

Madrid, jueves 4 de julio de 2019

Los astrocitos ayudan a borrar los recuerdos no relevantes y a sustituirlos por nuevos acontecimientos

- Un estudio del CSIC revela que estas células cerebrales debilitan las conexiones sinápticas en las neuronas del hipocampo, una región implicada en procesos de memoria
- Esta forma de borrado selectivo está agudizada en situaciones patológicas, como en la enfermedad de Alzheimer, y se relaciona con la pérdida de memoria

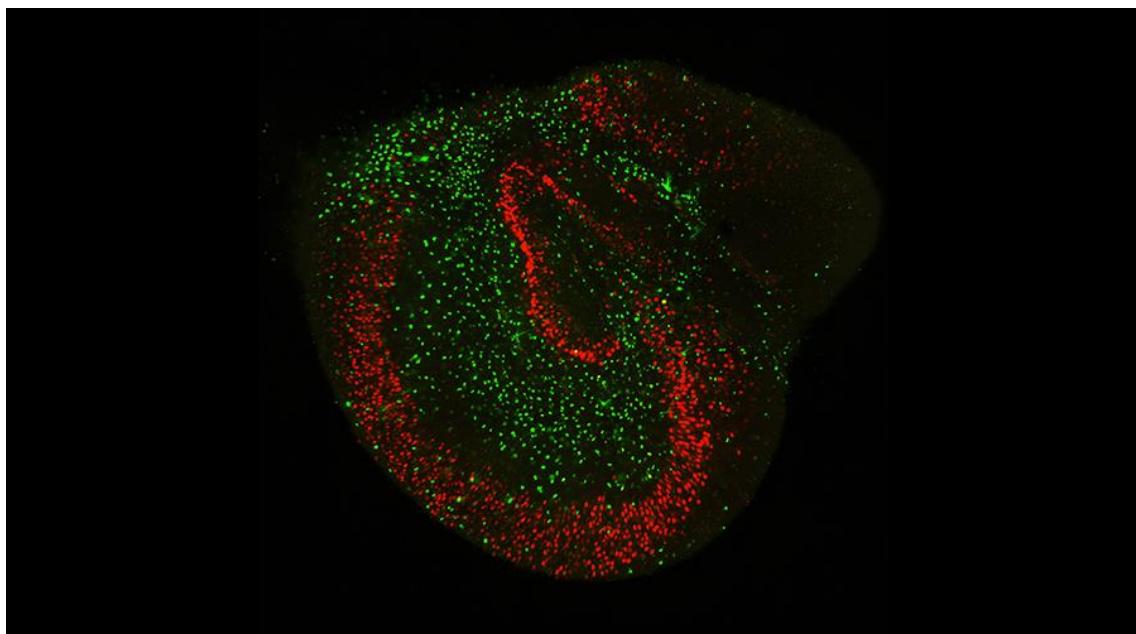


Imagen de fluorescencia de una rodaja cultivada de hipocampo de rata donde se muestran los somas de las neuronas (en rojo) y de los astrocitos (en verde).

Un estudio liderado por investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha descubierto que los astrocitos, el tipo de célula no neuronal más numeroso del cerebro, son los responsables de debilitar las conexiones sinápticas en las neuronas del hipocampo, una región del cerebro implicada en procesos de memoria y flexibilidad cognitiva. Los resultados se publican en la revista *Nature Communications*.

El cerebro es un conjunto organizado de células que recibe, procesa, transmite y almacena información. Una de las propiedades más singulares del cerebro es su plasticidad. Cuando recibimos nueva información que queremos retener, en forma de memoria, las neuronas que transmiten esta información refuerzan sus conexiones, llamadas sinapsis. Gracias a esta forma de plasticidad sináptica, somos capaces de aprender y memorizar.

Sin embargo, las conexiones sinápticas también pueden debilitarse. “Este proceso es necesario para borrar información que ya no es relevante y reemplazarla por nuevos acontecimientos o situaciones. Esta capacidad se conoce como flexibilidad cognitiva, y por ejemplo, es la razón por la que normalmente recordamos dónde dejamos el coche aparcado hoy, pero no dónde aparcamos ayer o la semana pasada. Sin esta forma de borrado selectivo, almacenaríamos multitud de memorias solapantes y contradictorias en el cerebro”, explica el investigador Jose A. Esteban, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (centro mixto del CSIC y la Universidad Autónoma de Madrid). Precisamente esta forma de borrado selectivo está agudizada en situaciones patológicas, como en la enfermedad de Alzheimer, y se relaciona con la pérdida de memoria. Por ello, entender los mecanismos del borrado y reescritura de memorias puede ser importante para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas contra la enfermedad de Alzhéimer.

A pesar de que el cerebro está compuesto tanto de neuronas como de células glía, hasta ahora se había asumido que las neuronas eran las únicas responsables de remodelar sus conexiones sinápticas, tanto para reforzarlas como para debilitarlas. “En los últimos años se ha demostrado que las células de glía, a las que se atribuía la función de sostener y *alimentar* a las neuronas, también participan en la comunicación sináptica. Ahora, hemos visto que un tipo de células de glía, los astrocitos, actúan como intermediarios en la comunicación entre las neuronas, para producir la depresión sináptica”, añade la investigadora del CISC Marta Navarrete, del Instituto Cajal.

Para llevar a cabo este estudio, los investigadores han combinado avanzadas técnicas experimentales de electrofisiología, optogenética, microscopía y comportamiento animal. Los resultados de estos experimentos demuestran que para debilitar las sinapsis, las neuronas primero activan señales de calcio en los astrocitos. Esta activación hace que los astrocitos liberen glutamato, en un mecanismo mediado por la proteína quinasa p38 α MAPK. A continuación, este glutamato estimula de nuevo a las neuronas, lo que desencadena una cascada de eventos moleculares que conduce al debilitamiento de las conexiones sinápticas.

Este estudio demuestra, mediante manipulaciones genéticas en ratones, que este mecanismo es importante para limitar la memoria. Durante los experimentos, cuando se eliminó el gen de la p38 α MAPK exclusivamente en los astrocitos, y no en las neuronas, del hipocampo, se produjo un aumento en la retención de memoria a largo plazo en los ratones.

“Estos hallazgos representan un cambio conceptual del conocimiento que hasta ahora se tenía sobre los mecanismos que subyacen a esta forma de plasticidad sináptica. En

este caso, el eje compuesto por neurona-astrocito-neurona define una secuencia obligatoria para el procesamiento de la información que conduce a la plasticidad sináptica. De esta forma se consolida la idea de que los astrocitos desempeñan un papel integral en el almacenamiento y la eliminación de información en el cerebro”, concluye la investigadora.

Esta investigación se ha realizado con el apoyo de una Beca Leonardo a Investigadores y Creadores Culturales de la Fundación BBVA en el área de Biomedicina. También ha recibido financiación del Ministerio de Economía y Competitividad y del programa For Woman in Science de L’Oreal en colaboración con la UNESCO.

Marta Navarrete, María I. Cuartero, Rocío Palenzuela, Jonathan E. Draffin, Ainoa Konomi, Irene Serra, Sandra Colié, Sergio Castaño-Castaño, Mazahir T. Hasan, Ángel R. Nebreda, José A. Esteban.

Astrocytic p38 α MAPK drives NMDA receptor-dependent long-term depression and modulates long-term memory. *Nature Communications*. DOI: 10.1038/s41467-019-10830-9

Marta García Gonzalo / CSIC Comunicación