

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN/REFLECTION PAPER

ENTÉRATE DE CÓMO CAMBIA EL CEREBRO CUANDO SE LESIONA UN NERVIIO

Knowing How the Brain Changes When Peripheral Nerve Lesions Occur

Julietta TRONCOSO¹.

¹Grupo de Investigación de Neurofisiología Comportamental, Departamento de Biología, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá. Cra. 30 n°. 45-03, edificio 421, oficina 225. Bogotá, Colombia.

For correspondence: jtrancoso@unal.edu.co

Received: 16th June 2015, **Returned for revision:** 8th July 2015, **Accepted:** 9th October 2015.

Associate Editor: Edwin Acosta Virguez.

Citation / Citar este artículo como: Trancoso J. Entérate de cómo cambia el cerebro cuando se lesiona un nervio. Acta biol. Colomb. 2016;21(1) Supl:S279-285. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/abc.v21n1sup.50899>

RESUMEN

Desde hace algunos años el grupo de investigación de Neurofisiología Comportamental de la Universidad Nacional de Colombia ha venido evaluando los cambios que ocurren en el sistema nervioso central luego de la lesión de un nervio periférico. Específicamente trabajamos con el modelo de lesión del nervio facial en roedores para evaluar las modificaciones funcionales y estructurales que ocurren en la corteza sensoriomotora primaria luego de la lesión. Al lesionarse el nervio facial, el cerebro entra en un programa de reorganización que incluye cambios electrofisiológicos en las neuronas de la corteza motora que comandan los movimientos faciales (M1). En este sentido, las células de la corteza motora cerebral se vuelven más excitables y modifican su respuesta ante estímulos sensoriales. La reorganización tras la lesión también incluye cambios morfológicos en M1: las células piramidales de la corteza motora retraen su árbol dendrítico y disminuye la densidad de sus espinas dendríticas. En asociación con estos cambios, las células de M1 disminuyen transitoriamente su inmunorreactividad para NeuN (marcador específico de núcleos neuronales) y aumentan la expresión de GAP43 (proteína de crecimiento axonal). Esto indica, posiblemente, un cambio metabólico celular en asociación con la búsqueda de nuevas dianas sinápticas. Finalmente, hallamos que la glía circundante en M1 (tanto astrocitos como microglía) se activa de manera muy temprana luego de lesiones del nervio facial. Esto podría indicar que el remodelamiento estructural y funcional hallado en las neuronas corticales es el resultado de la interacción entre la activación de la glía circundante y las células piramidales de M1 (aunque se necesitan muchos experimentos adicionales que así lo demuestren).

Palabras clave: activación microglía, astrogliosis, células piramidales, corteza motora primaria, lesión nervio facial, remodelación dendrítica.

ABSTRACT

Our research group (Neurofisiología Comportamental, Universidad Nacional de Colombia) has evaluated changes in the central nervous system induced by peripheral nerve injuries. We have characterized facial nerve lesion-induced structural and functional changes in primary motor cortex pyramidal neurons (M1) in rodents. Following the lesion, M1 neurons modified their spontaneous basal firing frequency: they become more excitable. Moreover, we found changes in evoked-activity with somatosensory stimulation after facial nerve lesion. Morphologically, it was found that facial nerve lesion induced long-lasting changes in the dendritic morphology of M1 pyramidal neurons. Dendritic branching of the pyramidal cells underwent overall shrinkage and dendrites suffered transient spine pruning. Additionally, we evaluated the reorganization processes in the central nervous system by using both neuronal and glial markers. Decreased NeuN (neuronal nuclei antigen) immunoreactivity and increased GAP-43 (growth-associated protein 43) immunoreactivity were found M1 after facial nerve lesion. In addition, we also observed astrogliosis and microglial activation surrounding M1 early after facial nerve injury. Taken together these findings suggest that facial nerve lesions induce widespread reorganization in M1 including neuronal shrinkage, axon sprouting as well as astrocytic and microglia activation. These results suggest

that facial nerve injuries elicit active remodeling due to pyramidal neuron and glia interaction (although additional experiments that demonstrate it are needed).

Keywords: astrogliosis, dendritic remodeling, facial nerve lesion, microglia activation, primary motor cortex, pyramidal cells.

INTRODUCCION

Los nervios periféricos son el nexo entre el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) y el resto del cuerpo, gracias a esta conexión podemos sentir y movernos. Los nervios sensoriales llevan información desde los receptores sensoriales (tacto, oído, visión, etc.) al sistema nervioso central y es la corteza somatosensorial la que nos permite hacer una interpretación perceptual de lo que nos rodea. Los nervios motores son los que parten del sistema nervioso central hacia el resto del cuerpo haciendo contacto sináptico con los músculos para permitir la contracción muscular, y por lo tanto, son los responsables de todo el repertorio conductual motor de un organismo.

