

A FONDO

¿Es posible reparar el cerebro?

Isabel Fariñas¹

¹ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Spain.

Departamento de Biología Celular, Biología Funcional y Antropología Física, Universidad de Valencia, Burjassot, Spain.

Instituto de Biotecnología y Biomedicina (BioTecMed), Universidad de Valencia, Burjassot, Spain.

Isabel.Farinas@uv.es

Resumen

El cerebro humano, con su intrincada red de 86.000 millones de neuronas y trillones de contactos sinápticos entre ellas, es el órgano más complejo de nuestro cuerpo. Este sofisticado órgano es la base de nuestra identidad, coordina funciones vitales, nos permite razonar y nos da la capacidad de adaptarnos a un mundo en constante cambio. Sin embargo, también es sorprendentemente vulnerable a daños. Lesiones traumáticas, enfermedades neurodegenerativas y el envejecimiento pueden afectar su funcionamiento, causando pérdidas de memoria, déficits motores y cambios en nuestra personalidad. Durante décadas, se consideró que las neuronas del cerebro adulto no podían regenerarse y que cualquier daño era permanente. Descubrimientos recientes han demostrado que el cerebro posee una notable capacidad de adaptación y reorganización a lo largo de la vida, pero está en discusión qué posibilidades hay para su reparación cuando impacta una enfermedad neurodegenerativa que causa la muerte de innumerables neuronas. Este artículo explora los avances científicos que pueden acercarnos a terapias regenerativas en el sistema nervioso, como son la reprogramación celular y la neurogénesis adulta. Las posibilidades son aún remotas, pero las ideas de futuro inspiran algunos de los trabajos en la investigación fundamental actual.

Desarrollo del cerebro y plasticidad neural

Los miles de millones de neuronas que forman el sistema nervioso central de los humanos tienen su origen en un pequeño tubo, compuesto por apenas unos miles de células, ubicado en la región dorsal del embrión en desarrollo. Estas células, denominadas neuroepiteliales, constituyen la pared del tubo y actúan como células progenitoras, dando lugar tanto a las neuronas, como a las células gliales que cumplen funciones de soporte (astrocitos y oligodendrocitos). Resulta asombroso que de este diminuto tubo surja todo el sistema nervioso, al punto de que, durante algunas etapas de la gestación, pueden generarse hasta 250.000

nuevas neuronas por minuto. Aunque todavía no se comprende completamente qué factores regulan esta impresionante capacidad proliferativa de las células progenitoras para la generación de neuronas, proceso conocido como neurogénesis, este fenómeno ha sido clave para la extraordinaria expansión del cerebro a lo largo de la evolución, que culmina en el nuestro. Una vez generadas, las neuronas no vuelven a dividirse, lo que lleva a los neurobiólogos a describir poéticamente su formación como un “nacimiento” (Lemke *et al.*, 2009).

Cabe destacar que casi todas las neuronas con las que vivimos a lo largo de nuestra vida se producen durante el desarrollo fetal, ya que las células progenitoras desaparecen, en general, al final de la etapa prenatal. Parece sorprendente que el órgano que nos permite reconocer nuestro entorno y adaptarnos a él se construya casi enteramente en ausencia de estímulos del exterior. Pero nuestra capacidad de adaptación depende realmente de un fenómeno que llamamos **plasticidad neural**, que tiene lugar después del nacimiento en respuesta a los estímulos (von Bernhardi *et al.*, 2017). Esta plasticidad se fundamenta en cambios en la extensión de las dendritas y axones de las neuronas y en las conexiones sinápticas entre ellas, así como en cambios moleculares que aún no comprendemos del todo. Estos cambios permiten que circuitos más utilizados se refuercen mientras que aquellos menos usados se debiliten, configurando la singularidad del conexionado de cada individuo en función de sus experiencias. La plasticidad neural es esencial para el aprendizaje y la memoria a la vez que nos hace únicos. El cerebro es más plástico durante la infancia y la juventud, cuando las experiencias tienen un impacto profundo y duradero en su organización. Sin embargo, los estudios en neurociencia de las últimas décadas han demostrado que la plasticidad neural no desaparece con la edad. Aunque se reduce, persiste en la edad adulta y puede ser estimulada por el aprendizaje, el ejercicio físico o la rehabilitación cognitiva.

