

El Residente

REVISIÓN – ENSAYO

Plasticidad sináptica de los circuitos senescentes

*C Astrid Villanueva-Castillo, * Emilio J Galván***

RESUMEN. De acuerdo con el censo de población, México experimenta un aumento en la proporción de adultos mayores, debido a la caída de la tasa global de fecundidad y un aumento en la esperanza de vida. Por sí solo, el envejecimiento no es un problema de salud; se vuelve un problema cuando se presentan patologías asociadas a la senescencia. Aunque el envejecimiento es percibido en todo el organismo, su impacto es mayor a nivel cerebral, debido a la disminución de las capacidades cognitivas. En este contexto, una de las áreas que experimenta un constante crecimiento e interés en la investigación básica, es la fisiología celular del envejecimiento. Ya que, si logramos entender los procesos celulares de este fenómeno, eventualmente estaremos en posición de desarrollar terapias que nos permitan revertirlo. En nuestro laboratorio estamos interesados en entender los cambios que experimenta la comunicación neuronal en el hipocampo, un área del cerebro asociada con los procesos de aprendizaje y memoria. El presente artículo tiene como objetivo revisar las hipótesis más importantes del proceso de envejecimiento a nivel de sistema nervioso central y las propuestas de investigación que estamos desarrollando en nuestro laboratorio.

Palabras clave: Envejecimiento, hipocampo, región CA3, interneuronas, comunicación neuronal.

ABSTRACT. According to the National Institute of Statistics and Geography, Mexico is experiencing an increase in the elderly population, as a consequence of the increase in the population's life expectancy and a decrease in fertility rates. Although aging alone does not represent a social or health problem, the emerging pathologies associated with senescence in the late period of life impacts negatively on several aspects of human wealth. Although the aging process affects the entire body equally, it is most acutely perceived in the loss of cognitive capacities. Therefore, there is growing interest in the cellular physiology of senescence, as understanding the changes underlying this phenomenon will eventually lead us to the development of novel therapies to counteract the harmful aspects of aging. In our laboratory, we are interested in understanding the changes in neuronal communication in the hippocampus, an area deeply involved in learning and memory. This review summarizes the most significant hypotheses of the processes of aging at the level of the central nervous system and the approaches we are currently using to study the senescence of the hippocampus.

Key words: Aging, hippocampus, CA3 area, interneurons, neuronal communication.

* Estudiante de Doctorado, Programa en Neurofarmacología y Terapéutica Experimental.

** Investigador titular del Departamento de Farmacobiología, CINVESTAV IPN.

Dirección para correspondencia:

Dr. Emilio J. Galván Espinosa

Departamento de Farmacobiología CINVESTAV-IPN, Sede-Sur.

Calzada de los Tenorios No. 235, Col. Granjas Coapa 14330, México D.F.

Tel. + 52(55) 5483-2852 Fax + 52(55) 5483-2863 E-mail: ejgalvan@cinvestav.mx

Recibido: 1 de Julio del 2011

Aceptado con modificaciones: 1 de Agosto del 2011.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/elresidente>

Introducción

Al igual que los países desarrollados, México experimenta un aumento sustancial en la proporción de adultos mayores, consecuencia del decaimiento de las tasas de nacimiento y el aumento en la longevidad de la población. Según los datos del Instituto Nacional de Geografía e Informática (INEGI), en la actualidad, ocho de cada cien mexicanos son adultos mayores, lo que significa que tienen 60 o más años de edad. Mientras que la población total del país crece a un ritmo de 0.87% anual, la tasa promedio anual de crecimiento de adultos es de 3.5%. De igual modo, los organismos internacionales estiman que para el año 2050 habrá más adultos mayores que niños menores de 15 años. Las tendencias demográficas muestran que en la actualidad hay más individuos envejecidos que en toda la historia de la humanidad, lo que ha generado una conciencia colectiva del gran reto que representa comprender el proceso de envejecimiento como una labor fundamental de la ciencia moderna. El proceso de envejecimiento (al cual nos referiremos en adelante como *senescencia*) no es un problema de salud como tal; sin embargo, el deterioro funcional y progresivo, así como la aparición de patologías asociadas a la vejez, afectan dramáticamente la calidad de vida del individuo senescente y representan un costo muy alto tanto para el individuo como para el sistema de salud de nuestro país.

