



Sansar C. Sharma, UPV/EHUko Honoris Causa doktorea

2019/02/22

Kontzeptu baten bilakaera

Sansar Sharma

Errektore andrea, unibertsitateko kideak eta gonbidatu agurgarriak:

Ohore oso handia da niretzat Euskal Herriko Unibertsitatearen honoris kausa izendatua izatea. Elena Vecino Cordero irakaslearekin eta haren lankide eta ikasleekin urte luzez egindako lanean gozatzeko aukera izan dut, eta unibertsitate honen tradizio onak errespetatzen jarraitzeko konpromisoa hartzen dut. Thank you, Gracias, Eskerrrik Asko.

Orno muinaren edo garunaren lesio traumatikoez sortutako afekzioetan, axoien integritatearen nahasmenduak disfunzio bat sortzen du nerbio sisteman. Garun zentroaren konexio gehienak topografikoki kokatuta daudenez, garun traumaren ondoren funtzioa berrezartzeko, konexioen topografia lehengoratu beharko litzateke. Topografia lehengoratu ezean, funtzio nahasi edo anormal bat gertatzen da. Behe mailako ornodunen nerbio optikoak eredu sistema bakarra ordezkatzeko du topografiaren ikerketarako, nerbio optikoa birstortu egiten baita trantsekzioaren ondoren. Ikusmen sisteman konektibitate sinaptikoaren ezarpena espazio-denborazko kokaleku eta funtzio zehatz batean oinarritzen da. Ikusmen sisteman, espezifikotasun neuronalaren kontzeptuak neuronon arteko desberdintasun intrintsekoak daudela adierazten du.

Kontzeptu horren bilakaerari erreparatuta, espezifikotasun neuronalaren eta plastikotasunaren arteko dikotomiaren jatorria Erdi Aroan dugu. Espezifikotasun kontzeptua René Descartesek garatu zuen XVI. mendean, hark idatzi baitzuen garuna egitura eta konexio espezifikokoak dituen makina neuronal bat zela eta horiek guztiak interakzioan dihardutela osotasunaren funtzioan dagokien papera betetzeko. Ia ez zegoen daturik Descartesentzat. Ontzat eman zuten sententzio modalitateen nerbio eramaileek kualitatiboki desberdinak ziren partikulak garraiatu ditzaketela eta, aldi berean, partikulek tasun desberdinak eduki zitzaizketela. Descartesek, halaber, ardatz kartesiarren kontzeptua proposatu zuen, desberdintasun kualitatiboan banaketa azaltzeko.

Handik mende batzuetara sortutako doktrina baten arabera, berriz, ornodunen nerbio sistema esperientziak aldatu ezin dituen genetikak eta garapen mekanismoek zehazten dute, neurri handi batean. Prozesu horri autodeterminazioa deitu zion Paul Weiss-ek.



Ebakitako nerbio optikoa birsortzeko arrainen eta narrastien gaitasunak, zeina hainbat hamarkadaz ikertu izan baita, tresna bat jarri du ikertzaileen esku proiektzio topografikoen eraketa kontrolatzen dituzten indarrak ikertzeko.

Garapenean edo birsorkuntzan emandako konexio ordenatuen eraketa axoi optikoen eta neurona tektalen arteko interakzio espezifikoek agerpenak baldintzatzen du. Axoi optiko birsortuek konexio espezifikoak nola sortzen dituzten azaldu nahian, Roger Sperry-k proposatu zuen elkar konektatutako neuronon populazioetan neurona bakoitzak etiketa kimioespezifiko bat jasotzen duela posizioaren arabera, eta axoi optikoetan etiketa horiek xede neurona egokiekin elkartzen direla tectumean. Hipotesi hori, hipotesi kimioespezifiko deitu izan dena, oinarritzat hartu da esperimentera ugari egiteko. Frogatu da erretinaren leku espezifiko baten zuntz optiko birsortuak sabai optikoaren area huts baten harago hazten direla, dagokien sekzioan amaitzeko.