La plasticidad celular: ¿nuevas neuronas en un cerebro maduro?

Durante décadas se consideró que las neuronas del cerebro adulto no podían regenerarse. Esto significaba que, a lo largo de la vida, no habría una ganancia neta de neuronas, sino únicamente pérdidas, las cuales aumentarían con la edad o se acelerarían por traumatismos y enfermedades neurodegenerativas asociadas al envejecimiento. Se consideraba que las vías nerviosas establecidas eran inmutables y que cualquier daño era permanente. Así, el mismo Santiago Ramón y Cajal expresaba en su obra “Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso” que “*Los circuitos nerviosos son algo fijo, cerrado e inmutable. Todo puede morir, pero nada puede regenerarse...*” (Ramón y Cajal, 1913). Sin embargo, uno de los descubrimientos más sorprendentes de la neurociencia de la segunda mitad del siglo XX ha sido el de la **neurogénesis adulta**, el proceso mediante el cual se generan nuevas neuronas en los cerebros de los vertebrados adultos. Aunque podría pensarse que Cajal, que nunca se equivocó en ninguna de sus interpretaciones sobre el sistema nervioso como refrendaron

los estudios funcionales posteriores, no consideró esta posibilidad, lo cierto es que la frase anteriormente citada continuaba con “...Será tarea de la ciencia del futuro cambiar, si es posible, este duro decreto” (Ramón y Cajal, 1913).

Este fenómeno, que desafió el dogma establecido durante décadas, se ha convertido en un área de intensa investigación por su potencial terapéutico y por la información que puede aportar a nuestra comprensión sobre la formación de algunos tipos de memoria y fenómenos plásticos en nuestro cerebro. El proceso consiste en la formación de nuevas neuronas funcionales a partir de células madre neurales (CMN) que permanecen, desde el desarrollo embrionario, en regiones específicas del cerebro adulto y que actúan como células progenitoras. Aunque inicialmente se documentó en animales, como roedores y aves, se ha demostrado que la neurogénesis adulta también ocurre en humanos (Moreno-Jiménez *et al.*, 2021).

En los roedores adultos, donde la neurogénesis adulta está más estudiada, la producción de neuronas se concentra en dos regiones específicas del cerebro: la zona subgranular del giro dentado del hipocampo, en la que se producen nuevas neuronas que se integran en el propio giro dentado y participan en la formación de recuerdos a corto plazo y en el aprendizaje espacial, y la zona subventricular, localizada en la pared que recubre los ventrículos laterales, donde se producen neuronas que migran al bulbo olfatorio y participan en el procesamiento de olores (Bond *et al.*, 2015; Chaker *et al.*, 2024). Aunque en mamíferos se ve reducida a estas dos áreas concretas principalmente, en peces, reptiles y aves, la neurogénesis adulta está más extendida, sugiriendo que el proceso de adición de nuevas neuronas en cerebros adultos se ha ido restringiendo a lo largo de la escala evolutiva (Kempermann, 2015). En humanos se reconocen las mismas dos zonas neurogénicas que en otros mamíferos, aunque está en discusión durante cuántas décadas tendría lugar la producción de nuevas neuronas (Moreno-Jiménez *et al.*, 2021). Esta última incertidumbre, junto con el hecho de que la localización de estos nichos productores de nuevas neuronas es muy restringida, sugiere que las CMN presentes en los nichos neurogénicos puedan no ser suficientes para regenerar neuronas perdidas en procesos neurodegenerativos.

La crisis global de las enfermedades neurodegenerativas y la terapia celular

Las enfermedades neurodegenerativas representan uno de los mayores desafíos de salud pública del siglo XXI. Estas afecciones, como el Alzheimer o el Parkinson, se caracterizan por la pérdida progresiva de neuronas y sus conexiones, lo que conduce a un deterioro irreversible de las funciones cognitivas, motoras y emocionales (Wilson *et al.*, 2023). El Alzheimer, la forma más común de demencia, afecta a más de 55 millones de personas en todo el mundo. Esta enfermedad destruye lentamente las neuronas del hipocampo, responsables de la memoria y el aprendizaje, y eventualmente se propaga a otras áreas del cerebro, causando confusión, cambios de personalidad y pérdida de independencia.

