

29 DE ABRIL DE 07

## Ambiente enriquecido restaura la memoria de ratones con neurodegeneración



**Image Title:** Un nuevo estudio ha encontrado que el exponer ratones a un ambiente enriquecido puede restaurar el comportamiento de aprendizaje y restablecer el acceso a las memorias a largo plazo después de que ocurre una atrofia cerebral significativa y pérdida neuronal. Para exponer a los animales a un ambiente enriquecido, hasta cuatro ratones son colocados en una jaula grande como la que se muestra arriba, que contiene juguetes de distintos colores, formas y texturas, así como también ruedas para correr que permiten el ejercicio voluntario. - Li-Huei Tsai

Ratones cuyos cerebros habían perdido una gran cantidad de neuronas debido a una neurodegeneración recuperaron las memorias a largo plazo y la capacidad de aprender luego de que sus ambientes fueron enriquecidos con juguetes y otros estímulos sensoriales, según indican nuevos estudios de investigadores del Instituto Médico Howard Hughes. Los científicos pudieron lograr los mismos resultados cuando trataron a los ratones con un tipo específico de droga que fomenta el crecimiento neuronal.

Los nuevos estudios sugieren dos vías prometedoras para tratamientos que podrían aliviar deficiencias en aprendizaje y pérdida de memoria en seres humanos con la enfermedad de Alzheimer u otras enfermedades neurodegenerativas.

---

**"Esta recuperación de la memoria a largo plazo fue realmente el descubrimiento más notable. Sugiere que las memorias realmente no están borradas en trastornos tales como el Alzheimer, sino que están inaccesibles y que se pueden recuperar."**

**- Li-Huei Tsai**

---

Los resultados de los experimentos sugieren que el término “pérdida de memoria” puede ser una descripción inexacta de las clases de déficit mentales relacionados con las enfermedades neurodegenerativas. “Las memorias todavía están allí, pero no se pueden acceder debido a la degeneración neural”, dijo la autora senior Li-Huei Tsai, que es investigadora del Instituto Médico Howard Hughes en el Instituto de Tecnología de Massachusetts.

Tsai condujo al grupo de investigación que publicó sus resultados el 29 de abril de 2007, en una publicación adelantada en Internet de la revista *Nature*.

“Creo que estos resultados podrían tener una importancia particular para el tratamiento de personas que ya tienen una enfermedad neurodegenerativa avanzada”, dijo Tsai. “La mayoría de los tratamientos actuales parecen estar dirigidos a afectar las etapas tempranas de la enfermedad. Pero nuestro modelo en ratón demuestra que incluso cuando ha habido una pérdida significativa de neuronas, todavía es posible mejorar el aprendizaje y la memoria”.

Durante los últimos cinco o más años, el equipo de investigación de Tsai ha desarrollado y refinado un modelo en ratón de la enfermedad de Alzheimer. En estudios anteriores, el grupo de Tsai había demostrado que una proteína llamada p25 contribuye a la neurodegeneración. Con el paso del tiempo desarrollaron un ratón diseñado genéticamente en el cual se puede activar la expresión del gen *p25* durante estadios específicos de desarrollo. En estos animales, la evidencia de pérdida neuronal se detecta por primera vez seis semanas después de la inducción de *p25*. A esta edad, los animales exhiben

una debilitación profunda del aprendizaje y la memoria que está acompañada por la pérdida de sinapsis y una deteriorada potenciación a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés), que es un proceso involucrado en el almacenaje de memorias.

Los investigadores diseñaron ratones para poder activar el transgén *p25* a voluntad. Se ha relacionado la activación de *p25* con una variedad de enfermedades neurodegenerativas. Una vez que el transgen *p25* se activa en ratones, produce una patología neural muy similar a la de pacientes con la enfermedad de Alzheimer, dijo Tsai. Los animales presentan atrofia cerebral y pérdida de neuronas debido a la misma clase de anomalías celulares que se observan en las personas que tienen la enfermedad de Alzheimer, dijo.

Los investigadores han sabido por mucho tiempo que un ambiente rico en estímulos sensoriales puede mejorar el aprendizaje en ratones. Así que Tsai y sus colegas decidieron explorar si tal ambiente podría mejorar el aprendizaje y la memoria en sus ratones después de la pérdida de una gran cantidad de neuronas.

