

Alejandro Schinder

Instituto Leloir

Lucas MongiatInstituto de Investigación en
Biodiversidad y Medioambiente,
Universidad Nacional del Comahue

El precio justo

Luego de sufrir un accidente al caer de un caballo, el cronométrico Ireneo Funes queda paralizado. Ya no se mueve del catre y su percepción y memoria se convierten en infalibles. De un vistazo percibe y recuerda hasta los más mínimos detalles. Puede evocar un día entero y esa tarea le ocupa exactamente un día. La capacidad de recordarlo todo lo atormenta. Ireneo define su memoria como vaciadero de basuras.

El caso de Funes el memorioso ejemplifica la importancia de procesar la información que recibimos, generar memorias selectivas y olvidar aquello que no es útil.

Para adaptarse a la vida cotidiana los animales exploran, aprenden y recuerdan. O, dicho de otro modo, procesan información del entorno. El cerebro es un órgano extremadamente dinámico en permanente relación con el ambiente. Las redes neuronales modifican su arquitectura tanto a nivel químico como anatómico en un proceso llamado *plasticidad*, que es lo que hace a los circuitos cerebrales adaptables a los cambios continuos de las demandas ambientales. Tendemos a creer que una mayor plasticidad cerebral debería mejorar la capacidad para lidiar con la realidad circundante.

Estas tareas utilizan diversas áreas del cerebro. En particular el hipocampo, una estructura de la corteza cerebral responsable de la adquisición de la memoria espacial. Dentro del hipocampo se encuentra lo que se conoce como 'giro dentado', una de las dos zonas del cerebro de los mamíferos, incluyendo el de los humanos, donde se generan neuronas nuevas a lo largo de toda la vida. Este proceso se conoce como *neurogénesis adulta*. Las neuronas nacidas durante la adultez de los mamíferos se integran en las redes neuronales preexistentes y participan en el procesamiento de la información. Mucha de la evidencia acumulada a lo largo de la última década apoya la hipótesis de que la neurogénesis adulta es uno de los procesos requeridos para el aprendizaje y la memoria espacial. Un

trabajo publicado recientemente plantea que, además de participar en la formación de memoria, la producción de neuronas en el hipocampo adulto también podría promover el olvido.

Las neuronas recién nacidas desarrollan y establecen muy lentamente sus conexiones con las redes neuronales preexistentes. Estas conexiones son ajustadas durante varias semanas a medida que las neuronas definen esa integración. El papel funcional específico de estas nuevas células no está claro. Tampoco lo está por qué el giro dentado requiere de estas nuevas neuronas para llevar a cabo su función. Teniendo en cuenta la arquitectura del giro dentado, se le adjudica un papel crítico en la 'separación de patrones': el proceso por el cual grupos específicos de neuronas responden de manera muy distinta a piezas similares de información. Por ejemplo, se ha propuesto que la capacidad de diferenciar entre entornos o señales muy similares se debe a este proceso. Para poner a prueba la hipótesis de que la neurogénesis adulta es necesaria para la separación comportamental de patrones se han realizado experimentos centrados en la adquisición de memorias contextuales. Un experimento que tipifica estas memorias es el que se conoce como condicionamiento al miedo contextual. Siguiendo un orden aleatorio, se colocan ratones en dos contextos muy similares pero no idénticos, A o B; en A reciben breves descargas eléctricas en las patas, mientras que en B no reciben ningún estímulo. Este escenario se repite una vez al día durante varios días. Al principio los ratones muestran miedo cuando son colocados en ambos contextos, pero con el tiempo aprenden a identificar las pequeñas diferencias entre el lugar seguro y el peligroso. Si mediante manipulaciones genéticas se disminuye la neurogénesis adulta, esta discriminación contextual se ve afectada. De acuerdo con esto, el aumento en el número de nuevas neuronas parecería mejorar la formación de la memoria. A la luz de estos resultados, se podría inferir que una mayor neurogénesis

