

Resumen

El hipocampo es una de las regiones del cerebro más ampliamente estudiadas, y es de interés para gran parte de los neurocientíficos, desde aquellos que estudian su estructura y funcionalidad hasta los que estudian su mal funcionamiento en diversas enfermedades y condiciones patológicas. El hipocampo tiene un papel fundamental, entre otras cosas, en la adquisición y consolidación de la memoria episódica, así como en la orientación espacial. De todas las propiedades de las sinapsis en el hipocampo, quizás la más atractiva, y seguramente la estudiada con mayor entusiasmo, es su habilidad de responder a patrones de activación específicos con aumentos o disminuciones de larga duración en la eficiencia sináptica. Esta propiedad plástica de las sinapsis en general, y de las del hipocampo en particular, es considerada por muchos neurocientíficos como la base celular del aprendizaje de ciertos tipos de recuerdos y memorias.

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral, fruto de una estrecha colaboración entre el Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular de la Universitat Politècnica de València y el Laboratorio de Plasticidad de las Redes Neuronales del Instituto de Neurociencias (Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Universidad Miguel Hernández) de San Juan (Alicante), es aportar nuevos conocimientos sobre los mecanismos que regulan el flujo de información entre las distintas áreas del hipocampo y por tanto, contribuir a un mejor entendimiento de los mecanismos neurofisiológicos que subyacen al aprendizaje y la memoria mediante el análisis de señales adquiridas mediante registros electrofisiológicos de alta densidad, correspondientes a distintas partes del hipocampo y la corteza parietal asociativa, adquiridas en distintos instantes de tiempo antes y después de la potenciación sináptica a largo plazo. Para ello, se ha desarrollado una metodología que nos ha permitido estudiar la actividad espontánea del sistema, y con la que hemos observado la dependencia espacial y temporal de la desviación típica tanto en los cálculos de correlación como en los de coherencia. Además, se ha trabajado tanto con los potenciales de

campo locales (LFP por sus siglas en inglés), como con sus componentes independientes, haciendo una comparativa entre los resultados obtenidos para cada caso, en cuanto a correlación y coherencia se refiere, utilizando fragmentos pertenecientes a diferentes etapas durante la potenciación sináptica a largo plazo (LTP por sus siglas en inglés), para conocer los cambios que se dan en esta estructura tras dicha potenciación sináptica. En el caso de la coherencia, hemos podido observar los cambios que se producen debido a la potenciación sináptica en las diferentes bandas de frecuencia. Todos estos cálculos se han realizado de forma ipsilateral, comparando señales pertenecientes a un mismo hemisferio cerebral, y de forma bilateral, comparando señales pertenecientes a hemisferios cerebrales diferentes. Por último, a partir de la experiencia en el manejo de estos registros electrofisiológicos y de sus componentes independientes, se han identificado patrones de correlación interregional, que se suceden en el tiempo como entidades singulares y a los que hemos denominado “ministates” por su duración menor de un segundo. Dichos patrones, que aparecen de forma repetida en los registros, podrían estar asociados a eventos electrofisiológicos identificables en la señal y estar modulados por procesos de plasticidad sináptica.

Así, se ha desarrollado una metodología adecuada para el análisis de señales adquiridas mediante registros electrofisiológicos de alta densidad, mediante el cálculo de la correlación y la coherencia de estas señales electrofisiológicas y de sus componentes independientes, y se ha programado en entorno MATLAB.

Gracias a las herramientas desarrolladas y aplicadas hemos comprobado la dependencia temporal y espacial de la dispersión de los valores de correlación y coherencia y hemos analizado la estructura funcional en reposo de los circuitos de la formación hipocampal, obteniendo evidencias a favor de la existencia de dos vías de procesamiento paralelo e independiente en el sistema. Además, hemos hallado patrones de comunicación, a los que hemos denominado “ministates”, que se suceden en el tiempo en secuencias controladas por procesos de plasticidad sináptica, apareciendo repetidamente en las distintas fases estudiadas de nuestro modelo experimental de aprendizaje.

Aún nos encontramos lejos de poder describir cómo el aprendizaje modifica el 'estado interno' del cerebro. Entre las dificultades encontradas cabe destacar la enorme variabilidad en las señales electrofisiológicas registradas en los distintos estados por los que, de forma espontánea, transcurre la actividad cerebral. De esta forma la huella del aprendizaje o la memoria se encuentra enmascarada por grandes fluctuaciones de actividad. Sin embargo, gracias a las herramientas desarrolladas hemos podido aportar datos nuevos sobre cómo tiene lugar la comunicación en la formación hipocampal y constatar que la plasticidad sináptica modula dicha comunicación.