El envejecimiento en el sistema nervioso central

Aunque la senescencia afecta por igual al organismo entero, el cambio que experimentan las funciones cerebrales son especialmente notorias. La aparición de problemas relacionados con la memoria, la velocidad de percepción y la facilidad de aprender nuevas cosas, no sólo disminuyen, sino que se acentúan con la edad. En este contexto, una de las estructuras que experimenta más cambios anatómicos y fisiológicos durante la senescencia es el hipocampo, una región profundamente relacionada con la genera-

ción y el establecimiento de diversas formas de memoria. Por ejemplo, hoy en día sabemos que el volumen físico del hipocampo disminuye a medida que los organismos envejecen, que el flujo de información sensorial proveniente de la corteza cerebral se reduce y a nivel de comunicación neuronal se presentan alteraciones en la composición de la transmisión sináptica que terminan por alterar la velocidad y flujo de la información de las redes neuronales.

Consecuencias de la alteración en la comunicación neuronal

Una de las alteraciones en la comunicación neuronal observada en diversos estudios no invasivos, es la disminución en la generación de patrones de separación en el giro dentado (una región del hipocampo involucrada en la formación de nuevas memorias) y CA3. Estudios conductuales y fisiológicos han sugerido que al recibir nueva información sensorial proveniente de las estructuras corticales, el hipocampo genera patrones de disparo neuronal llamados *patrones de separación*, que nos confiere la habilidad de distinguir eventos distintos pero con características similares, de modo que el hipocampo genera patrones de disparo distintos para cada uno de ellos. Por otra parte el hipocampo también participa en el proceso de recuperación de la información a través del fenómeno de *completamiento de patrones*, es decir, que al ser expuestos a un elemento relacionado con un evento en particular, el hipocampo es capaz de generar el mismo patrón de disparo neuronal. Diversos estudios sugieren que los patrones de separación dependen directamente de las proyecciones de la corteza entorrinal al giro dentado y el completamiento de patrones depende de las conexiones recurrentes entre las células piramidales de la región de CA3, por lo que la alteración de las vías de entrada al hipocampo podría subyacer a los déficits observados en los procesos de aprendizaje y memoria durante la senescencia.

Un ejemplo muy interesante de cómo cambia el flujo de información neuronal que se da entre la corteza entorrinal (una región asociada

con la adquisición de información sensorial del entorno) y el giro dentado es que durante la senescencia disminuyen la cantidad de conexiones corticales que arriban al giro dentado así como el número de sinapsis funcionales; sin embargo, las sobrevivientes se vuelven más fuertes. Esto ha llevado a postular que el cerebro de los individuos senescentes, tiene la capacidad de preservar el almacenamiento de la información antigua (memorias de toda la vida) a cambio de sacrificar el aprendizaje de nueva información.

Como parte de estas modificaciones en la comunicación neuronal, hay evidencia que demuestra que la proporción de receptores de neurotransmisores excitadores se altera a lo largo de la vida; por ejemplo, la proporción de receptores del neurotransmisor excitador por excelencia, glutamato, se va modificando a lo largo de la vida. Hay que recordar que el glutamato es uno de los neurotransmisores que juega un papel esencial durante el aprendizaje y la memoria. A medida que el hipocampo envejece, las neuronas modifican su proporción de receptores a glutamato, lo cual a su vez, altera la velocidad a la cual las neuronas procesan la información que reciben.

Diversas observaciones han hecho énfasis en que durante la senescencia, las neuronas pierden la capacidad de controlar la concentración interna de calcio. Este fenómeno tiene consecuencias negativas a todos los niveles fisiológicos, debido a que el calcio juega un papel fundamental en diversos procesos bioquímicos, no sólo a nivel neuronal, sino en todo el organismo. La pérdida del control del calcio interno altera la función de enzimas, señales de transducción como lo son los segundos mensajeros, altera el proceso de liberación de neurotransmisores e incluso modifica la actividad de canales iónicos. En cuanto a la comunicación neuronal, la pérdida del control del calcio intracelular altera los patrones de disparo de potenciales de acción generados por las neuronas (los cuales representan códigos de comunicación químico-eléctrica entre células nerviosas conectadas) lo que repercute en la cantidad de neurotransmisor liberado.