La acumulación de agregados proteicos (placas de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares de tau) son características patológicas del Alzheimer. Estas proteínas anómalas interrumpen la comunicación entre las neuronas y activan procesos inflamatorios que aceleran su muerte.

La enfermedad de Parkinson (PD, por sus siglas en inglés), la afección neurodegenerativa motora más común, afecta a 10 millones de personas en todo el mundo, con una prevalencia también en aumento, debido al envejecimiento de la población en los países desarrollados. Aunque existen casos hereditarios asociados a mutaciones genéticas específicas, la mayoría de los casos son de origen desconocido, posiblemente influenciado por factores genéticos y ambientales. Los síntomas principales incluyen temblores en reposo, lentitud de movimientos (bradicinesia), rigidez muscular e inestabilidad postural, todo resultado de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra del cerebro, que inervan los núcleos motores del estriado. Estos síntomas aparecen tras décadas de pérdida gradual de estas neuronas, cuando ya se ha reducido en más del 50 % su número y en más del 70 % los niveles de dopamina (DA) que estas neuronas producen y liberan en el estriado. El tratamiento con L-DOPA, un precursor de la DA que cruza la barrera hematoencefálica, mejora temporalmente los síntomas al aumentar los niveles de DA en las neuronas supervivientes. En casos avanzados o cuando la respuesta a L-DOPA disminuye, se utiliza la estimulación cerebral profunda mediante electrodos implantados en el núcleo subtalámico, que restablecen en parte la función motora al crear un “bypass” en los circuitos afectados. Sin embargo, no existe una cura definitiva y la enfermedad progresa (Obeso *et al.*, 2017).

Estas enfermedades no solo afectan la calidad de vida de los pacientes, sino que también imponen una carga significativa a las familias y los sistemas de salud. Dada la magnitud de este problema, es urgente desarrollar terapias que no solo mitiguen los síntomas, sino que también aborden las causas subyacentes de estas enfermedades. La forma ideal de abordar estas patologías, todas caracterizadas por acumulaciones anómalas de proteínas y pérdida progresiva de neuronas, sería identificar las causas que las originan y proteger a las neuronas vulnerables. Sin embargo, actualmente el diagnóstico suele realizarse en fases avanzadas, cuando ya se ha perdido un número muy significativo de neuronas. Se están dedicando muchos esfuerzos a identificar indicios tempranos que permitan detectar la enfermedad en etapas iniciales (Tolosa *et al.*, 2019). Esta búsqueda se centra en el ámbito de los biomarcadores de patología en sangre y en la mejora de las técnicas de imagen no invasiva que permitan analizar con más detalle el conexionado cerebral. Una detección precoz permitiría actuar con estrategias de neuroprotección. En ausencia de avances decisivos en este ámbito, la restitución neuronal mediante trasplantes de células emerge como una estrategia alternativa para recuperar función a partir del aporte de nuevas neuronas.

El trasplante celular en la PD ha demostrado ser seguro y factible. Los primeros ensayos, realizados hace más de 30 años en diversos países, involu-

craron a unos 400 pacientes y consistieron en implantar neuronas dopaminérgicas obtenidas de fetos de 6 a 10 semanas de gestación en el estriado (Lindvall, 2015). Aunque las neuronas trasplantadas sobrevivían y liberaban DA, mitigando los síntomas motores, el proceso requería entre 4 y 6 fetos por paciente, lo que generaba importantes limitaciones éticas y prácticas. Este escenario impulsó la búsqueda de fuentes celulares alternativas, especialmente con el auge de la investigación en células madre o células troncales (SCs, del inglés *Stem Cells*).

