



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

“Cuál es su nombre?” - “Agustina”. “¿Apellido?” - “Agustina”. “¿Cómo se llama su marido?” - “Creo que Agustina”. “¿Su marido?” - “Ah, mi marido...” “¿Está casada?” - “Con Agustina”. “Señora Deter?” - “Sí, con Agustina Deter”. La conversación entre el psiquiatra Alois Alzheimer y su paciente, Agustina Deter, hizo historia en la medicina. Así, el 25 de Noviembre 1901 comenzó el estudio de una enfermedad hasta hoy incurable: la **demen-
cia senil de tipo Alzheimer**. Es considerada una de las mayores amenazas para las

El director del manicomio entregó los registros médicos y el cerebro de la paciente a Alzheimer, quien mientras tanto trabajaba en la Real Clínica Psiquiátrica Universitaria de Múnich. A simple vista, se notaba que tenía una masa encefálica mucho menor que la de un cerebro normal y mostraba surcos profundos (**Fig. B**). Medio año después de la muerte de Agustina Deter, Alzheimer describió sus hallazgos realizados con un microscopio sobre las muestras del cerebro. Lo hizo en Tübinga, en el marco de un congreso de psiquiatras de

Datos en la sinapsis

Los investigadores hurgan en nuestros recuerdos

envejecidas poblaciones de los países industrializados. Según estimaciones, sólo en Alemania, más de un millón de personas sufren este tipo de demencia, y en todo el mundo serían entre 12 y 15 millones.

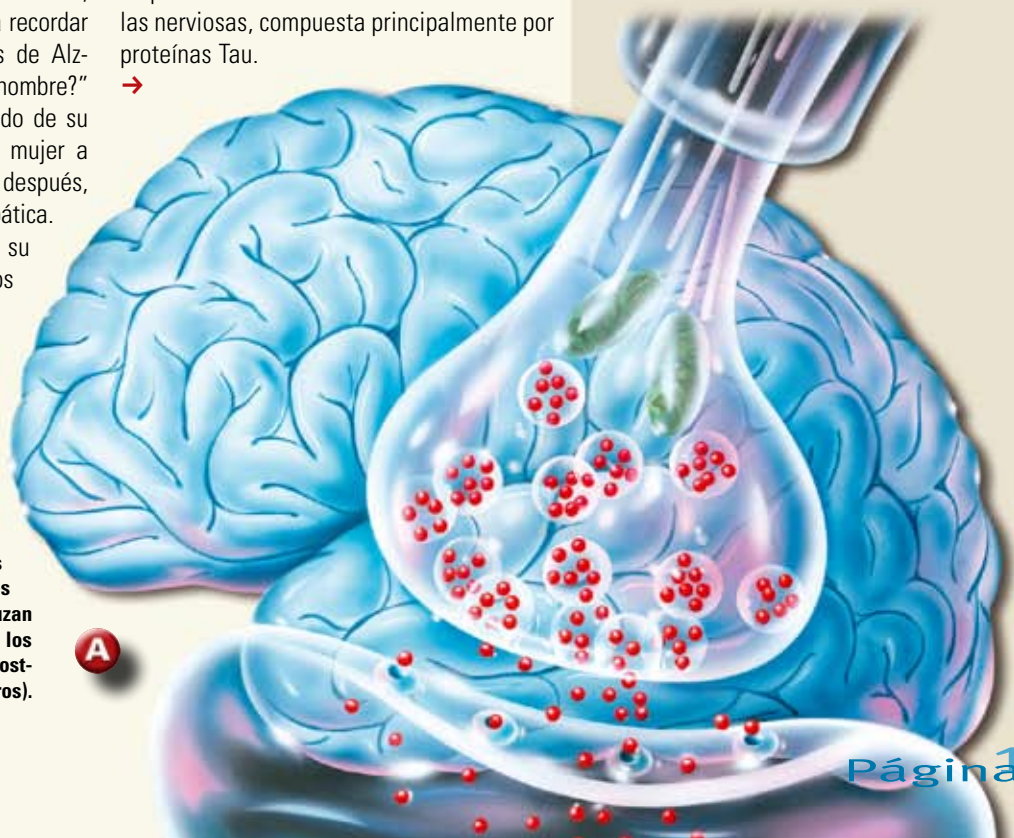
Para el joven médico Alois Alzheimer, la pérdida de memoria de la relativamente joven señora Agustina Deter (tenía 51 años al momento de ingresar en el manicomio de Fráncfurt) era un enigma. Ya en diciembre, apenas un mes más tarde, no podía recordar su nombre. Según las anotaciones de Alzheimer, a la pregunta “¿Cuál es su nombre?” ella respondió con “mayo”. El estado de su paciente empeoró rápidamente: la mujer a veces gritaba durante horas, para después, otra vez, volverse completamente apática. Apenas podía recordar detalles de su vida. En uno de los pocos momentos de cierta lucidez, Agustina Deter resumió su incapacidad en palabras sorprendentemente precisas: “Me he perdido, por así decirlo”. El 8 de abril de 1906 murió a causa de una septicemia.