La corteza cerebral tiene zonas específicas donde llega la información sensorial (corteza sensorial) y donde se organizan los comandos motores (corteza motora). Estas estructuras se comunican entre sí para lograr una respuesta motora coordinada, eficiente y organizada ante los distintos estímulos sensoriales.

En las neuropatías periféricas (es decir, cuando se ve afectada o comprometida la integridad de un nervio periférico) hay cambios funcionales evidentes. Estos cambios dependen del tipo de lesión, su severidad y la naturaleza del nervio afectado. Si el lesionado es un nervio sensorial, se dejarán de percibir los estímulos que dicho nervio se encargaba de enviar al sistema nervioso central (es claro que, por ejemplo, la lesión del nervio óptico provocará una disfunción visual). Por otra parte, si el lesionado es un nervio motor (formado por los axones de motoneuronas), ocurrirá una disfunción del músculo involucrado. Existen también otros nervios llevan tanto información sensorial (al sistema nervioso central) como motora (a los músculos): son nervios mixtos. La lesión de un nervio mixto comprometerá tanto las funciones perceptuales como de movimiento en las que ese nervio esté comprometido.

La evolución de las neuropatías periféricas varía desde la recuperación completa hasta la pérdida total de la función sensorial, motora o autonómica, lo cual puede conducir a complicaciones potencialmente fatales. Cuando hay recuperación de la función, ésta se debe, en parte, a una adecuada regeneración axonal periférica. Si, por el contrario, hay anomalías en la reinervación, se presentarán secuelas.

Sin embargo la regeneración de los axones en el nervio no es suficiente para lograr una reversión de la funcionalidad: existen también cambios funcionales compensatorios en otros componentes del sistema sensitivo-motor comprometido (Delgado-García, 2004; Múnera *et al.*, 2012). La corteza sensoriomotora primaria

es un componente crítico en el proceso de recuperación funcional de una neuropatía periférica ya que desempeña un papel importante en la integración de la información sensorial y motora durante la interpretación perceptual y la organización de los actos voluntarios. La comprensión de los mecanismos involucrados en este proceso, requiere estudiar los cambios morfológicos y fisiológicos que ocurren en las células de la corteza sensoriomotora luego de la lesión. Este tipo de estudios implica procedimientos de registro y análisis histológico que deben llevarse a cabo experimentalmente sobre modelos animales.

Nuestro grupo de investigación en la Universidad Nacional de Colombia (Grupo de Neurofisiología Comportamental), ha venido estudiando desde hace ya varios años, los cambios a nivel de sistema nervioso central que ocurren luego de la lesión del nervio facial en ratas. Este tipo de neuropatía se presenta con relativa frecuencia en los seres humanos y usualmente afecta un solo lado de la cara, causando la caída de la comisura labial, babeo y lagrimeo excesivo. Algunas veces hay pérdida del sentido del gusto e intensificación de la percepción auditiva en el lado afectado. Aunque la parálisis facial mejora con el tiempo, entre un 20 y un 40 % de las personas afectadas queda con alguna secuela, como por ejemplo: deformación facial permanente, lesiones oculares, espasmos crónicos en la musculatura de la cara o sinquinesias faciales, entre otras (Dyck y Thomas, 2005). Como se ha mencionado antes, estas secuelas podrían ocurrir bien por anomalías en la reinervación distal a la lesión o bien por alteraciones en la reorganización funcional del sistema sensoriomotor central.

En roedores, al igual que en los humanos, el nervio facial está formado por un haz de axones cuyos cuerpos se encuentran en el núcleo del nervio facial, en el tronco del encéfalo (Berg y Kleinfeld, 2003). Estas motoneuronas inervan la musculatura de la cara y permiten la contracción de esos músculos faciales (y por lo tanto todo el repertorio de movimientos que pueden hacer con el rostro). En algunos roedores como las ratas y los ratones, el movimiento activo de las vibrisas mayores (batido de los bigotes) es posible gracias a la activación de músculos antagonistas que rodean el folículo piloso y que, al contraerse alternativamente, protrahen y retraen las vibrisas (movimientos hacia adelante y hacia atrás). Estos músculos, al igual que todos los músculos faciales, están bajo el comando de motoneuronas del nervio facial. Es importante destacar que el batido activo de las vibrisas es fundamental para estos animales ya que les permite extraer información sensorial táctil del entorno inmediato (Carvell y Simons, 1990; Brecht *et al.*,