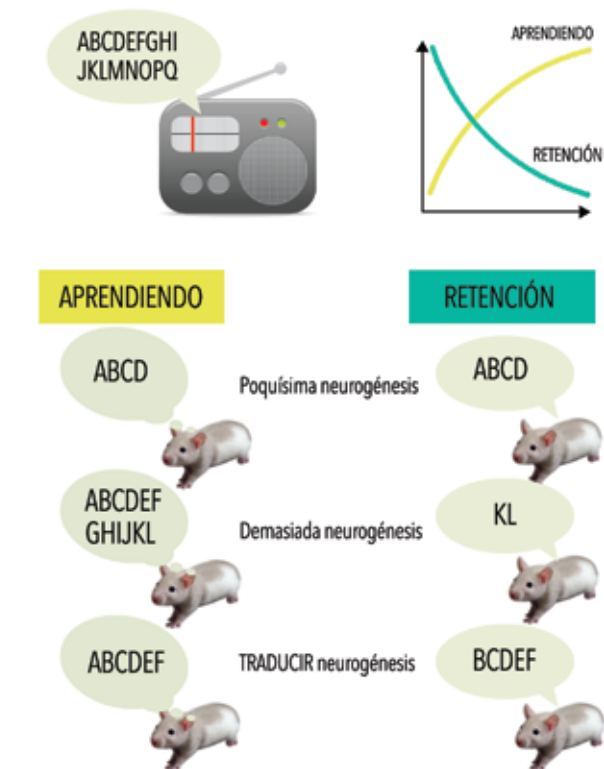
adulta mejoraría la memoria dependiente del hipocampo. Sin embargo, los modelos teóricos sugieren que la remodelación de los circuitos necesaria para codificar información nueva podría contribuir a la pérdida de los recuerdos almacenados, de manera análoga a los manuscritos de la Edad Media reescritos sobre textos borrados conocidos como palimpsestos. De hecho, estudios morfológicos han demostrado que cuando neuronas nuevas se integran en redes locales compiten con las conexiones ya establecidas, alterando así la arquitectura preexistente.

En un reciente trabajo, la idea de que la neurogénesis del hipocampo da lugar a la modificación del circuito preexistente y contribuye al olvido se puso a prueba a través de diversos experimentos donde se manipula la neurogénesis y se utilizan diversos tipos de aprendizaje contextual. En ratones juveniles, hay una alta tasa de neurogénesis que disminuye significativamente con la adultez. Aprovechando esta disminución, se comparó la retención de memoria de ratones juveniles de diecisiete días de edad con aquella de animales adultos. Los ratones fueron expuestos a un contexto novedoso donde recibieron descargas eléctricas en las patas y se midió la reacción a ese contexto en diferentes momentos (hasta seis semanas) sin la aplicación de estímulos. Mientras que los animales adultos mostraron una buena retención de la memoria a lo largo del experimento, los juveniles olvidaron la asociación en una semana. Fue sorprendente que un aumento de la neurogénesis favoreció el olvido en ratones adultos, mientras que una reducción de la neurogénesis mejoró la retención de la memoria en juveniles.

Para determinar si el correlato entre producción de nuevas neuronas y olvido se puede generalizar se probó la retención de memoria en cobayos y degús (ratón cola de pincel). Ambas especies tienen períodos de gestación más largos y por lo tanto tienen niveles de neurogénesis posnatal más bajos que los ratones. A diferencia de los ratones jóvenes, las crías de cobayo y degú mostraron altos niveles de retención. Pero, de la misma forma que en los ratones adultos, un aumento en la neurogénesis favoreció el olvido. En conjunto, estos resultados demostraron claramente que existe una correlación sustancial entre neurogénesis y olvido.

La explicación más sencilla para estas observaciones experimentales es que una mayor neurogénesis resulta en más neuronas integrándose activamente a la circuitería neuronal del giro dentado. Si las neuronas recién generadas se incorporan de una manera que desestabiliza las conexiones preexistentes, podrían debilitar los recuerdos previamente formados. Una predicción que emerge de esta interpretación es que el aumento de la neurogénesis no debería dar lugar a un cambio inmediato en la retención de la memoria. Así, el olvido requeriría de un cierto retraso temporal, ya que las nuevas neuronas deberían interconectarse dentro de la red existente.

Por último, si la codificación de nuevos recuerdos re-



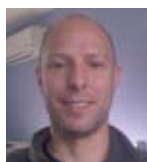
quiere de la remodelación de las conexiones preexistentes con la consiguiente pérdida de información almacenada, añadir nuevas neuronas parece una estrategia eficaz para reducir al mínimo las interferencias con la red ya existente. La neurogénesis en el hipocampo adulto contribuye a la adquisición de la memoria en situaciones donde se necesita una sintonía fina, como es el caso de la discriminación contextual. Pero la adición de nuevas neuronas aún impone un costo a la estabilidad de la red. Por lo tanto, la codificación de nuevos recuerdos requiere una cantidad adecuada de neurogénesis tal que minimice la consiguiente dosis de olvido. Un precio justo.

Adaptado de Mongiat LA y Schinder AF, 2014, 'A price to pay for adult neurogenesis', *Science*, 9, 344 (6184), 594-595.



Alejandro Schinder

PhD, Departamento de Biología, Universidad de California San Diego.
Investigador principal de Conicet.
Jefe del Laboratorio de Plasticidad Neuronal, Instituto Leloir.



Lucas Mongiat

Doctor, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA.
Investigador adjunto en el Instituto de Investigación en Biodiversidad y Medioambiente, Universidad Nacional del Comahue-Conicet.