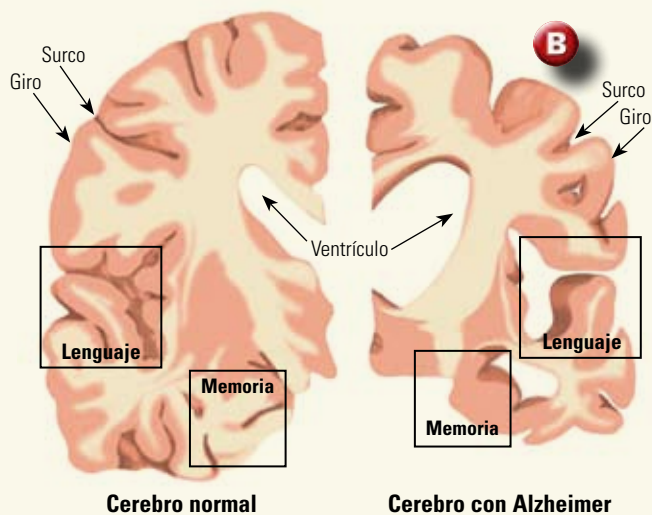
► El punto de contacto entre dos neuronas se conoce como sinapsis. Los neurotransmisores (esferas rojas) cruzan la hendidura sináptica y se unen a los receptores correspondientes del lado post-sináptico (representados como agujeros). De fondo, una vista lateral del cerebro.

Alemania del sur: “Sobre toda la corteza (cerebral) se encuentran manchas miliares y se ven cambios neurofibrilares muy extraños”.

Había descubierto las dos principales características morfológicas de la enfermedad: depósitos granulares de proteína que se forman por agregación de fragmentos de proteína corta (el péptido beta amiloide), llamados placas amiloideas, y deposiciones de proteína fibrosa en el interior de las células nerviosas, compuesta principalmente por proteínas Tau.

→





◀ **Corte transversal del cerebro de una persona sana (izquierda) y de un paciente con Alzheimer (derecha).**

expresión precisa de varios genes durante su desarrollo. En términos generales, el "diagrama de cableado" del cerebro está preestablecido. ¿Cómo puede modificarse un conjunto de conexiones tan preciso mediante actividad neuronal? ¿Cómo

→ Normalmente, éstas estabilizan las cilíndricas fibras huecas de los microtúbulos que forman el citoesqueleto, asegurando de esta forma el transporte de sustancias desde el cuerpo celular a la sinapsis (los puntos de contacto entre células nerviosas). En la enfermedad de Alzheimer, las proteínas Tau pierden su conexión con los microtúbulos y se depositan en densas cadenas proteicas que obstruyen la propagación filiforme de la célula nerviosa (axón).

