

07 DE OCTUBRE DE 05

Las células nerviosas poseen una forma de plasticidad previamente desconocida

Unos investigadores han descubierto una nueva forma de plasticidad sináptica, cambios en las células nerviosas del cerebro que son la base del aprendizaje y de la memoria. El fenómeno, dicen los científicos, puede ayudar a regular cómo una sola neurona integra y procesa estímulos múltiples.

Los investigadores, conducidos por los investigadores del HHMI Lily Jan y Yuh Nung Jan, de la universidad de California en San Francisco, publicaron sus resultados en el 7 de octubre de 2005 de la revista *Cell*. Los coautores del trabajo incluyen a los colegas de Jan en UCSF y a Robert B. Darnell, investigador del HHMI en la Universidad Rockefeller.

Los científicos han sabido por mucho tiempo que la potenciación a largo plazo (PLP) puede consolidar las conexiones entre las neuronas, lo que hace que una célula nerviosa responda más fácilmente a una señal proveniente de una célula vecina. Esta mayor sensibilidad puede persistir por varias horas.

"Fue totalmente sorprendente para nosotros, pero es realmente intrigante que pudiera haber controles en ese nivel."

- Lily Y. Jan

La PLP se estudia mejor en las sinapsis excitatorias, donde una molécula de neurotransmisor lanzada por una célula tiende a desencadenar un impulso eléctrico en la célula receptora. Lily Jan compara el fenómeno con el famoso experimento de Pavlov en el cual el tocar una campana mientras se alimenta a un perro hace que el perro asocie los dos estímulos. La PLP, dice, "le recuerda eso. Si se tienen dos entradas excitatorias distintas y suceden al mismo tiempo, pueden causar un cambio que dura mucho tiempo".

Pero no todas las señales que las neuronas envían son excitatorias. Algunos neurotransmisores actúan como señales inhibitorias, que reducen la probabilidad de generar impulsos eléctricos en la célula receptora. Las señales inhibitorias vienen en dos tipos, explicó Jan, rápidas y lentas. La inhibición rápida ocurre a través de un mecanismo muy similar al de la excitación rápida de una célula nerviosa, que involucra la activación de receptores de transmisores que son canales iónicos, y ocurre en esencialmente la misma escala de tiempo -diez milisegundos-. Algunos receptores inhibitorios de neurotransmisores, sin embargo, ejercen sus efectos mediante una vía de señalización más complicada, y por lo tanto lleva más tiempo la acción -algo como cientos de milisegundos-.

Trabajos sobre la inhibición rápida realizados por otros laboratorios, dijo Jan, han demostrado que los estímulos que causan la PLP de la excitación rápida podrían inducir la depresión a largo plazo de la inhibición rápida -un efecto opuesto a la potenciación a largo plazo que hace que la sinapsis sea menos capaz de responder a las señales entrantes-. Pero todavía no había ninguna evidencia que indicara si la inhibición lenta podría estar afectada por una actividad neuronal similar.

Jan dijo que la curiosidad de los investigadores surgió debido a trabajos anteriores que mostraron que dos moléculas involucradas en la inhibición sináptica lenta, conocida como receptores $GABA_B$ y canales GIRK, se podían encontrar en partes de la neurona conocida como espinas. Estas protuberancias minúsculas con forma de hongo revisten a la dendrita -porción de una célula nerviosa que recibe señales de neurotransmisores- y son el hogar de las sinapsis excitatorias de la célula. Las sinapsis inhibitorias, por otra parte, residen en el cuerpo principal de la dendrita -el eje-, así que fue una sorpresa encontrar receptores $GABA_B$ y canales GIRK allí. Jan dice que toda la maquinaria para la plasticidad sináptica también está en la espina. “Y por lo tanto el interrogante era”, dijo Jan, “qué le sucedería a la inhibición lenta que está ocurriendo justo en la espina”.

