

## [ EL REPORTAJE DEL DÍA ]

**INVESTIGACIÓN** El gran avance de la neurociencia permite acariciar el sueño de obtener fármacos que potencien la capacidad cognitiva y borren los recuerdos traumáticos. La formación de nuevas sinapsis se ha conseguido en *Drosophila*, en ratas y en líneas celulares humanas gracias a

la activación de la vía de señalización de la cinasa PI3K. Esta estrategia mejora el proceso de aprendizaje en los animales de experimentación. La otra cara de la moneda, el borrado selectivo de la memoria, también ha cosechado éxitos en roedores gracias al uso de moléculas como ZIP.

# Mucho más que pastillas para recordar

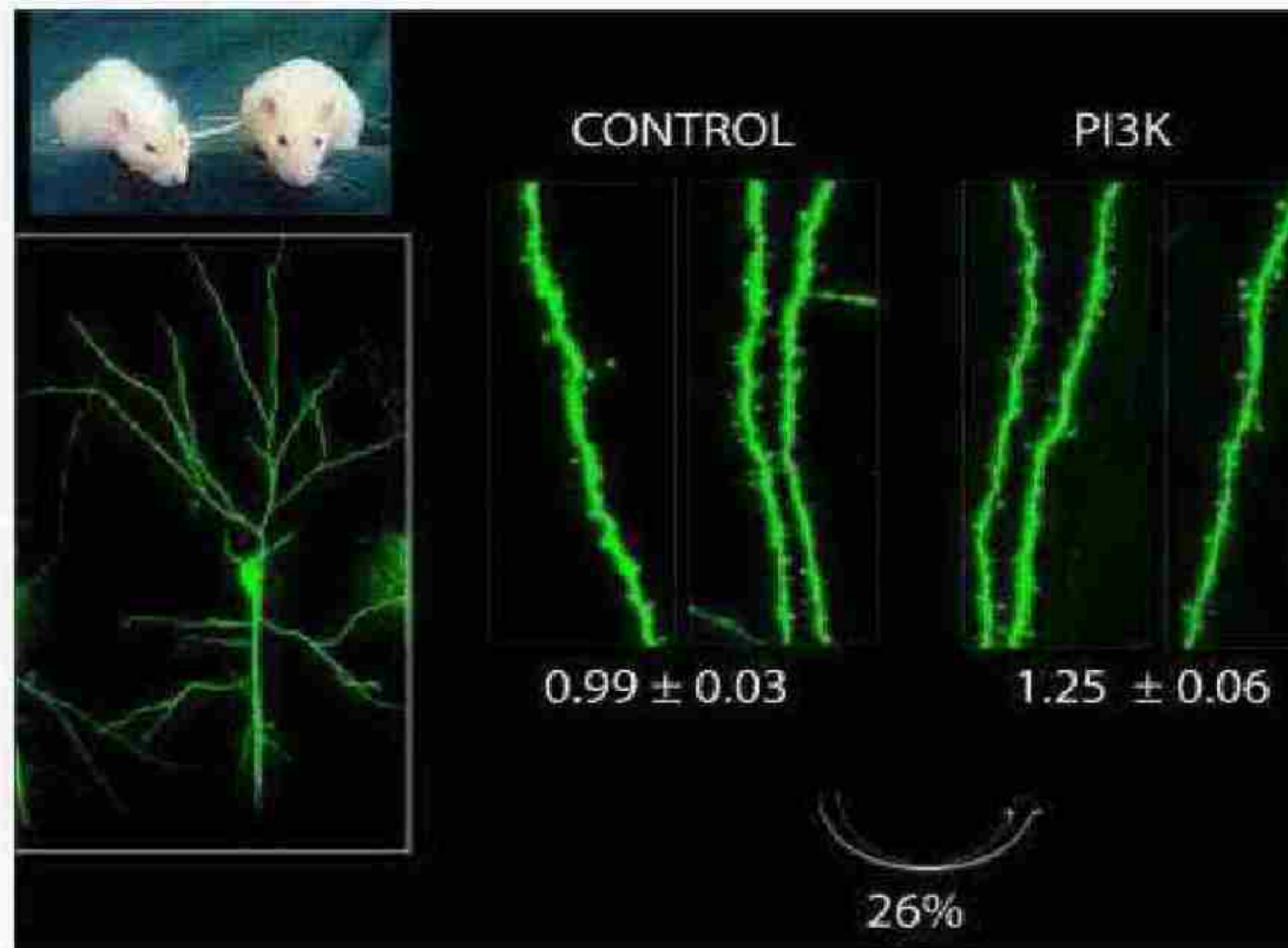
■ María Sánchez-Monge

Pastillas para recordar y pastillas para olvidar; fármacos que proporcionen una memoria sin límites y productos que borren las experiencias traumáticas: incluso si nunca llegan al mercado moléculas que ejerzan esos efectos de forma selectiva y sin daños colaterales relevantes, toda la investigación destinada a su búsqueda habrá suministrado datos de gran valor para el conocimiento de los procesos cognitivos y el tratamiento de diversas patologías.

