

Introducirse en el cerebro mientras aprende y medir su potencial eléctrico. Es lo que permite la tecnología que utiliza el equipo de investigación de José María Delgado, en la Universidad Pablo de Olavide, en Sevilla. Todavía es investigación básica, sólo con ratones, pero recomponer el *puzzle* de señales eléctricas y químicas que intervienen en el proceso de aprender, recordar y olvidar abre nuevas fronteras al tratamiento de algunas patologías como la epilepsia, el párkinson y la depresión.

## Observar el cerebro mientras aprende

**O**ué ocurre en el interior de nuestro cerebro cuando estamos aprendiendo? ¿Cómo guarda lo que aprende? ¿Cómo lo recuerda? Mientras se aprende algo nuevo, la actividad de las neuronas cambia. La electricidad que producen para comunicarse entre ellas en las sinapsis, se intensifica o disminuye mientras se aprende. Así se establecen nuevos circuitos neuronales, patrones que luego permiten recordar.

“Si miras en el cerebro de Einstein 10 minutos después de que piense la teoría de la relatividad, ya te habrás perdido qué ocurre realmente en su interior mientras estaba pensando en ella”, explica José María Delgado García, investigador de la división de Neurociencias de la Universidad Pablo de Olavide, en Sevilla.

El grupo que dirige ha desarrollado un novedoso sistema que permite observar, en vivo y en directo, qué ocurre en el interior del cerebro de un ratón vivo mientras realiza alguna labor de aprendizaje. El objetivo final de sus investigaciones es “ir recomponiendo en el ratón desperto el enorme rompecabezas que supone el proceso de aprender, recordar y olvidar en el momento mismo en que estas actividades tienen lugar”, explica Delgado.

Aunque sus investigaciones no tienen aún aplicación, sí pueden contribuir a comprender mejor enfermedades en las que se altera la sinapsis, como la epilepsia, o aquellas en las que se alteran los procesos de aprendizaje, como el estrés y la depresión.

Lo novedoso de su tecnología hizo que en 2006 la revista *Science* situase sus investigaciones entre las 10 más relevantes del año. Desde entonces, a su laboratorio no paran de llegar ratones procedentes de centros de investigación de todo el mundo, que solicitan su colaboración. Todos ellos son roedores con mutaciones en alguno de sus genes que los predisponen o que hacen que padezcan alguna enfermedad relacionada con los procesos de aprendizaje.

### Milivoltios y neuronas

La electricidad que conecta dos neuronas entra en el mundo de lo diminuto, el nanomundo. Son décimas de milivoltio, cuya intensidad y duración aumentan mientras se está aprendiendo. A estos cambios se les denomina “potenciación a largo plazo” (cuyas siglas en inglés son LTP). Ya en la década de 1970 un grupo de investigadores ingleses, del National Institute for Medical Research, propuso la teoría sobre la LTP y su papel en los procesos fisiológicos que tienen lugar mientras se aprende. Sus trabajos se realizaron, y se siguen realizando, utilizando rodajas del cerebro de los ratones. Sin embargo, “los cambios de voltaje que ocurren en las sinapsis mientras funcionan sólo se pueden observar *in vivo*”, explica Delgado.

Para alcanzar el cerebro del animal vivo, Delgado inserta unos diminutos electrodos mediante microcirugía. Los electrodos registran la actividad de las miles de sinapsis que permiten la comunicación en-



Ilustración de varias neuronas con sus dendritas (prolongaciones) y sinapsis (contactos).

AGE FOTOSTOCK

### Si por algún motivo la intensidad eléctrica en la sinapsis aumenta, el aprendizaje es del todo imposible

tre neuronas diferentes. Igual que el famoso perro de Pavlov aprendió a relacionar la señal de un metrónomo con la presencia de comida, los primeros ratones con los que trabajó Delgado tuvieron que aprender tareas condicionadas. Se les situó en el interior de una caja. Al irrumpir un sonido concreto, un soplo de aire alcanzaba sus ojos y se veían obligados a cerrarlos. Así pues, cuando los ratones aprendieron la relación, cuando sonaba el ruido, aunque no hubiese soplo, inmediatamente cerraban los ojos.

Delgado pudo registrar los cambios de intensidad de las sinapsis de los ratones durante el aprendizaje de esta tarea y observó cómo la intensidad y la duración aumentaba mientras los ratones aprendían. Del mismo modo, al dejar de realizar la tarea durante un tiempo, las sinapsis se acababan debilitando. “Precisamente, se debilita porque el animal aprende que esa información ya no le es útil”, afirma el investigador.

El siguiente paso era ver si inter-

ferir en la intensidad de la LTP generada en las sinapsis podía modificar el proceso de aprendizaje. Al aumentar la potencia por encima de un orden normal, los ratones no podían aprender. Es decir, que si por algún motivo la intensidad eléctrica en la sinapsis aumenta, el aprendizaje es del todo imposible. Y eso es algo que también se observa en las personas que sufren ataques epilépticos. “La epilepsia ocurre cuando las neuronas se activan demasiado, hay demasiada activación neuronal. Cuando ocurre una crisis epiléptica es imposible aprender o memorizar algo, ni inmediatamente ni después”.

Cuando se aprenden tareas más complejas, ¿aumenta de forma natural la LTP? Para responder a esta pregunta, Delgado ha expuesto a sus ratones a pruebas de aprendizaje más complejas. Por ejemplo, les ha obligado a aprender que para obtener comida tenían que apretar una palanca 10 veces, algo que los ratones tardan unos 40 minutos en aprender. Sin embargo, aunque se

trata de una tarea más compleja que cerrar los ojos, los investigadores han observado que la intensidad y la frecuencia de los potenciales eléctricos no aumenta.

### Un ‘puzzle’ con más piezas

La intensidad de los potenciales sinápticos tan sólo es una pieza dentro del gran puzzle del aprendizaje. El equipo de Delgado también está trabajando para ver qué componentes de la propia neurona, qué neurotransmisores y qué enzimas intervienen en el proceso.

Sus investigaciones ya han permitido ver que la señal eléctrica actúa sobre un receptor de la membrana de la célula llamado NMDA. Este receptor se activa por la liberación de una sustancia química denominada glutamato, básico para que el proceso de aprendizaje se produzca con éxito. Utilizando ratones transgénicos, a los que se les había bloqueado este receptor administrándoles productos químicos, se pudo observar que, efectivamente, tenían dificultades para aprender.

Otra línea desarrollada en colaboración con la investigadora Agnès Gruart consiste en estudiar cómo las emociones condicionan a nivel fisiológico el aprendizaje. “Se sabe que el estrés y la depresión son antagonistas del aprendizaje”, explica Delgado. Para comprender las alteraciones que producen en la sinapsis, va a estudiar el cerebro de ratones transgénicos a los que se les han alterado los receptores para la serotonina y el GABA-B, que intervienen en la aparición de estas dos patologías.

### Para saber más

- Delgado-García, J. M.: El lenguaje del cerebro. Editorial Letra Aurea. Sevilla, 2008
- Delgado-García, J. M. y Gruart, A. (2006). Building new motor responses: the eyelid conditioning revisited. *Trends in neurosciences*, 29, 330-338
- Gruart, A., Muñoz, M. D. y Delgado-García, J. M. (2006). Involvement of the CA3-CA1 synapse in the acquisition of associative learning in behaving mice. *Journal of Neuroscience*, 26, 1077-1087