

19 DE DICIEMBRE DE 2002

## Una nueva ventana para espiar cómo las experiencias reorganizan el cerebro

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han desarrollado sofisticadas técnicas de microscopía que les permiten observar cómo se reorganizan los patrones de conexiones nerviosas en los cerebros de ratones vivos, a medida que éstos aprenden a adaptarse a nuevas experiencias.

Sus estudios demuestran que la reorganización de patrones de conexiones nerviosas del cerebro involucra la formación y eliminación de sinapsis, que son las conexiones entre las neuronas. La técnica ofrece una nueva manera de examinar cómo el aprendizaje puede estimular cambios en la organización de las conexiones nerviosas del cerebro.

---

"Este descubrimiento fue muy inesperado, porque el conocimiento tradicional del desarrollo neuronal indica que una vez que los animales maduran, se detiene la formación de sinapsis."

— Karel Svoboda

---

El estudiante postdoctoral Josh Trachtenberg, el estudiante graduado Brian Chen y Karel Svoboda, investigador del Instituto Médico Howard Hughes, en el Laboratorio de Cold Spring Harbor, publicaron sus resultados en el número 19/26 de diciembre de 2002, de la revista *Nature*.

Según Svoboda, los investigadores habían demostrado previamente que el cerebro adulto tiene la capacidad de reorganizarse en respuesta a una nueva experiencia. Sin embargo, no está claro cómo puede ocurrir esta reorganización. Svoboda y sus colegas deseaban ver si el aprendizaje podía inducir una reestructuración del circuito nervioso del cerebro, que no se pudiera detectar con técnicas convencionales.

Para estudiar esos tipos de cambios en un animal vivo, Svoboda y sus colegas comenzaron utilizando ratones transgénicos que fueron diseñados para producir una proteína fluorescente verde dentro de las neuronas, en una porción del cerebro que procesa las entradas sensoriales táctiles de los bigotes. Para observar con alta resolución los cambios en estas neuronas, los

científicos construyeron un microscopio de barrido con láser de 2 fotones. Este microscopio utiliza un láser infrarrojo para excitar la proteína fluorescente verde en las neuronas ubicadas en la profundidad del cerebro, a través de una ventanilla de vidrio minúscula instalada en una porción del cráneo de ratón.

Dado que teníamos esta excelente herramienta para mirar el cerebro con una resolución sin precedentes, no sabíamos qué esperar y comenzamos sin nociones preconcebidas de lo que podíamos ver en estos animales, dijo Svoboda. Nuestras primeras observaciones a gran escala de la estructura de las neuronas, sus axones y dendritas, revelaron que eran notablemente estables durante un mes. Las dendritas y los axones son estructuras altamente ramificadas, correspondiendo las dendritas a la entrada de las neuronas y los axones a la salida.

Sin embargo, cuando incrementamos el aumento, encontramos que día a día aparecían y desaparecían algunas espinas de las dendritas, dijo Svoboda. Estas espinas originan pequeñas ramificaciones en la superficie de las dendritas y forman los extremos de recepción de las sinapsis, que son los sitios de unión entre las neuronas y el lugar donde se liberan los neurotransmisores.

Este descubrimiento fue muy inesperado, porque lo que tradicionalmente se ha pensado en referencia al desarrollo neuronal es que una vez que los animales maduran, se detiene la formación de sinapsis, lo que se indica por la presencia de una densidad estable de sinapsis, dijo Svoboda. Sin embargo, la falla en esta forma de ver el fenómeno ha sido que una densidad estable sólo indica un índice equilibrado de nacimiento y muerte de sinapsis. No implica la ausencia de la formación de nuevas sinapsis, sino que a menudo se interpretó de esa manera.

En sus experimentos, Svoboda y sus colegas observaron que cerca del veinte por ciento de las espinas desaparecían de un día al otro, lo cual se compensaba con la formación de nuevas espinas.