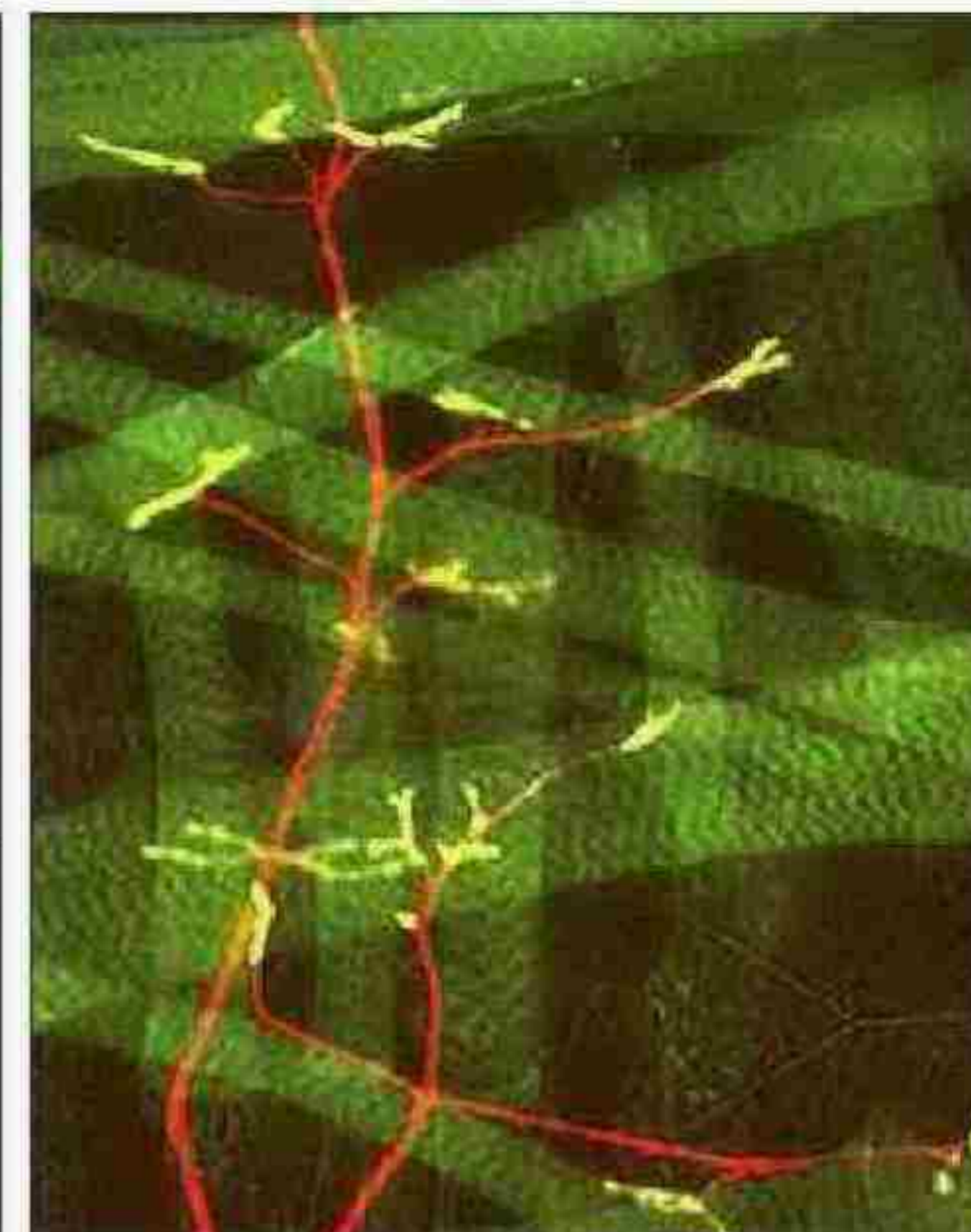
Uno de los grupos españoles más activos en este ámbito es el que dirige Alberto Ferrús, profesor de Investigación en el Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Este equipo descubrió hace unos años una vía sinaptogénica dependiente de la cinasa PI3K y su uso potencial para rejuvenecer las neuronas y tratar patologías en las que se han perdido sinapsis.

### Rejuvenecer el cerebro

Ferrús ha participado en un ciclo de conferencias sobre neurociencia organizado en Madrid por la Real Academia Nacional de Medicina (RANM), en el que ha explicado que el cerebro crece de forma vertiginosa en las dos primeras décadas de la vida, llegando a triplicar su peso. Con los años va decayendo, de tal manera que en los ancianos se equipara al peso del cerebro de un niño de



Conjunto de paneles mostrando el efecto de PI3K en neuronas de hipocampo de ratas. La administración de PI3K (por inyección) provoca un aumento del 26 por ciento en el número de espinas en neuronas de la región CA1 del hipocampo.



Motoneurona de larva de *Drosophila* con los axones (rojo), la terminación con botones (amarillo) y los músculos a los que inervan (verde).

ocho años. "La razón por la que se reduce el peso no es tanto porque se pierdan células como sinapsis".