1997). De modo que, moviendo activamente las vibrisas, obtienen información de la textura, posición, orientación, etc., de los objetos que los rodean y esto es fundamental para su supervivencia. El comando de estas motoneuronas se encuentra a nivel central en múltiples estructuras subcorticales (colículo superior, formación reticular, etc.) y corticales (corteza motora primaria) (Hattox *et al.*, 2002; Grinevich *et al.*, 2005). Por otra parte, cada folículo piloso posee mecanorreceptores que se activan cuando hay una deflexión del pelo. De modo que cuando el roedor bate las vibrisas y éstas entran en contacto con un objeto, la deflexión provocada en el pelo es transformada (por la activación de mecanorreceptores presentes en el folículo piloso) en patrones espacio-temporales de actividad neuronal que llega hasta el complejo nuclear del nervio trigémino (Dörfl, 1985; Wineski, 1985; Rice *et al.*, 1986). De ahí, la información sensorial se procesa en el tálamo y luego en la corteza somatosensorial. Como se ha mencionado, la corteza somatosensorial y motora se comunican entre sí (Izraeli y Porter, 1985), de modo que hay ajustes del comando motor según se recibe información sensorial.

La lesión del nervio facial en roedores, en especial de las ramas que controlan el movimiento de las vibrisas mayores, ha demostrado ser un modelo idóneo para el estudio de los cambios funcionales y estructurales provocados en el sistema nervioso central por daño en un nervio periférico (Moran y Graeber, 2004). En estos animales, una lesión de las fibras motoneuronales que forman el nervio facial provoca cambios dramáticos en las motoneuronas lesionadas. Dependiendo del tipo de lesión, del lugar donde se realice y de la edad de los animales experimentales, habrá mayor o menor supervivencia motoneuronal (Mattsson *et al.*, 2004; Kassa *et al.*, 2007). De este modo, se presenta una mayor muerte de las motoneuronas lesionadas si la lesión se realiza en animales jóvenes (respecto de adultos); de igual manera, si se realiza la lesión por corte del nervio (respecto de realizarla por compresión, dejando intacto el perineuro), y por último, también se favorecerá la muerte motoneuronal cuanto más cerca del cuerpo de la motoneurona se realice la lesión (Moran y Graeber, 2004). Es probable que la muerte neuronal se deba, al menos en parte, a la pérdida de factores tróficos que la motoneurona recibe de las células musculares que inerva (Wiese *et al.*, 2004) ya que la falta de señales tróficas resulta en el aumento de los niveles de calcio dentro del axón y por tanto de la desestructuración dependiente de calcio del citoesqueleto. Las motoneuronas que sobreviven a la lesión de su axón sufren modificaciones tanto estructurales como funcionales. Al ser privadas de sus dianas sinápticas tras lesiones del nervio facial, las motoneuronas faciales entran en un programa de regeneración que incluye: retracción de su árbol dendrítico (Brännström y Kellerth, 1999; Peyghambari *et al.*, 2005) e incremento en la expresión de proteínas como BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) (Yan *et al.*, 1994;

Kobayashi *et al.*, 1996) y de factores de transcripción (como c-Fos y c-Jun) (Haas *et al.*, 1993; Schmitt *et al.*, 2003). Sumado a ello, las propiedades electrofisiológicas (tanto activas como pasivas) se modifican luego de la lesión (Gustafsson, 1979; Laiwand *et al.*, 1988; Mentis *et al.*, 2007). Estas respuestas probablemente facilitarían la supervivencia de la motoneurona dañada.

No obstante, se conoce poco acerca de los cambios inducidos en neuronas corticales cuando las células sobre las cuales proyectan están reaccionando ante una lesión (neuronas de la corteza motora primaria, M1) o cuando las entradas sensoriales se distorsionan por limitación en la posibilidad de hacer movimientos activos para adquirir información sensorial (neuronas de la corteza somatosensorial).

Para evaluar estos cambios, realizamos en las ratas dos tipos de lesión unilateral del nervio facial: una, irreversible, que no permite recuperación de la función (parálisis facial permanente); y otra reversible (donde hay recuperación de la función motora). Como lesionamos las ramas del nervio facial que inervan la musculatura que permite el movimiento activo de las vibrisas, evidenciar la correcta lesión es una tarea visualmente muy sencilla: del lado lesionado, los animales muestran sus vibrisas paralizadas (Moreno *et al.*, 2010). Si hay corte del nervio facial (lesión irreversible), los animales quedan imposibilitados para mover sus vibrisas del lado lesionado por al menos cinco semanas. En cambio, aquellos animales con lesión por compresión del nervio (lesión reversible), comienzan a mover sus vibrisas aproximadamente dos semanas luego de la lesión (aunque lo hacen de manera desincronizada respecto del lado no lesionado). Cuatro semanas después de la lesión reversible, el movimiento de las vibrisas del lado lesionado es indistinguible del lado no lesionado (movimientos sincronizados).