UNA CUESTIÓN DE CONTACTOS

Hoy en día, los métodos más refinados de investigación revelan que en pacientes con Alzheimer se produce una pérdida masiva de las **sinapsis**. Los billones de circuitos entre neuronas que almacenan los recuerdos de toda una vida, y con eso la compleja personalidad de una persona, se pierden de forma irrecuperable. Es como borrar gradualmente el disco duro de un ordenador: en primer lugar se destruyen los datos más recientes y luego, gradualmente, los más antiguos. Mucho antes de que se pueda diagnosticar la pérdida de memoria, estos enfermos ya han sufrido una gran pérdida de sinapsis. Se inicia en las zonas del cerebro que son responsables de acopiar recuerdos. De esta forma, la capacidad de almacenar nuevos contenidos se ve gravemente comprometida.

Cómo los recuerdos pueden ser guardados en el cerebro, es algo sobre lo que los neurobiólogos han especulado durante más de cien años: las neuronas están vinculadas mediante un riguroso patrón pautado por la

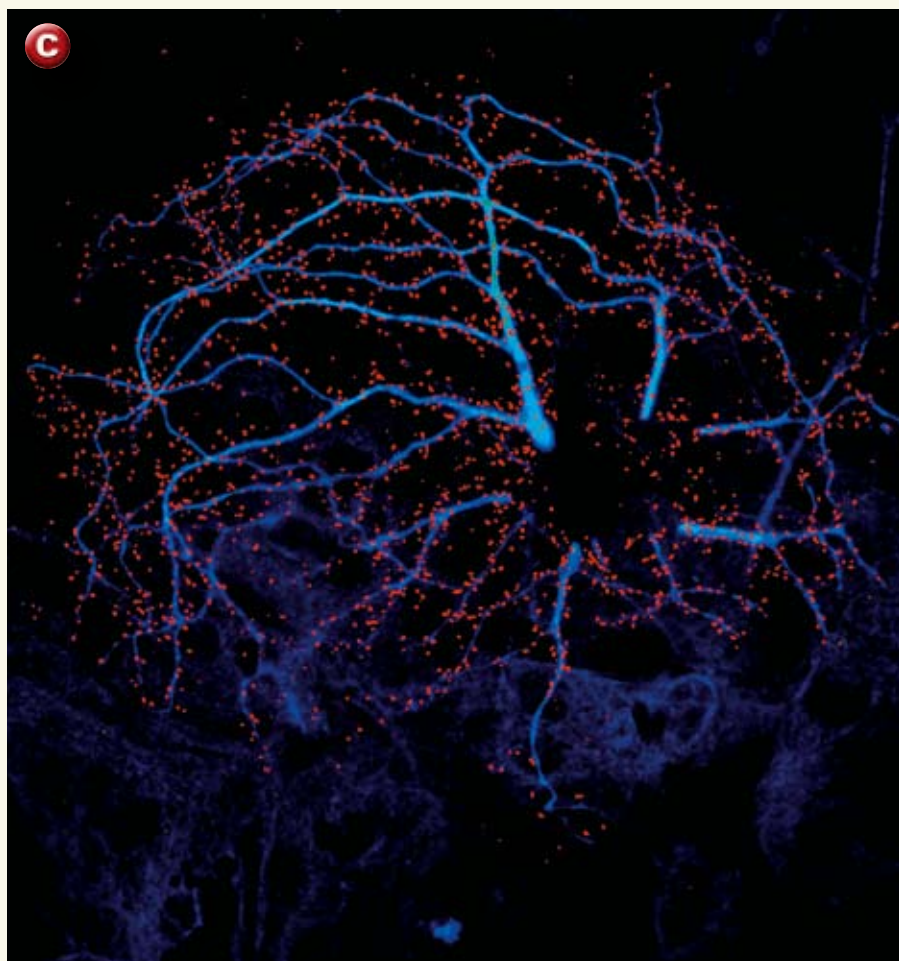
▶ **Con dos diferentes marcadores fluorescentes, los investigadores hicieron visibles las dendritas mayores (azul) y todas las sinapsis (rojo) de una única neurona del telencéfalo de un ratón.**

registro de las neuronas cambios más o menos permanentes derivados de la experiencia? El famoso neuroanatomista español Ramón y Cajal fue uno de los primeros que, a finales del siglo XIX, ya reconoció que los cambios relacionados con el almacenamiento de información en el cerebro, muy probablemente tienen lugar en las uniones entre neuronas, las sinapsis.

