

09 DE MARZO DE 2001

## Científicos descubren interruptor que aumenta la memoria

Unos científicos han diseñado genéticamente ratones que tienen una memoria aumentada, que persiste hasta que los investigadores la desactivan al remover una droga que controla un gen que codifica para una enzima clave que gobierna la memoria. Con la memoria aumentada, los ratones funcionan mejor en pruebas de memoria y luego vuelven a la normalidad cuando se quita la droga.

Los investigadores que desarrollaron el modelo en ratón dicen que el logro ayuda a comprender el delicado equilibrio molecular por el cual se logra el almacenaje de la memoria. Aunque aún falta mucho para lograr el desarrollo de drogas que mejoren la memoria, los investigadores creen que el trabajo abre nuevos caminos para comprender la base molecular de la memoria.

---

"A pesar de que es bastante incierto en este momento, estos resultados podrían generar un blanco de ataque útil para drogas diseñadas con el fin de aumentar la memoria en las personas con pérdida de memoria relacionada con la edad, aunque no para aquellas con una pérdida seria de memoria causada por la enfermedad de Alzheimer. Tales drogas podrían resultar ser las 'aspirinas' de la memoria - en el sentido de que pueden aumentar la memoria en forma modesta."

— **Eric R. Kandel**

---

El investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), Eric R. Kandel y sus colegas publicaron sus experimentos en el número del 9 de marzo de 2001, de la revista *Cell*. Los coautores principales del trabajo son Gaël Malleret e Isabelle Mansuy, quien antes se hallaba en el laboratorio de Kandel, en la Universidad de Columbia. Mansuy ahora se encuentra en el

Instituto Federal Suizo de Tecnología, en Zürich.

Los científicos crearon a los ratones insertando un gen que, cuando es activado por el antibiótico doxiciclina, produce un inhibidor de la enzima calcineurina. En la región principal del almacenaje de memoria del cerebro, el hipocampo, la calcineurina contrarresta los efectos de otra enzima, la PKA, señalizando las vías que gobiernan un proceso llamado potenciación a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés). La LTP mejora las conexiones entre las neuronas y es una de las vías neuronales principales por las cuales se produce el almacenamiento de la memoria en el cerebro. PKA es una quinasa que agrega un fosfato a las enzimas, y la calcineurina es una fosfatasa que remueve un fosfato de las mismas.

El desarrollo del ratón fue incitado por un estudio anterior realizado en los laboratorios del HHMI, en la Universidad de Columbia, por los coautores de *Cell*, Danny G. Winder e Isabelle Mansuy, dijo Kandel. "En ese estudio, sobreexpresamos calcineurina en ratones, usando el mismo sistema por el cual los genes se pueden activar y desactivar", dijo Kandel. "Y vimos que tal sobreexpresión inhibía un componente de la LTP e interfería con el almacenaje de la memoria. Razonamos que la inhibición de la acción de la calcineurina aumentaría la LTP y el almacenaje de la memoria".

Después de desarrollar los ratones, los científicos primero realizaron estudios bioquímicos en secciones del hipocampo y estudios electrofisiológicos en ratones intactos, los que confirmaron que la doxiciclina aumentaba la LTP. Los estudios en los animales intactos fueron realizados por los coautores Tim V. P. Bliss y Matthew W. Jones, del Instituto Nacional para Investigación Médica, en Londres. "Los estudios en animales intactos permitieron registrar durante varios días los efectos de la inhibición de la calcineurina, y nos convencieron de que realmente estábamos observando un aumento en la LTP, incluso en el animal intacto", dijo Kandel.

Luego, los investigadores midieron la memoria de los animales en pruebas de comportamiento. Los investigadores encontraron que los animales inhibidos con calcineurina podían recordar mejor cuando los objetos familiares eran movidos a lugares nuevos o substituidos por objetos nuevos. Los ratones inhibidos con calcineurina fueron comparados con ratones normales y con ratones a los que se les había quitado la doxiciclina.

"Un punto importante en este experimento es que desarrollamos exámenes que mostraban que podíamos invertir el aumento de la memoria al desactivar al gen inhibitorio", dijo Kandel. "Uno se preocupa de que en tales experimentos la memoria de los animales mejore o empeore debido a que se ha interferido, de alguna manera, con alguna función normal durante el desarrollo. Pero encontramos que ese no era el caso; y también realizamos experimentos que demostraron que los animales pueden ver, oler y moverse perfectamente bien, y que están bien motivados. Así que en realidad estamos viendo un efecto sobre el aprendizaje en el hipocampo".

En otros estudios, los científicos demostraron que los animales inhibidos con calcineurina exhibían una memoria espacial aumentada-podían recordar

mejor la ubicación de una plataforma en una pileta de agua turbia-. Y los científicos realizaron exámenes que demostraron que la memoria operativa-memoria de circunstancias pasadas inmediatas-no era afectada por la inhibición. En esas pruebas, los animales tenían que encontrar el alimento en un laberinto de brazos radiales, una tarea que mejora gracias al recuerdo inmediato de los brazos del laberinto ya explorados.

Según Kandel, los estudios en ratón revelaron la importancia del equilibrio entre activación e inhibición, en el almacenaje de la memoria. "Uno tiende a considerar al almacenaje de la memoria como un proceso que sólo se dirige positivamente, involucrando un mecanismo que permite que se almacenen los recuerdos", dijo. "Pero nuestro trabajo anterior sobre organismos más inferiores había revelado restricciones inhibitorias en el almacenaje de la memoria, y en el presente trabajo, demostramos la primera evidencia para un umbral inhibitorio en un cerebro mamífero. Esto confirma algo que, en realidad, tiene sentido común-sólo se desea almacenar en la memoria cosas importantes, así que se necesitan restricciones inhibitorias que se deben superar".

Kandel acentuó que estudios adicionales probablemente revelarán otros mecanismos de equilibrio. También acentuó que las aplicaciones prácticas, en forma de drogas que aumenten la memoria siguen siendo posibles, pero aún son poco claras.

"A pesar de que es bastante incierto en este momento, estos resultados podrían generar un blanco de ataque útil para drogas diseñadas con el fin de aumentar la memoria en las personas con pérdida de memoria relacionada con la edad, aunque no para aquellas con una pérdida seria de memoria causada por la enfermedad de Alzheimer", dijo. "Tales drogas podrían resultar ser las 'aspirinas' de la memoria-en el sentido de que pueden aumentar la memoria en forma modesta", dijo. Kandel advirtió que cualquier droga para mejorar la memoria, que tenga como blanco de ataque a la calcineurina, tendría que ser absolutamente específica, ya que la calcineurina cumple una serie de funciones importantes en el cuerpo, especialmente en el sistema inmune.