A distintos tiempos después de la lesión (reversible o irreversible) realizamos, por un lado, registros electrofisiológicos para evaluar actividad eléctrica neuronal; y por otro lado, retiramos tejido cerebral para realizar análisis morfológicos y de expresión de marcadores de actividad neuronal (NeuN y GAP-43) y glial (GFAP e Iba-1).

Entonces, ¿cómo cambia el cerebro cuando hay lesión del nervio facial?

Las lesiones del nervio facial nos han permitido caracterizar tanto cambios electrofisiológicos como morfológicos en la corteza motora asociados a la lesión periférica.

Los primeros hallazgos en este sentido demostraron cambios funcionales en las células piramidales de la corteza motora primaria que comanda el movimiento de las vibrisas, que incluyeron: modificaciones tanto en la actividad neuronal espontánea (por ej. aumento en la frecuencia basal de disparo), como en la actividad provocada por estímulos somatosensoriales (por ej. disminución en la frecuencia pico

de disparos durante la estimulación provocada). Es decir, las células se vuelven más excitables. Este aumento en la excitación podría estar relacionado tanto con cambios a nivel morfológico como con la desinhibición de contactos sinápticos establecidos (Múnera *et al.*, 2012). En los animales lesionados reversiblemente estos cambios también se revierten, así como se revierte el efecto de la lesión.

Posteriormente hemos descrito cambios morfológicos en las células piramidales de la corteza motora asociados a la lesión del nervio facial. En tal sentido, hemos demostrado que las células piramidales corticales sufren una retracción dendrítica tanto en sus árboles apicales como basales. Sin embargo, la retracción de la arborización dendrítica basal es temprana y persistente (ya que comienza desde una semana luego de la lesión y dura, al menos, por cinco semanas). Mientras que el acortamiento de las dendritas apical es tardía y transitoria (ya que sólo se ha observado a las tres semanas post-lesión). Más aún, las espinas dendríticas (que son los sitios específicos de contacto sináptico con otra neurona) también se ven afectadas: disminuyen su número desde los primeros días luego de la lesión (Urrego *et al.*, 2015).

Hemos encontrado, entonces, que los cambios electrofisiológicos (funcionales) se corresponden con cambios a nivel estructural. O, en otras palabras: las neuronas corticales FUNCIONAN diferente, porque SON diferentes en sus propiedades estructurales. Pero ¿por qué cambiarían (funcional y estructuralmente), las neuronas corticales que proyectan sobre las motoneuronas lesionadas?, ¿Por qué habría que esperar cambios “río arriba” de la lesión?. Una subpoblación en la corteza motora envía proyecciones monosinápticas directas al núcleo del nervio facial (Grinevich *et al.*, 2005), de modo que, cuando las motoneuronas lesionadas retraen su árbol dendrítico, las células piramidales de la corteza motora de proyección directa pierden, al menos en parte, sus dianas sinápticas.

Por otro lado, debido a que la lesión periférica provoca una parálisis facial, hay un desbalance en el procesamiento y transformación de información táctil en la corteza cerebral.

Dado que las motoneuronas son las principales dianas de las neuronas de la corteza motora primaria y que en esta corteza la información sensorial es procesada para generar comandos motores, es probable que la axotomía motoneuronal provoque modificaciones trans-sinápticas en la corteza motora cerebral. El desequilibrio de las entradas sensoriales por la inmovilización de las vibrisas y la pérdida de dianas sinápticas sobre las motoneuronas faciales podrían explicar las modificaciones diferenciales en la retracción de los árboles dendríticos basales y apicales. La retracción inicial de las ramificaciones apicales de las neuronas de la corteza motora primaria podría estar relacionada con una disminución de las entradas sensoriales procedentes de la corteza somatosensorial, cuyas neuronas de proyección córtico-cortical se ha demostrado que sufren

modificaciones estructurales y funcionales con tratamientos que deterioran la entrada sensorial (Urrego *et al.*, 2015).

Por otra parte, la recuperación parcial de las ramificaciones dendríticas apicales podría deberse al fortalecimiento de conexiones horizontales de columnas corticales vecinas que se distribuyen mayoritariamente en las capas más superficiales de la corteza y se reorganizan durante las modificaciones en los mapas corticales debidas a lesiones periféricas (Mountcastle, 1997).

Es de destacar que los cambios hallados a nivel cortical tras la lesión del nervio facial son más persistentes y conspicuos en animales lesionados irreversiblemente, donde no hay posibilidad de recuperación funcional, que en aquellos donde un tiempo después la recuperación funcional es evidente.