Azken 50 urteetan, ahalegin bateratuak egin dira modu espezifikoan aztertzeko ea erretinako eta tectumeko markatzaileen bat egiteak amaierako konexioen hautaketa azaltzen duen. Tamaina desberdintasuneko esperimentera, hasiera batean Sperry-k egindakoek, nozio horren aldeko emaitzak eman zituzten; hau da, erretinaren erdiko zuntz birsortuek gune tektal egokian amaitzen dute, birsorkuntza amaitu eta berehala. Ostera, hasierako kirurgiaren ondorengo 6 hilabeteetan, erretinaren erdiaren proiektzioa hedatzen hasten da, ordena erretinotopikoari eusten zaion bitartean, eta azkenean tectum osoa estaltzen du. Tectumaren ablazio partziala inplikatzeko zuten tamaina desberdintasuneko esperimentera erakutsi zuten, hasieran eratuako mapa normala erretinaren erdian adierazitako arearena zen, eta eremu bisuoptiko osoaren ondoriozko konpresioarena, tectumaren beste erdian. Erretinaren erdiko maparen hedadurak eta mapa osoaren konpresioak tectum-erdiaren gainean plastikotasun neuronala erakutsi zuten. Lehen aipatutako esperimentera erretinaren axoiek konexioak soilik xede gune egokian egitearen ideia baztertu zuten, eta konexio erretinotektalak labilak direla iradokitzen dute. Hala ere, birsorkuntzaren etapa berezia alde batera utzita, ordena erretinotopikoari eusten zaio.

Birsorkuntzan konexio erretinotopikoetako labilitatea azaltzeko, hainbat hipotesi proposatu dira: (1) Ordena erretinotopikoa posizio markatzailetatik sortzen da erretinaren zuntzetan, eta markatzaile horien bidez axoiek ordena topografiko bat garatzen dute nerbioan, auzotasun harremanak dituztelako bide optikoan. (2) Maparen orientazioak beharrezkoa du tectumean bai garun ehunaren polaritateari buruzko informazioa, bai axoi etiketaren inprimatzea tectumean. (3) Axi birsortuen artean lehia dago sinapsi espezifikoak eratzeko, ordena erretinotopikoari eusten zaion bitartean. (4) Kidetasun markatzaileak tectumean daude, tectum ehunaren translokazioen ondoren maparen egonkortasunak erakusten duen moduan.

Birsorkuntza eman bitartean, nerbio optikoak proba eta errore prozesu bat egiten du, egokitutako helburuaren berinerbazio arrakastatsuan. Xede ehunaren presentzian, esplorazio adarren zenbatekoa 5ez edo 10ez biderkatzen da. Badirudi, beraz, xede ehunaren eginkizuna dela lehen



fazzikuluak mantentzea eta ondorengo hazkuntza bultzatzea. Proiekzio egokiaren garapenaren ondoren, axoi adar desegokien uzurtzea gertatzen da. Tectum erdiaren ablazioaren ondorengo konpresioan, axoi birsortuak xede neuronetan egokitzeko lehiatzen dira. Zelula postsinaptikoek sinapsi kopuru normala onartzen dute soilik. Hala, konpresioan, axoi birsortu bakoitzak azkenean terminal sinaptikoen balizko kopuru murrizta dauka. Baldintza normaletan axoi optiko batek bi adar eta bi sinapsi dituela onartzen badugu, konpresioa gertatu bitartean, axoi bakoitzak kopuru normalaren erdia bakarrik edukiko du. Mekanismo horren bidez, zelula tektal bakoitzaren dentsitate postsinaptikoak iraunkor mantentzen dira.

Gure azalpenetan, gehiago aztertu ziren zelula kolektiboen propietateak, zelula indibidualenak baino. Nozio horrek erretina eta tectum entsegu zelularren eremuen kalitatea azpimarratzen du. Kontuan hartzen dena ez da posizio absolutua, erlatiboa baizik, zeina gradiente axialean neurtzen baita. Posizioaren arabera propietateak malguak dira, eta testuinguruaren mende daude. "Tamaina desberdintasunen" esperimentazio paradigma aldatzen dute, garapenari buruzko azterlanetan jakitera eman den moduan. Zelula kidetasunak sortzeko bidean diren propietateak dira, eta zelula populazioan sortu behar dira, zelulen arteko interakzioaren emaitza gisa. Konektibitate prozesu erretinotektala testuinguruaren arabera antolatutako kidetasunen oinarriaren gainean gerta daiteke.

Nire laborategiaren beste esperimentu batzuetan babestu zen kontzeptua honako hau izan zen: nerbio optikoaren axoiek ordena erretinotopiko bat dute, eta zuntza-zuntza interakzioa isla dezakete modu independentean, mapa sortzeari begira. Kontzeptu horrek babes handia lortu zuen zera jakin zenean: aldebiko tektoa ez dagoenean, axoi birsortuak zerebeloan inarrotzen dira, baina ordena erretinotopikoari eusten zaio.