Medicina regenerativa basada en el uso de células madre pluripotenciales

La biología del desarrollo intenta comprender cómo se construye un organismo completo a partir de un cigoto, célula totipotente que, en mamíferos, da lugar a todas las células del organismo adulto y de los tejidos extraembrionarios de conexión con la madre (Gilbert, 2010). La segmentación del cigoto para dar más células va acompañada de una pérdida progresiva de potencial de cada una de ellas. Cuando el embrión tiene 128 células es cuando se implanta en la pared uterina y, en ese momento ya se observa una especialización de las células. Unas, más externas, ya solo pueden dar lugar a tejidos extraembrionarios y serán las responsables de la implantación. Las otras, una docena de células de localización más interna, forman la masa celular interna y serán las responsables de generar todas las células del organismo. Estas células, denominadas células madre embrionarias (ES, de *Embryonic Stem Cell*), son, por tanto, consideradas pluripotenciales. El desarrollo de métodos para cultivar células ES de embriones preimplantacionales humanos (hES) en 1998 marcó un gran avance (Thompson *et al.*, 1998). Estas células pueden expandirse indefinidamente en condiciones que preservan su pluripotencialidad y la comunidad científica ha establecido protocolos de cultivo que nos permiten inducir de manera controlada la diferenciación de estas células en tipos celulares concretos, como puedan ser neuronas dopaminérgicas (Kriks y Studer, 2009). Esto abrió la posibilidad de obtener neuronas dopaminérgicas sin limitación de número para trasplantes en PD, salvando los problemas inherentes al uso de neuronas dopaminérgicas fetales ya ensayado.

A pesar del enorme potencial para la medicina regenerativa, las células hES presentaban el problema del crecimiento ilimitado si no se diferenciaban completamente en la placa de cultivo, algo esperable ya que ningún proceso en biología es 100 % eficaz. Esto podía conllevar la generación de tumores y, por ello, aún no se han extendido las terapias basadas en el uso de estas células. Por otro lado, existía, como en cualquier trasplante, la preocupación del rechazo de células que, por no ser del propio paciente (trasplante heterólogo), podían ser inmunológicamente incompatibles. Al tener en cuenta esta consideración, los investigadores del ámbito consideraron que existía la posibilidad de generar células pluripotenciales idénticas a las del paciente que recibiría el trasplante, mediante lo que se denominó clonación terapéutica. Esta estrategia se fundamentaba en las metodologías de clonación. La clonación reproductiva, como la utilizada para generar

la famosa oveja Dolly (Campbell *et al.*, 1996), consiste en transferir el núcleo de una célula somática (una epitelial de glándula mamaria, en el caso de Dolly) a un óvulo al que se le ha extirpado el núcleo. El citoplasma del óvulo “reprograma” el núcleo de la célula adulta para convertirlo en totipotente y, por tanto, es capaz de dar lugar a un organismo completo genéticamente idéntico a aquel del que se obtuvo el núcleo. La clonación reproductiva en humanos está prohibida en todos los países del mundo. Pero algunos se plantearon la posibilidad de aplicar la técnica de transferencia de núcleo somático en óvulos a fin de generar un embrión hasta la fase de 128 células del cual obtener células ES que serían idénticas al individuo que habría donado las células somáticas (generalmente fibroblastos dérmicos, obtenidos de manera sencilla en cirugías ambulatorias).

Las dos primeras publicaciones describiendo la obtención de células ES pluripotenciales de embriones generados de esta manera aparecieron en la revista *Science* (Hwang *et al.*, 2004; Hwang *et al.*, 2005) y fueron retractadas un año más tarde por fraude. Esto constituyó un duro golpe a la medicina regenerativa basada en células ES. Y entonces se publicaron dos trabajos que yo considero de los más espectaculares en la biología del desarrollo, por parte del investigador Shinya Yamanaka (Takahashi y Yamanaka, 2006; Takahashi *et al.*, 2007), que lo cambiaron todo.

Reprogramación celular: ¿el futuro de la reparación cerebral?

Los estudios de Yamanaka demostraron que cualquier célula diferenciada, como un fibroblasto de la piel, podía reprogramarse al estado pluripotencial mediante la introducción de tan solo cuatro genes específicos (Sox2, Oct4, Klf4 y c-myc), el llamado desde entonces cóctel de Yamanaka. Esto significaba que para “reprogramar” el núcleo de una célula somática de cualquier individuo al estado pluripotencial bastaba con una sencilla manipulación, factible en cualquier laboratorio de biología molecular, consistente en introducir estos cuatro genes. Este hallazgo revolucionario, que dio lugar a las denominadas células iPS (células madre pluripotentes inducidas), abrió la puerta a una medicina regenerativa personalizada, y era merecedor del Premio Nobel en 2012, tan solo 5 años más tarde.