Pero hay otras modificaciones a nivel cortical...

Además de evaluar cambios electrofisiológicos y morfológicos en la corteza motora tras la lesión del nervio facial, hemos buscado cambios a nivel de expresión de marcadores neuronales. Para esto extrajimos el cerebro de animales lesionados y los procesamos para estudios de inmunohistoquímica. Realizamos técnicas de inmunotinción para detectar, por un lado, núcleos neuronales (*Neuronal Nuclei*, NeuN); y por otra parte utilizamos anticuerpos marcadores de crecimiento axónico presináptico (*Growth Associated Protein 43*, GAP 43).

Estos estudios (que fueron realizados por nuestro grupo en asociación con el Centro de Estudios Cerebrales de la Universidad del Valle), han revelado que hay una disminución del marcaje de núcleos neuronales en la corteza motora tras la lesión del nervio facial. En un principio se podría plantear que la pérdida del marcaje de núcleos neuronales en la corteza se debe a una muerte neuronal.

Sin embargo, hemos encontrado que en aquellos animales que tienen la posibilidad de recuperar la función motora un tiempo después de la lesión (animales con lesión reversible), el marcaje para NeuN también se recupera. Esto significa que la pérdida de marcaje de núcleos neuronales no se debe a la muerte neuronal en la corteza motora sino probablemente a cambios funcionales o metabólicos en las células piramidales de la corteza motora primaria que provocan una alteración de la antigenicidad (de manera transitoria) para NeuN (Unal-Cevik *et al.*, 2004).

Para el caso del marcador de crecimiento axonal GAP43 hemos hallado que hay un aumento en el marcaje para esta proteína en las neuronas de la corteza motora luego de la lesión del nervio facial. Esto, sin embargo, sólo ocurre en los cerebros de los animales con lesión reversible. Más aún, el aumento es transitorio y sólo se observa entre los 14 y los 21 días posteriores a la lesión. Es decir, cuando el animal está comenzando a mover nuevamente las vibrisas (que denota que está comenzando el proceso de reinervación del nervio periférico hacia las células musculares que rodean el folículo

piloso), el animal también tiene una respuesta neuronal de crecimiento axonal en la corteza motora cerebral. Probablemente lo que cabe preguntarse es: ¿será éste un modo de tratar de “encontrar” (por parte de las neuronas corticales) las dianas sinápticas perdidas en el proceso de retracción del árbol dendrítico de las motoneuronas lesionadas sobre las cuales proyectan sus axones? De hecho, existen evidencias en otros modelos que demuestran que así sucede (Deller y Frotscher, 1997).

¿Qué sucede con la glía?

La lesión del nervio facial en roedores, además de inducir cambios en las propiedades electrofisiológicas, moleculares y estructurales de los circuitos neurales involucrados, también provoca cambios en las células gliales que circunda las neuronas piramidales de la corteza motora primaria.

Hace casi 20 años, Laskawi *et al.* (1997) fueron los primeros investigadores en describir cambios en las células de la glía en la corteza cerebral luego de lesiones del nervio facial. En este trabajo pionero, se describe una activación astrogliar inmediata y transitoria en la corteza (y otras áreas cerebrales) luego de la lesión del nervio facial. A pesar de la importancia del hallazgo, hasta el año 2015 no ha habido ningún otro trabajo de este grupo (o de algún otro) que volviera a mencionar modificaciones en las células gliales corticales en función de lesiones de nervio periférico.

Nuestros experimentos utilizando anticuerpos que detectan proteínas específicas del citoesqueleto astrocitario (*Glial fibrillary acidic protein*, GFAP) nos han permitido evaluar la evolución de los cambios en estas células gliales en respuesta a lesiones del nervio facial. En este sentido hemos encontrado que hay un aumento generalizado de la inmunoreactividad para GFAP que es evidente, sobre todo, en las primeras dos semanas tras la lesión del nervio facial (en tal sentido, ampliamos lo previamente descrito por Laskawi y colaboradores, quienes sólo evaluaron activación astrocitaria cuatro días después de la lesión del nervio facial). Inmediatamente tras la lesión del nervio facial los astrocitos se encuentran hiperreactivos, con grandes y numerosos procesos. Y esta reactividad no sólo se circunscribe a la corteza motora: es un evento generalizado en muchas áreas del cerebro. Aparentemente, si la lesión es irreversible, los cambios en la activación astrocitaria son más duraderos (hasta 28 días post-lesión).