¿Qué son exactamente las sinapsis? Cuando en la década de 1950 los científicos por primera vez observaron el cerebro humano con un microscopio electrónico, encontraron que las neuronas generalmente están separadas por un estrecho intersticio de unos 20 nanó-

metros (un nanómetro es la millonésima parte de un milímetro), llamado hendidura sináptica. Las regiones de la membrana de ambas células que allí se topan (la membrana pre- y la postsináptica, junto con el intersticio, forman la sinapsis (Fig. A). El cerebro de un humano adulto posee mil billones de sinapsis, que interconectan aproximadamente un billón de neuronas. Las finas ramificaciones de una neurona se llaman dendritas (del griego "árbol"), y pueden formar sinapsis con otras dendritas. Los axones pueden hacerlo con otros axones e, incluso, con el cuerpo celular de otra neurona. Sin embargo, la conexión sináptica más frecuente es entre axones y dendritas (Fig. C).

Pero para la transmisión de una señal surge un problema: con el fin de comunicarse con sus células vecinas, las neuronas producen señales eléctricas, llamadas **potenciales de acción**. Éstos viajan a lo largo de todo el axón y, a su término, llegan a la hendidura sináptica. La terminal presináptica ahora está excitada, y el **potencial de membrana** es momentáneamente más positivo que en reposo (esto se denomina **despolarización**). Pero ¿en qué dirección debe continuar esta onda de excitación? ¿Cómo puede servir de señal para la célula siguiente si es retenida por una diminuta pero real brecha? Esto equivale a estar viajando en un auto y



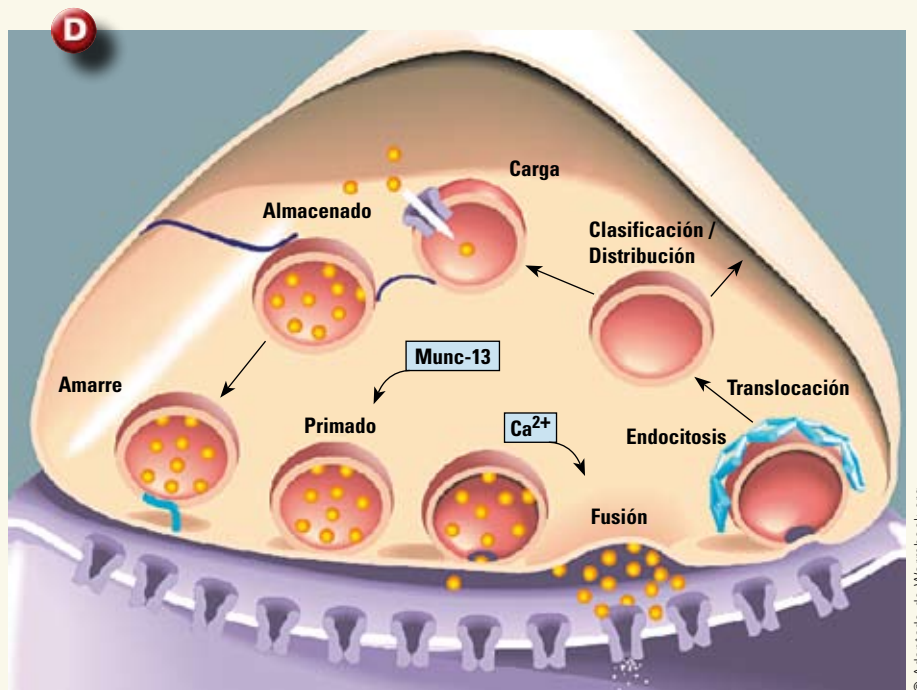
© Christian Rosemund, Instituto Max Planck de Química Biofísica

de repente llegar a un río. A lo largo de la costa no hay ningún puente a la vista, pero se nos presenta la posibilidad de cambiar de vehículo y traspasar a un bote para cruzar. Aplicado a la neurona, esto quiere decir que necesitamos un método para convertir la señal eléctrica en algo que puede cruzar la hendidura sináptica.