Para averiguarlo, los científicos estudiaron las señales eléctricas en neuronas del hipocampo, región del cerebro involucrada en la memoria. Dado que la PLP requiere de la señalización de múltiples sinapsis, los investigadores simularon una señal de una neurona vecina al despolarizar la célula, reduciendo de tal modo su carga. Luego, dieron un estímulo eléctrico al mismo tiempo que ocurría la despolarización y midieron la corriente resultante con un electrodo de vidrio que fue aplicado directamente a la célula -y encontraron que la inhibición lenta experimentaba, en efecto, PLP-.

Los investigadores pasaron a explorar la vía que controla esta respuesta. Encontraron que al bloquear el receptor responsable de la potenciación a largo plazo de la excitación, el receptor NMDA, también podían evitar la PLP de la inhibición. De forma similar, el calcio y una enzima conocida como quinasa II calcio/calmodulina (CaMKII, por sus siglas en inglés), esencial para la PLP de sinapsis excitatorias, también eran necesarios para la PLP inhibitoria. De hecho, encontraron que al activar la CaMKII, podían

inducir directamente la PLP inhibitoria. Gracias a esta evidencia, pudieron concluir que la PLP de inhibición lenta ocurre a través de la misma vía que la PLP de sinapsis excitatorias.

Una vez que supieron que la misma vía podía generar la PLP de sinapsis excitatorias e inhibitorias, los científicos se preguntaron si esta plasticidad podía estar controlada por una proteína reguladora “maestra”. Pensaron que un buen candidato era una proteína encontrada en el cerebro llamada Nova-2.

Nova, blanco de ataque autoinmune en un trastorno neurológico poco común conocido como ataxia mioclónica opsoclónica paraneoplástica, es el foco de estudio en el laboratorio de Bob Darnell. Cuando Jan se enteró hace años durante una conferencia de Darnell en UCSF que receptores $GABA_B$, canales GIRK y otras moléculas que se pensaba estaban involucradas en la plasticidad sináptica estaban bajo el control de Nova-2, los laboratorios comenzaron a colaborar.

Darnell encontró recientemente que Nova-2 controla una red coordinada de proteínas sinápticas, y un tercio de éstas son moléculas involucradas en la transmisión sináptica inhibitoria -así que era razonable pensar que puede ser que desempeñe una función en la PLP inhibitoria que ha sido descubierta recientemente. Utilizando ratones diseñados por el laboratorio de Darnell para que carezcan de Nova-2, Jan y sus colegas encontraron que la proteína es requerida, en efecto, para la PLP de inhibición lenta. Sin embargo, no es necesaria para la PLP de excitación. “Fue totalmente sorprendente para nosotros, pero es realmente intrigante que pudiera haber controles en ese nivel”, dijo Jan.

Jan y sus colegas están realizando experimentos adicionales para comprender el cómo y el por qué de este nuevo fenómeno. Están investigando los detalles más finos de la forma en la que las moléculas involucradas en la inhibición lenta podrían ser alteradas durante la potenciación. “Lo otro que es divertido considerar”, dice Jan, “¿es por qué hacemos esto? ¿Por qué potenciamos la inhibición lenta al mismo tiempo que potenciamos la excitación rápida?”

En este momento, los científicos sólo pueden especular, pero tienen algunas ideas. Volviendo al experimento de Pavlov, Jan señala que para que el perro asocie una campana con el alimento, los dos estímulos deben producirse al mismo tiempo. “Pero cuándo decimos que suceden al mismo tiempo, ¿qué queremos decir realmente? ¿Suceden dentro del mismo milisegundo? ¿Dentro del mismo segundo? No es dentro del mismo milisegundo; la neurona no puede ser tan precisa”.

Por lo tanto, dice que una función posible de la PLP de inhibición lenta es acortar el largo del tiempo que lleva percibir que dos señales excitatorias vienen “al mismo tiempo”. Dado que la inhibición lenta contrarresta el impulso generado por las señales excitatorias, las señales que llegan después de unos cien milisegundos estarán en “desventaja” y ya no serán consideradas

sincronizadas con la señal original, explica.