Pero el hallazgo más desconcertante de nuestro trabajo fue que, 35 días luego de la lesión del nervio facial, encontramos neuronas piramidales en la corteza motora marcadas para GFAP. Este marcador se considera altamente específico para astrocitos. Según la literatura, sólo en muy pocas condiciones neuronas piramidales marcan positivamente con un anticuerpo contra GFAP: específicamente se han hallado neuronas del hipocampo positivas para GFAP de pacientes con Enfermedad de Alzheimer o Síndrome de Down (Fischer y Van Leeuwen, 2003; Hol *et al.*, 2003).

Pero, ¿por qué las células piramidales de la corteza motora comienzan a ser positivas para GFAP 35 días después de la lesión del nervio facial? ¿Será que, además de los cambios ya descritos, existen cambios a nivel del citoesqueleto de estas células? Evidentemente se podría esperar que, dado que hemos encontrado cambios morfológicos, deberían existir cambios en el citoesqueleto de estas células que subyacen a las modificaciones estructurales descritas (retracción de árbol dendrítico, procesos de crecimiento axonal). Sin embargo no entendemos, aún, por qué las células neuronales comienzan a expresar proteínas del citoesqueleto glial y qué significado pudiera esto tener respecto del funcionamiento neuronal, la recuperación tras la lesión, etc. Y a pesar de que existe alguna evidencia de que bajo ciertas condiciones las neuronas piramidales pueden expresar GFAP -por ejemplo, en neuronas del hipocampo de pacientes con enfermedad de Alzheimer (Hol *et al.*, 2003)- todavía hace falta mucho por recorrer en este sentido.

Pero no fueron los astrocitos las únicas células gliales que evaluamos en la corteza motora cerebral tras la lesión del nervio facial. Hace unos pocos años, la posibilidad de trabajar con unos ratones transgénicos del Departamento de Neurogenética del *Max Planck Institute for Experimental Medicine* (Göttingen, Alemania), nos permitió describir, por primera vez, cambios en la microglía asociados a lesiones del nervio facial. Estos ratones tienen la cualidad de expresar proteína verde fluorescente (GFP, *green fluorescent protein*) en sus células microgliales. De modo que la detección, cuantificación y evaluación morfológica es relativamente fácil en estas células fluorescentes. Las lesiones del nervio facial en estos ratones transgénicos nos ha permitido describir un aumento significativo en el número de células microgliales en la corteza motora primaria luego de la lesión (Urrego *et al.*, 2015). Más aún, las células microgliales no sólo aumentan en número, sino que muestran un fenotipo de activación muy temprano (de tres a siete días post-lesión) y transitorio. Esta activación microglial, que hemos corroborado en nuestro laboratorio en experimentos utilizando el anticuerpo anti Iba 1 (*Ionized calcium-binding adapter molecule 1*, exclusiva de células microgliales y macrófagos), es más conspicua en los cerebros de los animales con lesión irreversible.

Dado que los astrocitos y las células microgliales están en constante interacción con las neuronas participando activamente en el procesamiento de información en una sinapsis, aportando factores tróficos, proveyendo a las neuronas de los medios iónicos extracelulares idóneos para su funcionamiento, entre muchos otros eventos (Clarke y Barres, 2013), la pregunta que vale la pena realizarse es: ¿ las modificaciones encontradas a nivel neuronal se deben en parte, a la activación glial circundante?, ¿es la activación de la glía la que “modela” los cambios morfológicos en las células piramidales (y los cambios morfológicos neuronales los que luego provocan sus cambios fisiológicos)?, ¿es la activación de la glía circundante uno de los elementos

indispensables en la reorganización cortical posterior a la lesión?. La pregunta es válida en el sentido de que los cambios hallados en la glía (tanto en astrocitos como en microglía) son las modificaciones más tempranas que ocurren en la corteza cerebral tras la lesión del nervio facial (tan temprano como tres días posteriores a la lesión). Y si la hipótesis es que, probablemente, algunas de las secuelas permanentes en pacientes con lesiones del nervio facial se deban a incorrectas reorganizaciones del sistema sensitivo-motor a nivel cortical, la glía podría constituirse como un posible blanco terapéutico para el manejo de las posibles secuelas.