Tanto las hES como las iPS pueden diferenciarse en neuronas DA en la placa de cultivo, pero su uso clínico enfrenta desafíos importantes, como el riesgo de proliferación descontrolada de células indiferenciadas antes mencionado, que podría derivar en la formación de tumores. Por ello, no se han aprobado ensayos clínicos con células pluripotentes para la PD u otras enfermedades. Mientras se llega a ese punto, estas células han captado el interés de la industria farmacéutica, que busca utilizarlas como modelos personalizados de enfermedad a partir de conseguir fibroblastos dérmicos de pacientes con una enfermedad, inducción de pluripotencia y diferenciación de las células IPs personalizadas al tipo celular deseado en el que ensayar medicamentos.

Los experimentos de Yamanaka han tenido una enorme trascendencia en cómo comprendemos el desarrollo humano. Siempre habíamos considerado

que el potencial de las células se iba restringiendo a lo largo del desarrollo, de la totipotencia del cigoto, a la pluripotencia de la masa celular interna, a la multipotencia de otros tipos celulares y a la especialización terminal de las células diferenciadas de nuestros tejidos adultos. La clonación indicaba que el proceso podía ser reversible y los experimentos de Yamanaka indicaban que, además, la reversibilidad era fácilmente controlable (Yagi *et al.*, 2024). Todo un hito.

En este nuevo contexto, en el cual es posible reprogramar, de manera sencilla, una célula especializada en una célula pluripotencial, parecía razonable pensar que seríamos capaces de reprogramar una célula desde un estado diferenciado a otro estado diferenciado distinto, lo que denominamos reprogramación directa o transdiferenciación (Yagi *et al.*, 2024). La primera demostración de reprogramación directa a neuronas en cultivo se llevó a cabo con adipocitos de la grasa (Yang *et al.*, 2013). La posibilidad de reprogramación directa o transdiferenciación mediante la introducción de genes específicos ha llevado a explorar la posibilidad de reprogramar astrocitos, presentes en abundancia en el cerebro y resistentes a los procesos neurodegenerativos, hacia un estado neurogénico capaz de producir las neuronas necesarias para reemplazar a las que se pierden, en cualquier área cerebral (Barker *et al.*, 2018). Este proceso eliminaría la necesidad de pasar por un estado pluripotencial, reduciendo los riesgos asociados, como la formación de tumores. Si bien esta idea aún está en desarrollo, ya es factible en ratones, y su potencial a futuro para abordar enfermedades neurodegenerativas difusas, como la PD en etapas avanzadas, es notable (Wei y Shetty, 2021). La reprogramación celular *in situ* evita el trasplante, ya que las células reprogramadas se generan directamente en el cerebro, eliminando la necesidad de cirugías invasivas. Reduce el riesgo de rechazo, dado que las células reprogramadas provienen del propio paciente, evitando reacciones inmunológicas adversas. Y, además, ofrece especificidad si se averigua cómo controlar la producción de tipos específicos de neuronas.

En definitiva, aunque los retos son considerables, el progreso en terapias celulares y neuroprotectoras, junto con avances en biotecnología y reprogramación celular, está trazando el camino hacia nuevas estrategias para tratar enfermedades neurodegenerativas. La combinación de enfoques regenerativos y protectores podría revolucionar el tratamiento de estas patologías, siempre que se logre su detección precoz y un mejor entendimiento de sus mecanismos subyacentes. Eso sí, todavía hace falta mucha investigación y ninguna de estas intervenciones está a la vuelta de la esquina. Las nuevas tecnologías nos permiten, eso sí, soñar.

Conclusión

La idea de reparar el cerebro ha pasado de ser un sueño lejano a un objetivo alcanzable gracias a avances como la plasticidad neural, la neurogénesis adulta y la reprogramación celular. La medicina regenerativa, que incluye enfoques como la neurogénesis inducida y la reprogramación celular, se ha convertido

en una esperanza para tratar enfermedades neurodegenerativas. A diferencia de las terapias tradicionales, que se centran en aliviar los síntomas, estas tecnologías buscan restaurar las funciones cerebrales mediante la regeneración de neuronas y la reparación de circuitos dañados. Aunque la medicina regenerativa ofrece un gran potencial, también plantea desafíos técnicos, científicos y éticos. Desde un punto de vista técnico, garantizar que las nuevas neuronas se integren correctamente en los circuitos existentes sin causar disfunciones es un reto importante. Además, la proliferación incontrolada de células reprogramadas podría aumentar el riesgo de tumores. Aunque todavía enfrentamos desafíos científicos y éticos significativos, cada descubrimiento nos acerca más a un futuro en el que enfermedades neurodegenerativas, lesiones cerebrales y el envejecimiento puedan ser tratados de manera efectiva. Este avance no solo transformará la medicina, sino que también redefinirá lo que significa ser humano.