A pesar de que nos sorprendió el índice de recambio de algunas espinas, también nos sorprendió la increíble estabilidad de otras, dijo Svoboda. Las espinas parecían estar divididas en distintas clases. Y a pesar de que algunas se recambiaban rápidamente, otras espinas, comúnmente las más grandes, persistían por meses.

Para comprobar si las espinas nuevas formaban realmente sinapsis, los investigadores utilizaron microscopía electrónica para analizar secciones de cerebro de las mismas regiones que habían estudiado en animales vivos. Esos estudios revelaron que las espinas que se proyectaban habían formado, de hecho, sinapsis.

Los investigadores también exploraron si las experiencias sensoriales podían afectar el recambio de espinas. En este grupo de experimentos, cortaron los bigotes de los ratones, forzándolos a experimentar su ambiente con un subconjunto de bigotes. Esta manipulación expande la representación de los

bigotes intactos a expensas de los bigotes cortados. Hubo un efecto dramático en el recambio de espinas.

Encontramos que, en estos animales, había un aumento pronunciado en el índice de nacimiento y muerte de estas sinapsis, según lo evidenciado por el recambio de las espinas, dijo Svoboda. Este descubrimiento indica que hay una reorganización importante del circuito sináptico, con formación de nuevas sinapsis y eliminación de otras sinapsis, dijo.

En un artículo paralelo publicado en *Nature*, los investigadores conducidos por Wen-Biao Gan, de la Facultad de Medicina de Nueva York, no encontraron casi ningún recambio de espinas en una región de la corteza visual que estudiaron en ratones. Aunque los resultados de los experimentos parecerían ser contradictorios, Svoboda dijo que esa no es necesariamente la conclusión correcta. Svoboda dijo que la corteza visual en animales adultos podría exhibir mucho menos recambio de espinas que la región sensorial táctil estudiada por su grupo. Además, dijo, si los animales de los experimentos de Gan y sus colegas se encontraban en un ambiente visualmente empobrecido, esto podría haber hecho que la plasticidad sináptica dependiente de la experiencia no fuera tan evidente.

Svoboda dijo que los resultados de su equipo sugieren que un modelo de prueba y toma podría funcionar para impulsar la plasticidad del cerebro adulto. Creemos que el alto recambio que observamos podría desempeñar una función importante en la plasticidad neuronal, debido a que las espinas que se proyectan se extienden para sondear distintos compañeros presinápticos en las neuronas vecinas, dijo Svoboda. Si una conexión dada es favorable es decir, refleja un tipo deseable de reorganización de patrones de conexiones nerviosas cerebrales entonces estas sinapsis se estabilizan y llegan a ser más permanentes. Pero la mayoría de estas sinapsis no están yendo en la dirección correcta y se retraen.

El descubrimiento de que la plasticidad estructural del cerebro adulto está limitada a las sinapsis y a las espinas podría ayudar a explicar el fenómeno de períodos críticos, dijo Svoboda. A medida que un animal madura, hay ciertos períodos críticos a comienzos del desarrollo durante los cuales la plasticidad del cerebro es altamente activa. Una vez que el animal alcanza la adultez, la plasticidad se reduce mucho.

Puede ser que en la adultez, dado que la estructura a gran escala de las neuronas no cambia, el cerebro se haya convertido en esencialmente una red enmarañada de procesos neuronales. Los axones tienen a las dendritas como vecinos para toda la vida, dijo Svoboda. Por lo tanto, cada neurona puede tener un número limitado de vecinos permanentes, y cualquier otra reorganización de patrones de conexiones nerviosas relacionada con la experiencia, se limita a los cambios en las espinas que conectan a esas neuronas.

En estudios futuros, Svoboda y sus colegas planean explorar cómo cambia el circuito cerebral a gran escala, al observar ratones diseñados de forma tal que expresen distintas proteínas fluorescentes en diversas poblaciones de

neuronas.