En sus experimentos, activaron *p25* en ratones más viejos. El cambio genético indujo atrofia cerebral y pérdida neuronal. Entonces utilizaron dos pruebas para determinar el aprendizaje y la memoria en estos ratones más viejos. En la prueba de “condicionamiento por miedo”, se hizo que los animales aprendieran a asociar un compartimiento específico con una descarga eléctrica suave. La segunda prueba requería que los animales aprendieran a encontrar una plataforma sumergida en un tanque de agua turbia.

Los investigadores colocaron algunos de los animales en una cámara grande con una variedad de estímulos: una rueda de ejercicio, juguetes coloridos con varias formas y texturas que fueron cambiados diariamente y otros ratones. Sus experimentos demostraron que los animales con neurodegeneración debida a la activación de *p25* tuvieron aumentos significativos en el aprendizaje y la memoria cuando fueron expuestos a este ambiente enriquecido. A esos animales les fue mejor en las pruebas de memoria que a los animales que permanecieron en las jaulas estándares.

Los investigadores también analizaron los efectos de un ambiente enriquecido en la memoria a largo plazo de los animales. Sabían que la prueba de condicionamiento por miedo establecía una memoria a largo plazo duradera en los ratones. Así que probaron si el enriquecimiento ambiental mejoraba la capacidad de los animales, con inducción de *p25*, de recordar ese condicionamiento semanas después del entrenamiento. Encontraron que los

animales enriquecidos presentaron una recuperación marcada de la memoria a largo plazo cuando fueron comparados con los ratones que no vivían en un ambiente rico en estímulos.

“Esta recuperación de la memoria a largo plazo fue realmente el descubrimiento más notable”, dijo Tsai. “Sugiere que las memorias realmente no están borradas en trastornos tales como el Alzheimer, sino que están inaccesibles y que se pueden recuperar”.

Cuando los investigadores estudiaron los cerebros de los animales que habían sido expuestos a estímulos adicionales, no encontraron ninguna evidencia de mayor crecimiento o formación de neuronas nuevas en comparación con los cerebros de los ratones que no habían experimentado el ambiente enriquecido. Sin embargo, encontraron evidencia anatómica y bioquímica del crecimiento de conexiones entre neuronas.

Tsai y sus colegas también intentaron entender el mecanismo biológico por el cual el enriquecimiento ambiental mejoró el aprendizaje y la memoria de los ratones. “A pesar de que los efectos del enriquecimiento ambiental en la mejora del aprendizaje se han conocido por medio siglo, nadie realmente sabe el mecanismo detrás del proceso”, dijo Tsai. “Sin embargo, también existe una cantidad de evidencia cada vez mayor que indica que la remodelación de cromatina tiene un efecto beneficioso en el aprendizaje y la memoria”, dijo.

La cromatina se encuentra en los núcleos de las células. Se compone de ADN enrollado alrededor de paquetes de proteínas histonas. La adición de pequeñas etiquetas químicas conocidas como grupos acetilos o metilos a las histonas puede alterar la forma en la que se organiza la cromatina, que luego determina qué genes se activan. De hecho, cuando Tsai y sus colegas compararon las histonas de ratones enriquecidos con las de animales no enriquecidos, encontraron que el enriquecimiento ambiental inducía la modificación de las histonas de los ratones enriquecidos.

Tsai y sus colegas analizaron si una clase de drogas que preserva la acetilación de la histona, llamada inhibidores de deacetilasa de la histona, podía afectar el aprendizaje y la memoria en los ratones en los que se había inducido *p25*. “En esos estudios, encontramos que el utilizar drogas para aumentar la acetilación de la histona produjo artificialmente un efecto muy similar al observado por el enriquecimiento ambiental”, dijo Tsai. “Esto nos hace creer que estudios adicionales de formas de manipular la remodelación de la cromatina podrían ofrecer un tratamiento para el Alzheimer y otras formas de demencia”, dijo. El grupo de Tsai ahora está investigando el

mecanismo molecular por el cual funcionan tales drogas y qué dianas de drogas específicas podrían ser las más efectivas para mejorar el aprendizaje y la memoria.