad de que los micro-RNAs puedan ser las moléculas reguladoras para la guía de axones, la fasciculación de axones y, tal vez, la selección de objetivos de los axones.

Se ha afirmado que la interacción axón-axón puede regular el orden topográfico en el tracto óptico antes de que los axones lleguen al tectum. Estos estudios proporcionan esperanza para una mejor comprensión de la formación de las conexiones retinotectales.

Por tanto, los experimentos futuros deben estudiar cómo funciona este orden en los experimentos de disparidad de tamaño. La construcción conceptual derivada de los experimentos realizados con peces y ranas se hizo extensivo a un paradigma experimental natural en el que las células ganglionares selectivas mueren en un proceso de enfermedad llamado Glaucoma. En un sistema modelo experimental de glaucoma pudimos proporcionar pruebas de que las células ganglionares restantes en el glaucoma conservan la capacidad de ajustar sus conexiones retino-tectales mediante la expansión de las arborizaciones axonales retinianas que se adaptan a nuevos entornos. En este caso, aunque el sistema se adapta, se reduce la agudeza visual y la sensibilidad de contraste.

La capacidad del sistema neuronal para someterse a la remodelación y la reparación después de una lesión está influenciada por las interacciones entre las células ganglionares viables restantes en la retina glaucomatosa, así como por la respuesta de las células individuales a la reducción de la presión intraocular y la aplicación de agentes neuroprotectores. Si somos capaces de determinar las consecuencias funcionales de la retina que conducen a la restitución parcial o completa de la función en humanos, podremos ofrecer una nueva vía para mejorar la función visual en pacientes con glaucoma.

A medida que llegamos a una etapa en la que el nervio óptico puede regenerarse en los roedores, y como optimista incansable que soy, vislumbro la restitución parcial o total de la función visual perdida a raíz del glaucoma. Todo lo que se necesita para alcanzar esos objetivos son científicos más dedicados, nuevas tecnologías emergentes y, por supuesto, financiación.