Cambia, todo cambia (y mucho), cuando nos lesionamos un nervio

El modelo de lesión de nervio facial en roedores nos permite conocer, analizar, evaluar y demostrar experimentalmente qué cambios ocurren en el cerebro de un mamífero cuando hay una lesión a un nervio periférico. Las similitudes (estructurales, funcionales) entre el cerebro de un roedor y el nuestro, nos permiten tener una idea clara de lo que probablemente sucede en nuestra corteza cerebral (y otras áreas del cerebro) cuando sufrimos lesiones en los nervios periféricos. Seguramente más de un lector de este artículo ha tenido que lidiar con la lesión de un nervio periférico (por corte, por ejemplo). Y saben perfectamente que éstas se acompañan de alteraciones en la sensibilidad, motoras o ambas (según sea el caso). Saben, además, que estas modificaciones a veces se revierten (dependiendo de la severidad y sitio del daño). Sin embargo, lo que nos es difícil de imaginar es que en nuestro cerebro se provoquen cambios tan contundentes, a nivel neuronal y glial, cuando hay lesión en la periferia. Tanto a nivel neuronal como glial, las células de nuestro cerebro cambian de estructura, de modo de comunicarse, de expresar proteínas. Las células neuronales de la corteza se “remodelan” probablemente ayudadas por la activación de las células gliales. Y esta interacción neurona-glía podría ser la clave en la reorganización cerebral tras la lesión que terminará por determinar si hay o no una correcta recuperación funcional.

AGRADECIMIENTOS

Los resultados experimentales en los que se basa este artículo de reflexión se obtuvieron gracias a la financiación de COLCIENCIAS (no. 1101-452-21092), la División de Investigaciones de la Sede Bogotá de la Universidad Nacional de Colombia (DIB no. 7480) y la Fundación para la Promoción de la Investigación y la Tecnología (FPIT-606, no. 3380).

REFERENCIAS

Berg RW, Kleinfeld D. Rhythmic whisking by rat: retraction as well protraction of the vibrissae is under active muscular control. *J Neurophysiol.* 2003;89(1):104-117. Doi:10.1152/jn.00600.2002

- Brännström T, Kellerth JO. Recovery of synapses in axotomized adult cat spinal motoneurons after reinnervation into muscle. *Exp Brain Res.* 1999;125(1):19-27. Doi:10.1007/s002210050653
- Brecht M, Preilowski B, Merzenich MM. Functional architecture of the mystacial vibrissae. *Behav Brain Res.* 1997;84(1-2):81-97. Doi:10.1016/S0166-4328(97)83328-1
- Carvell GE, Simons DJ. Biometrical analyses of vibrissal tactile discrimination in the rat. *J Neurosci.* 1990;10(8):2638-2648.
- Clarke LE, Barres BA. Glia keep synapse distribution under wraps. *Cell.* 2013;154(2):267-268. Doi:10.1016/j.cell.2013.06.045
- Delgado-García JM. Neural plasticity and regeneration: myths and expectations. In: Herdegen T, Delgado-García JM, editors. *Brain damage and repair: From molecular research to clinical therapy.* Dordrecht: Kluwer Academic Publisher; 2004. p. 259-274. Doi:10.1007/1-4020-2541-6_17
- Deller T, Frotscher M. Lesion-induced plasticity of central neurons: sprouting of single fibres in the rat hippocampus after unilateral entorhinal cortex lesion. *Prog Neurobiol.* 1997;53(6):687-727.
- Dörfel J. The innervation of the mystacial region of the white mouse. A topographical study. *J Anat.* 1985;142:173-84.
- Dyck PJ, Thomas PK. *Peripheral Neuropathy.* Fourth Edition. London: Elsevier; 2005.
- Fischer DF, Van Leeuwen FW. Neuronal expression of GFAP in patients with Alzheimer pathology and identification of novel GFAP splice forms. *Mol Psychiatry.* 2003;8(9):786-796. Doi:10.1038/sj.mp.4001379
- Gustafsson B. Changes in motoneurone electrical properties following axotomy. *J Physiol.* 1979;293:197-215. Doi:10.1113/jphysiol.1979.sp012885
- Grinevich V, Brecht M, Osten P. Monosynaptic pathway from rat vibrissa motor cortex to facial motor neurons revealed by lentivirus-based axonal tracing. *J Neurosci.* 2005;25(36):8250-8258. Doi:10.1523/JNEUROSCI.2235-05.2005
- Haas CA, Donath C, Kreutzberg GW. Differential expression of immediate early genes after transection of the facial nerve. *Neurosci.* 1993;53:91-99. Doi:10.1016/0306-4522(93)90287-P
- Hattox AM, Priest CA, Keller A. Functional circuitry involved in the regulation of whisker movements. *J Comp Neurol.* 2002;442:266-276. Doi:10.1002/cne.10089
- Hol EM1, Roelofs RF, Moraal E, Sonnemans MA, Sluijs JA, Proper EA, et al. Neuronal expression of GFAP in patients with Alzheimer pathology and identification of novel GFAP splice forms. *Mol Psychiatry.* 2003;8(9):786-796.
- Kassa RM, Bentivoglio M, Mariotti R. Changes in the expression of P2X1 and P2X2 purinergic receptors in facial motoneurons after nerve lesions in rodents and