Cuando el potencial de acción llega a la terminal presináptica se abren los canales iónicos de calcio, debido a la despolarización de la membrana. Se genera un fuerte y rápido aumento en la concentración de calcio. Esto conduce a que pequeños paquetes cargados con moléculas de señales químicas, llamados **vesículas**, se fundan con la membrana presináptica vertiendo su contenido en la hendidura. Cuantos más potenciales de acción llegan, más paquetes se vierten, y más neurotransmisores son liberados. De esta forma, la señal eléctrica original se traduce de manera confiable en una señal química. En cuestión de milisegundos, las señales moleculares difunden a través de la hendidura sináptica y se unen a los receptores correspondientes en la superficie de la célula postsináptica. Éstos son específicos para un neurotransmisor en particular, debido a que su punto de unión se ajusta perfectamente a la configuración molecular del "recién llegado". La unión del neurotransmisor al receptor produce la apertura de canales iónicos del lado del receptor. Se genera un potencial postsináptico despolarizante, siendo ésta una de las muchas señales eléctricas que se transmitirán desde las dendritas al cuerpo celular.

SERVICIO DE EMPAQUETADO FLEXIBLE

Este proceso de transferencia sináptica puede ser alterado de muchas maneras, tanto en la fase pre- como en la postsináptica; esa es la ventaja de la transmisión química que, por otro lado, es muy demandante en cuanto a tiempo y energía (si se transmitiera sólo mediante impulsos eléctricos, lo que ciertamente también ocurre en el sistema nervioso, la velocidad de conducción sería mucho más alta. Además, tampoco sería necesario producir, guardar y eliminar neurotransmisores). La potencia de transmisión de la sinapsis, es decir, la eficiencia con la que un potencial de acción en la neurona emisora excita a la célula receptora, puede ser alterada de esta manera. Este parámetro adicional, que permite un cambio de sensibilidad durante un período determinado, sería difícilmente alcanzable



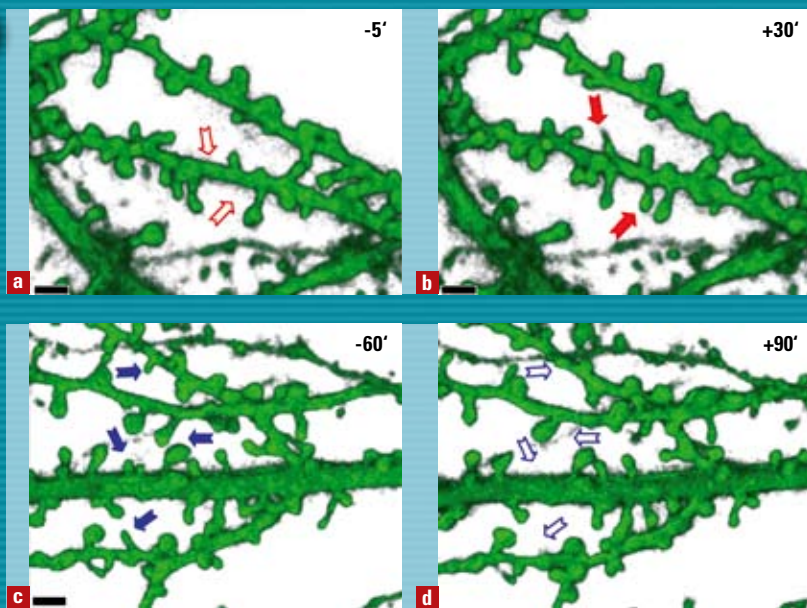
mediante simple difusión pasiva de la corriente eléctrica de una célula a la siguiente. Los neurobiólogos suponen que esta **plasticidad sináptica** es la base para los procesos de memoria y aprendizaje.