Defendatu izan da erretina koadratikoaren axoien terminalen banaketa faktore trofikoek edo xedeetatik eratorritako faktore inibitzaileek gidatzen dutela. Hasieran sortutako axoien arbolak difusoak dira, eta jarduerarekin zerikusirik ez duten terminalen ernalkuntzak eta berrantolaketak murriztutako fokuetara eramaten dira.

Konexio erretinotektalen eraketan gradientearen adierazpenerako oinarri molekularrak asko dira; oster, eritropoietina sortzen duten hartzailen hepatozelularrena (Eph) eta haien lotugaiena izan da gehien ikertu dena. Aurretik atzerako Erretina eta tectum ardatzetan, efrinak eta haien hartzailak modu gradientearen egoten dira. Efrina hartzailen maila handiek erretinan konexioa eratzen dute lotugaien maila apalekin tectumean, eta alderantziz. Hartzailen eta lotugaien arteko interakzioak seinaleak igortzen ditu erretinaren axoletan, eta horren eraginez, haien hazkuntza konoak eteten edo adarkatzen dira. Animalia heldu batean, gradienteak erretina eta tectum neurogenesiaren jarraipenari lotutako plastikotasuna islatzen du. Tectumean A2 efrinaren adierazpenaren igoera gradiente errostro-kaudalarekin nerbio optikoaren birsorkuntzan gertatzen da, eta hiru hilabeteren buruan jaisten da maila arruntera.



Imajinatzen dut konektibitate zehatzaren izaera hobeto azal dezaketen molekula gehiago aurkituko direla.

Azterketa xeheak egiten ari dira laborategi askotan, eta horietako batzuek erakutsi dutenez, axoi optikoak helburura iristeko bidean gidatzen dituzten isatsen gama zabal eta konplexu bat dago. Ostera, molekula erregulatuileen izaera edo axoi erantzunen sintonizazio fina oraindik ez daude argi. Esperimentu oso estimulagarri batzuek erakutsi dutenez, mikro-RNAk molekula erregulatuileak izan daitezke axoien gidarako, axoien faszikulaziorako eta, agian, axoien helburuen hautaketarako.

Berretsi da axoi-axoi interakzioak ordena topografikoa erregulatu dezakeela traktu optikoan, axoiak tectumera iritsi aurretik. Azterlan horiek itzaropena ematen digute, konexio erretinotektalen eraketa hobeto ulertu ahal izateko.

Etorkizuneko esperimenduetan, aztertu beharko dute, beraz, nola ematen den ordena hori tamaina desberdintasuneko esperimenduetan. Arrain eta igelekin egindako esperimenduetatik eratorritako eraikuntza kontzeptuala paradigma experimental natural batean hedatu zen, non zelula ganglionar selektiboak hil egiten baitira glaukoma izeneko gaixotasun prozesu batean. Glaukomaren esperimenduzko eredu sistema batean eman genituen frogetan, glaukoman geratzen diren zelula ganglionar beren konexio erretino-tektalak doitzeko gaitasunari eusten diotela ikusi zen, ingurune berrietara egokitzen diren erretinako axoien arbolaren hedaduraren bidez. Kasu horretan, sistema egokitzen bada ere, ikusmen zolitasuna eta kontraste sentsibilitatea galtzen da.

Lesio baten ondoren birmoldatzeko eta konpontzeko neurona sistemaren gaitasuna erretina glaukomatosoan geratutako zelula ganglionar bideragarrien arteko interakzioen eraginpean dago, baita zelula indibidualak begi barruko presioaren murrizketaren aurrean emandako erantzunaren eta agente neurobabesleen aplikazioaren eraginpean ere. Gizakiengan funtzioaren zati bat edo osorik berrezatzera daramaten erretinaren ondorio funtzionalak zehazten badira, bide berri bat eskainiko da ikusmena hobetzeko glaukoma duten pazienteengan.

Nerbio optikoa karraskarrietan birsortzen ari den etapara iristen ari garen neurrian, guztiz baikorra naizenez gero, glaukoman galdutako ikusmen funtzioa partzialki edo erabat berreskuratzeko aukera ikusten dut. Horretarako, dedikazio handiagoko zientzialariak, teknologia sortu berriak eta, jakina, helburuak lortzeko finantzaketa beharko dugu.