- correlation with motoneuron degeneration. *Neurobiol Dis.* 2007;25:121-33. Doi:10.1016/j.nbd.2006.08.020
- Kobayashi NR, Bedard AM, Hincke MT, Tetzlaff W. Increased expression of BDNF and trkB mRNA in rat facial motoneurons after axotomy. *Eur J Neurosci.* 1996;8:1018-1029. Doi:10.1111/j.1460-9568.1996.tb01588.x
- Izraeli R, Porter LL. Vibrissal motor cortex in the rat: Connections with the barrel field. *Exp Brain Res.* 1995;104:41-54. Doi:10.1007/BF00229854
- Laiwand R, Werman R, Yarom Y. Electrophysiology of degenerating neurones in the vagal motor nucleus of the guinea-pig following axotomy. *J Physiol.* 1988;404:749-766. Doi:10.1113/jphysiol.1988.sp017317
- Laskawi R, Rohlmann A, Landgrebe M, Wolff JR. Rapid astroglial reactions in the motor cortex of adult rats following peripheral facial nerve lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1997;254:81-85. Doi:10.1007/BF01526185
- Mattsson P, Delfani K, Janson AM, Svensson M. Motor neuronal and glial apoptosis in the adult facial nucleus after intracranial nerve transection. *J Neurosurg.* 2006;104:411-418. Doi:10.3171/jns.2006.104.3.411
- Mentis GZ, Díaz E, Moran LB, Navarrete R. Early alterations in the electrophysiological properties of rat spinal motoneurons following neonatal axotomy. *J Physiol.* 2007;582:1141-1161. Doi:10.1113/jphysiol.2007.133488
- Mountcastle VB. The columnar organization of the neocortex. *Brain.* 1997;120(Pt4):701-722.
- Moran LB, Graeber MB. The facial nerve axotomy model. *Brain Res Brain Res Rev.* 2004;44:154-178. Doi:10.1016/j.brainresrev.2003.11.004
- Moreno C1, Vivas O, Lamprea NP, Lamprea MR, Múnera A, Troncoso J. Vibrissal paralysis unveils a preference for textural rather than positional novelty in the one-trial object recognition task in rats. *Behav Brain Res.* 2010;211(2):229-235. Doi:10.1016/j.bbr.2010.03.044
- Múnera A, Cuestas DM, Troncoso J. Peripheral facial nerve lesions induce changes in the firing properties of primary motor cortex layer 5 pyramidal cells. *Neuroscience.* 2012;223:140-151. Doi:10.1016/j.neuroscience.2012.07.063
- Peyghambari F, Valojerdi MR, Tiraihi T. A morphometric study on the early stages of dendrite changes in the axotomized motoneuron of the spinal cord in newborn rats. *Neurol Res.* 2005;27:586-590. Doi:10.1179/016164105X48743
- Rice FL, Mance A, Munger BL. A comparative light microscopic analysis of the sensory innervation of the mystacial pad: Innervation of vibrissal follicle-sinus complexes. *J Comp Neurol.* 1986;252:154-74. Doi:10.1002/cne.902520203
- Schmitt AB, Breuer S, Liman J, Buss A, Schlangen C, Pech K, *et al.* Identification of regeneration-associated genes after central and peripheral nerve injury in the adult rat. *BMC Neurosci.* 2003;4:8-20. Doi:10.1186/1471-2202-4-8
- Unal-Cevik I, Kiliç M, Gürsoy-Ozdemir Y, Gurer G, Dalkara T. Loss of NeuN immunoreactivity after cerebral ischemia does not indicate neuronal cell loss: a cautionary note. *Brain Res.* 2004;1015(1-2):169-74.
- Urrego D, Múnera A, Troncoso J. Peripheral facial nerve lesion induced long-term dendritic retraction in pyramidal cortico-facial neurons. *Biomedica.* 2011;31(4):560-569. Doi:10.7705/biomedica.v31i4.440
- Urrego D, Troncoso J, Múnera A. Layer 5 Pyramidal Neurons' Dendritic Remodeling and Increased Microglial Density in Primary Motor Cortex in a Murine Model of Facial Paralysis. *BioMed Res Inter.* 2015;2015:1-11. Doi:10.1155/2015/482023
- Wiese S, Beck M, Karch C, Sendtner M. Signalling mechanisms for survival of lesioned motoneurons. *Acta Neurochir Suppl.* 2004;89:21-35. Doi:10.1007/978-3-7091-0603-7_4
- Wineski LE. Facial morphology and vibrissal movement in the golden hamster. *J Morphol.* 1985;183(issue):199-217. Doi:10.1002/jmor.1051830208
- Yan Q, Matheson C, Lopez OT, Miller JA. The biological responses of axotomized adult motoneurons to brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci.* 1994;14(9):5281-5291.