Nils Brose y sus colaboradores del Instituto Max Planck de Medicina Experimental en Gotinga hace tiempo estudian la regulación de la transmisión sináptica. Ya en 1999 lograron identificar un paso molecular clave. Como ya fue mencionado, las vesículas son de una importancia central para la transmisión sináptica. Para en todo momento ser capaces de responder a una señal eléctrica entrante con la correspondiente liberación de neurotransmisores, la neurona debe contar en cada una de sus terminaciones sinápticas con determinada cantidad de vesículas listas para ser liberadas. Para este propósito, éstas son "ancladas" en un área especializada de la membrana plasmática, si bien todavía no pueden fundirse con ella. Para poder hacerlo, primero deben pasar por un proceso de maduración (**Fig. D**) que los científicos llaman "primado". En él, la proteína Munc-13 desempeña un papel crucial. Los investigadores del Instituto Max Planck han encontrado que sin Munc-13 no hay primado y, por lo tanto, no se logra la liberación de neurotransmisores. "Al igual que un arma que no puede ser disparada, porque el gatillo está duro, las neuronas sin Munc-13 no pueden transmitir señales sinápticas, porque sus vesículas no son capaces de fusionarse, lo que equivale a decir que no están preparadas" explica Brose.

▲ Las vesículas sinápticas cargadas de neurotransmisores se amarran en la zona activa de la membrana plasmática (izquierda). Aquí atraviesan un proceso de maduración regulado por la proteína Munc-13 (primado). Un aumento en la concentración de calcio provoca la fusión de las vesículas con la membrana plasmática y la posterior liberación de neurotransmisores. Luego, las proteínas vesiculares son recuperadas mediante endocitosis (la membrana plasmática se invagina para permitir el ingreso de nuevas vesículas al interior de la célula).

El número de vesículas disponibles para ser liberadas de inmediato en una sinapsis determina su confiabilidad. Si hay muy pocas de éstas y, además, son repuestas muy lentamente, en caso de actividad duradera la correspondiente sinapsis se fatiga muy rápido. Sucede lo opuesto cuando ésta, en plena función, logra reponer rápidamente vesículas maduras fusionables. Bajo determinadas circunstancias, la sinapsis sometida a una activación durada mejora su rendimiento. Esta capacidad de adaptación es conocida como **plasticidad a corto plazo**. En base a estímulos sensoriales, o como resultado de procesos mentales, nos permite cambiar nuestra conducta con rapidez y flexibilidad. Por ejemplo, podemos atender una llamada telefónica mientras trabajamos con el ordenador, localizar un auto que toca la bocina en medio del tráfico, o esquivar una bola de nieve que se acerca volando.

Realmente sucede que la proteína Munc-13 es regulada por la actividad de las neuronas, de tal manera que la reposición de vesículas puede ser ajustada según las necesidades: →



▲ La estimulación intensa lleva a la formación de espinas dendríticas en las neuronas (arriba), que están marcadas con proteínas verde fluorescentes. El recuadro (a) muestra una parte de las dendritas de una neurona antes de ser estimulada. Después de 30 minutos de estimulación intensa se distingue la formación de espinas (flechas rojas del recuadro (b)). Una baja frecuencia de estimulación conduce a la involución de espinas (abajo). El recuadro (c) muestra espinas neuronales 60 minutos antes de la estimulación. Las flechas azules indican los sitios donde desaparecen espinas (flechas vacías en recuadro (d)).

→ si la célula está muy activa, mediante esta proteína se repondrán muchas vesículas maduras. Si está inactiva, también merma la actividad de la proteína. Con Munc-13 los investigadores de Gotinga podrían haber descubierto el mecanismo clave de la plasticidad a corto plazo. Hasta ese momento, no se sabía cómo la acumulación de iones de calcio puede aumentar la tasa de liberación de neurotransmisores en la terminal presináptica durante una actividad neuronal persistente. Brose y su equipo fueron capaces de demostrar que los iones de calcio se adosan a una proteína de señalización llamada calmodulina, formando un complejo que, a su vez, se une y activa a Munc-13.

El mecanismo molecular de la sinapsis, que se utiliza para diferentes tipos de aprendizaje y para el **almacenamiento a corto plazo**, es extremadamente variado: Munc-13 es sólo uno de muchos ejemplos en la regulación de la transmisión sináptica. Los recuerdos de corto plazo sólo se almacenan temporalmente y su mantenimiento no requiere de cambios anatómicos. El convertir un recuerdo de corto plazo en uno de largo plazo, requiere el pasaje de un cerebro *basado en procesos*, a uno *basado en estructuras*: para establecer **recuerdos a largo plazo**, deben construirse nuevas sinapsis.