El aumento transitorio de calcio durante cierto tipo de actividad neuronal es un factor

crítico para la expresión de la plasticidad sináptica, un proceso mediante el cual la comunicación entre dos neuronas se fortalece. Dada la creencia de que el proceso de aprendizaje y memoria requieren del fortalecimiento de la comunicación entre neuronas del hipocampo, se considera que la plasticidad sináptica (como la potenciación a largo plazo o LTP) es el principal mecanismo celular que subyace al aprendizaje y la memoria.

Por tal razón es de esperarse que la pérdida del control del calcio intracelular y el desbalance bioquímico en el hipocampo envejecido tengan consecuencias negativas sobre los procesos de plasticidad sináptica y que estas alteraciones en la comunicación neuronal sean parcialmente responsables de la degradación de los procesos cognitivos y de memoria que ocurren durante la senescencia.

Estrategias para estudiar el envejecimiento en el laboratorio

En el laboratorio estamos interesados en estudiar los cambios en la comunicación sináptica que experimentan las neuronas del hipocampo a lo largo de la vida hasta alcanzar la senescencia. Experimentalmente, usamos diversas técnicas de registro electrofisiológico y análisis inmunohistoquímico. Este tipo de abordaje experimental nos permitirá elaborar modelos teóricos y computacionales que nos permitan integrar las alteraciones de la comunicación neuronal con los problemas de memoria y aprendizaje que suceden durante la vejez. El trabajo del laboratorio se encuentra especialmente enfocado a los cambios que experimenta la región hipocampal conocida como CA3, una región especialmente involucrada en la generación de actividad oscilatoria rítmica durante el aprendizaje y la consolidación de la memoria. El área CA3 está formada por dos grandes grupos de neuronas, la población principal o neuronas piramidales y un segundo grupo increíblemente heterogéneo y que recientemente ha sido el foco de atención de muchos neurocientíficos, que son las interneuronas o células inhibitorias. La actividad

eléctrica del área CA3 está en función de la comunicación entre las neuronas piramidales y las interneuronas. Increíblemente, se sabe muy poco de la fisiología de las células inhibitorias, de su función específica durante los procesos de memoria, y menos aún los cambios fisiológicos que experimentan a lo largo de la vida hasta alcanzar la senescencia. Por supuesto que hay evidencias indirectas que muestran que al llegar a este periodo de la vida, las interneuronas dejan de ser efectivas en su función inhibitoria y que pierden su fenotipo.

Dada la poca información que se tiene del funcionamiento celular del área CA3 durante la senescencia, es necesario caracterizar los cambios en las conexiones sinápticas, la eficacia de la transmisión, los requerimientos celulares para la inducción de plasticidad a largo plazo así como los cambios en la integración sináptica de las neuronas que forman esta región del hipocampo. El abordaje experimental de nuestro laboratorio contribuirá a largo plazo con el diseño de estrategias enfocadas en mejorar el funcionamiento de la sinapsis envejecida.

Lecturas recomendadas

1. Burke SN, Barnes CA. Neural plasticity in the ageing brain. *Nature Reviews Neuroscience* 2006; 7: 30-40.
2. Eichenbaum H. How does the brain organize memories? *Science* 1997; 277: 330-2.
3. Eichenbaum H, Otto T, Cohen NJ. The hippocampus-what does it do? *Behavioral and Neural Biology* 1992; 57: 2-36.
4. Galvan EJ, Cosgrove KE, Barrionuevo G. Multiple forms of long-term synaptic plasticity at hippocampal mossy fiber synapses on interneurons. *Neuropharmacology* 2010.
5. Park DC, Reuter-Lorenz P. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *The Annual Review of Psychology* 2009; 60: 173-96.
6. Rosenzweig ES, Barnes CA. Impact of aging on hippocampal function: plasticity, network dynamics, and cognition. *Progress in Neurobiology* 2003; 69: 143-79.