Una de las claves del rejuvenecimiento cerebral se encuentra, por lo tanto, en evitar que se pierdan sinapsis e, incluso, generarlas. Ferrús y sus colaboradores lo han conseguido en *Drosophila* gracias al tratamiento con un péptido de transducción que aumenta los niveles de activación de PI3K. "En las moscas es posible aumentar el número de sinapsis en neuronas cronológicamente ancianas encendiendo PI3K", ha expuesto el científico.

Otra enzima que participa en la vía de sinaptogénesis es GSK3. Altos niveles llevan

a la pérdida de sinapsis. El equipo de Ferrús ha estudiado, utilizando como modelo la *Drosophila*, la percepción de varios olores en animales en los que el número de sinapsis excitadoras o inhibitoras había sido reducido mediante la expresión dirigida de GSK3 o una forma dominante negativa de PI3K en neuronas del lóbulo antenal. La reducción de sinapsis inhibitoras en esas neuronas, pero no en las de otras zonas del cerebro, hace que la percepción resulte más repelente de lo habitual. Por el contrario, una reducción similar en las sinapsis excitadoras de la citada región cerebral resulta en una percepción más atrayente. Fi-

nalmente, si se reducen simultáneamente ambos tipos de sinapsis, la percepción vuelve a ser normal.

Ferrús ha concluido que "se puede cambiar el comportamiento sensorial alterando el número de sinapsis". Otro aspecto importante es que se ha obtenido la "primera demostración experimental de que la normalidad depende del equilibrio, no del número total de sinapsis", ha añadido.

### Aprendizaje

Los investigadores también han estudiado la sinaptogénesis en ratas. Estos animales no se pueden modificar genéticamente con tanta facilidad como las moscas, pe-

ro sí se les puede inyectar una forma activa de PI3K. "El resultado es el mismo que en las moscas: aumentan las sinapsis", ha declarado Ferrús. Además, esta estrategia mejora el aprendizaje de los animales cuando se les somete a experimentos de condicionamiento por miedo.

Por último, los científicos del Instituto Cajal han tratado una línea celular humana con productos que activan o inhiben PI3K. "Se puede intuir que en los humanos también está conservada esta vía de señalización", ha indicado el experto. Sin embargo, ha advertido de que, "probablemente, PI3K no es una buena diana terapéutica

En las moscas se puede aumentar el número de sinapsis en neuronas cronológicamente ancianas encendiendo la cinasa PI3K

Los medicamentos que fomentan el olvido no serán viables hasta que se conozcan en profundidad las estructuras implicadas en la memoria

farmacológica. Sólo se podrá encontrar esa diana de forma segura cuando se conozcan todos los elementos de la vía de señalización".

La restauración sináptica podría constituir una estrategia frente al envejecimiento cerebral, pero no a medio plazo. "Sueñen que van a vivir eternamente, pero vivan como si fueran a morir mañana", aconseja Ferrús.

### El olvido

Junto al aumento ilimitado de las capacidades cognitivas, otro gran anhelo es la posibilidad de borrar de forma selectiva los recuerdos. Agnès Gruart, catedrática de la División de Neurociencias de la Universidad Pablo de Olavide, de Sevilla, y experta en las bases fisiológicas del aprendizaje y la memoria, ha recordado el aluvión de noticias difundidas en 2009 sobre el desarrollo de una molécula, denominada ZIP, capaz de eliminar los recuerdos.

Su equipo llevó a cabo experimentos en ratas que mostraron la eficacia de este péptido. "Podríamos pensar en futuros mecanismos para olvidar a través de fármacos como ZIP o mediante aproximaciones experimentales con farmacogenética", ha anunciado. Pero también ha hecho un llamamiento a la prudencia: "Aún no conocemos los detalles de la memoria. Ni siquiera sabemos exactamente cuáles son las estructuras implicadas. Hay un gran paso hasta borrar los recuerdos".



José María Delgado, Agnès Gruart y Alberto Ferrús, en las jornadas de la RANM.

## 2012, AÑO DE LA NEUROCIENCIA

La Real Academia Nacional de Medicina (RANM) se ha sumado a la celebración del Año de la Neurociencia en España, que culminará con la organización del Foro de Sociedades de Neurociencia de Europa, que tendrá lugar en Barcelona. En las conferencias pronunciadas en la sede de la RANM, en Madrid, han participado, entre otros, José María Delgado, catedrático de Fisiología y director de la División de Neurociencias y del Centro de Fenotipaje de la Universidad Pablo de Olavide, de Sevilla; Agnès Gruart, catedrática del mismo centro; y Alberto Ferrús, profesor de investigación del Instituto Cajal (CSIC), de Madrid. El objetivo de estos encuentros ha sido dar a conocer la investigación que se realiza en España en este campo. La primera sesión se ha dedicado al aprendizaje, la memoria y el olvido. En las siguientes se ha abordado la toma de decisiones para la supervivencia de los organismos, la neurotecnología, las técnicas de imagen, el desarrollo embrionario del sistema nervioso y las prótesis para la visión a partir de la luz en neuronas modificadas genéticamente.