CÓMO SE FIJAN LOS PENSAMIENTOS

Winfried Denk, miembro actual del Instituto Max Planck para Investigación Médica en Heidelberg, y Watt Webb, de la Universidad Cornell en EE.UU., tuvieron la revolucionaria idea de utilizar el principio físico de la "excitación de dos fotones" (descrito ya en 1930 por la física alemana María Goeppert-Meyer) para construir un microscopio extremadamente potente. Con este llamado "microscopio de dos fotones" pueden incluso hacerse visibles estructuras internas del tejido vivo a escala microscópica. Por primera vez, los neurobiólogos literalmente pueden observar el cerebro vivo, y ver cómo cambian los circuitos nerviosos bajo la influencia de la experiencia y el aprendizaje.

Con esta nueva técnica, Tobias Bonhoeffer y su equipo del Instituto Max Planck de Neurobiología en Martinsried, pudieron mostrar por primera vez, en 1999, que el fortalecimiento de las sinapsis (inducida experimentalmente por una estimulación intensa) realmente está asociado a pequeños cambios anatómicos (**Fig. E**): finas ramificaciones desarrollan, en estructuras parecidas a hongos (cuentan con un pie y un sombrero), las llamadas espinas dendríticas. Éstas crecen en dirección hacia posibles socios para un contacto. Sin embargo, dentro de las primeras ocho horas no se puede intercambiar in-

formación a través de estos flamantes contactos celulares. Recién durante las siguientes horas se determina si la conexión persiste o involuciona. Los contactos que se mantienen pasadas 24 horas, poseen una sinapsis en pleno funcionamiento y tienen buenas chances de seguir existiendo después de varios días o semanas.

Por el contrario, una baja frecuencia de estímulos y el consiguiente debilitamiento de la sinapsis llevan a la desaparición de estas espinas. "Por primera vez, hemos sido testigos directos de cómo, al aprender, el cerebro cambia su interconexión", dice Bonhoeffer. Sinapsis y espinas son la unidad de memoria, algo así como los bits del cerebro. Cuando algo nuevo se aprende, se generan nuevas conexiones que refuerzan el contacto entre dos neuronas. Si, en cambio, disminuye el número de conexiones sinápticas, se produce una pérdida de información y lo aprendido se olvida.

Visto de esta manera, no sólo la vida, sino también el cerebro es un sitio en construcción: esta capacidad vitalicia que nos permite crear y disolver nuevas conexiones, posibilitan los logros intelectuales que hacen del hombre lo que es. Y justamente por eso es que enfermedades como el Alzheimer son desgracias que nos tocan en lo más profundo de nuestro ser. Tal vez, algún día sea posible detener de forma específica la eliminación patológica de sinapsis en pacientes con Alzheimer, sin afectar la eliminación natural que sucede en el contexto del aprendizaje y la memoria. Si pudiéramos intervenir antes de que los cambios en el pensar y sentir se produzcan, lo que vuelve tan difícil a los pacientes el afrontar la vida cotidiana, la calidad de vida de los afectados mejoraría significativamente. Es por eso que para los investigadores es tan importante comprender mejor el desarrollo de las redes sinápticas y la reorganización de las sinapsis individuales.

PIE DE IMPRENTA

Sociedad Max-Planck, Departamento de Información y Relaciones Públicas, Hofgartenstraße 8, 80539 München / e-mail: presse@gv.mpg.de

Redacción y texto: Dra. Christina Beck

Traducción: Ing. Agr. Roberto Neuwald

Diseño: www.haak-nakat.de

La versión en español se hizo con el apoyo del DAAD y con fondos del Ministerio de Relaciones Exteriores de Alemania.



SIEMENS

DAAD Deutscher Akademischer Austausch Dienst Servicio Alemán de Intercambio Académico