Referencias

- Barker, R. A., Götz, M. y Parmar, M. 2018. New approaches for brain repair-from rescue to reprogramming. *Nature*, 557(7705):329-334.
- Bond, A. M., Ming, G. L. y Song, H. 2015. Adult mammalian neural stem cells and neurogenesis: five decades later. *Cell Stem Cell*, 17(4):385-95.
- Campbell, K. H., McWhir, J., Ritchie, W. A. y Wilmut, I. 1996. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature*, 380(6569):64-66.
- Chaker, Z., Makarouni, E. y Doetsch, F. 2024. The organism as the niche: Physiological states crack the code of adult neural stem cell heterogeneity. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 40(1):381-406.
- Gilbert, S. F. 2010. *Developmental Biology*. Sinauer Associates, Sunderland, 9ª edición.
- Hwang, W., Roh, S., Lee, B., Kang, S., Kwon, D. *et al.* 2005. Patient-specific embryonic stem cells derived from human SCNT blastocysts. *Science*, 308:1777-1783. RETRACTADO
- Hwang, W., Ryu, Y., Park, J., Park, E., Lee, E. *et al.* 2004. Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell Line derived from a cloned blastocyst. *Science*, 303:1669-1674. RETRACTADO
- Kempermann, G. 2015. Adult neurogenesis: An evolutionary perspective. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 18;8(2):a018986.
- Kriks, S. y Studer, L. 2009. Protocols for generating ES cell-derived dopamine neurons. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 651:101-111.
- Lemke, G. 2009. *Developmental Neurobiology*. Academic Press; 1ª edición.
- Lindvall, O. 2015. Treatment of Parkinson's disease using cell transplantation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 370(1680):20140370.

- Moreno-Jiménez, E. P., Terreros-Roncal, J., Flor-García, M., Rábano, A. y Llorens-Martín, M. 2021. Evidences for adult hippocampal neurogenesis in humans. *Journal of Neuroscience*, 41(12):2541-2553.
- Obeso, J. A., Stamelou, M., Goetz, C. G., Poewe, W., Lang, A. E. *et al.* 2017. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th anniversary of the shaking palsy. *Movement Disorders*, 32(9):1264-1310.
- Ramón y Cajal, S. 1913. Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso. Tomo I, Degeneración y regeneración de los nervios. Madrid: Imprenta de Hijos de Nicolás Moya.
- Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K. y Yamanaka, S. 2007. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 131(5):861-872.
- Takahashi, K. y Yamanaka, S. 2006. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126(4):663-676.
- Thomson, J. A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S. S., Waknitz, M.A., Swiergiel, J. J., Marshall, V.S. y Jones, J. M. 1998. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 282(5391):1145-1147.
- Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S. W. y Poewe, W. 2021. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 20(5):385-397.
- von Bernhardt, R., Bernhardt, L. E. y Eugén, J. 2017. What is neural plasticity? *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1015:1-15.
- Wei, Z. D. y Shetty, A. K. 2021. Treating Parkinson's disease by astrocyte reprogramming: Progress and challenges. *Science Advances*, 7(26):eabg3198.
- Wilson, D. M. 3rd, Cookson, M. R., Van Den Bosch, L., Zetterberg, H., Holtzman, D. M. y Dewachter, I. 2023. Hallmarks of neurodegenerative diseases. *Cell*, 186(4):693-714.
- Yagi, M., Horng, J. E. y Hochedlinger, K. 2024. Manipulating cell fate through reprogramming: approaches and applications. *Development*, 151(19):dev203090.
- Yang, Y., Jiao, J., Gao, R., Yao, H., Sun, X. F., Gao, S. 2013. Direct conversion of adipocyte progenitors into functional neurons. *Cellular Reprogramming*, 15(6):484-489.