

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Comentarios y opiniones

La mayoría de edad de la potenciación de larga duración: plasticidad sináptica y diagnóstico temprano del Alzheimer

Daniel Montoya

Laboratorio de Biopsicología, Departamento de Psicología, Fayetteville State University, Fayetteville, Carolina del Norte, Estados Unidos

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de noviembre de 2010

Aceptado el 29 de noviembre de 2010

Palabras clave:

Potenciación de larga duración

Enfermedad de Alzheimer

Falla sináptica

Keywords:

Long term potentiation

Alzheimer's disease

Synaptic failure

R E S U M E N

La potenciación de larga duración (LTP) ha sido considerada por largo tiempo como un índice de la plasticidad sináptica. Su presencia ha sido demostrada recientemente en humanos utilizando técnicas de potenciales evocados. Al mismo tiempo, la enfermedad de Alzheimer ha sido propuesta hace un tiempo como una falla sináptica. Sin embargo, los nuevos criterios diagnósticos para el Alzheimer no utilizan ningún criterio picofisiológico. Teniendo en cuenta que los criterios excluyen a pacientes que no presentan deterioro de la memoria, sería de particular utilidad aplicar estas nuevas técnicas no invasivas para establecer fallos tempranos de la plasticidad sináptica.

© 2010 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

Coming of age of long term potentiation: Synaptic plasticity and Alzheimer disease

A B S T R A C T

Long term potentiation (LTP) is considered an index of synaptic plasticity. It has been recently demonstrated in humans using non-invasive techniques. At the same time, Alzheimer's disease has been seen as a synaptic failure, but the new diagnostic criteria do not include any psychophysiological measure. Considering that the new criteria exclude patients that do not show memory deterioration, it may be useful to utilize an index of synaptic plasticity in order to improve the chances of early detection.

© 2010 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.

All rights reserved.

*Correo electrónico: dmontoya@uncfsu.edu

La potenciación sináptica de larga duración (LTP, *long term potentiation*) ha sido considerada largamente como un índice esencial de la plasticidad sináptica y la memoria. Desde su descubrimiento en 1973, el número de publicaciones sobre LTP ha aumentado exponencialmente (fig. 1). Sin embargo, el estudio de la plasticidad sináptica es un claro ejemplo de la dicotomía entre la investigación básica y la práctica clínica. Aunque la LTP goza de gran popularidad en el ambiente de la investigación básica, su utilidad clínica aún no ha sido aprovechada en todo su potencial.

Definida como un aumento de la transmisión sináptica después de que las vías neurales hayan sido sometidas a una estimulación de alta frecuencia, este cambio fisiológico se caracteriza por su larga duración y su especificidad¹. La LTP comúnmente se estudia en un paradigma experimental basado en el hipocampo bien establecido, en el cual se mide el tamaño de los potenciales postsinápticos excitatorios (PPSE) (fig. 2). La LTP depende de la activación postsináptica del receptor glutamatergico al N-metil-D-aspartato (NMDA), hallándose presente en varias áreas cerebrales, incluida la corteza², como así también en varias especies de invertebrados y vertebrados³.

En humanos existe un correlato de los PPSE registrados en preparaciones animales. Corresponde a la técnica de potenciales evocados que pueden obtenerse de forma no invasiva utilizando datos electroencefalográficos alineados con un

estímulo específico ya sea auditivo, visual o somatosensorial. Después de producir una media de registros para eliminar posibles artefactos, es posible detectar cambios en la amplitud de los potenciales evocados. Los potenciales evocados se han vuelto una importante herramienta para la detección de cambios plásticos en humanos.

Utilizando esta técnica, Teyler et al⁴ reportaron cambios sinápticos de larga duración en la corteza visual humana tras una rápida estimulación luminosa. Un estudio similar⁵, utilizando resonancia magnética, demostró cambios en el flujo sanguíneo de la corteza estriada cuando se presentaron estímulos con patrones visuales en blanco/negro (tablero de ajedrez) luego de la estimulación a alta frecuencia. Así mismo, una forma de LTP se ha demostrado en la corteza auditiva como un aumento del componente N1 de los potenciales evocados⁶. Estas técnicas requieren la aplicación de un protocolo ABA en el cual cada sujeto es su propio control. El fenómeno descrito en humanos parece ser dependiente de receptores NMDA y se halla ausente en pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer (EA)⁷. Estas técnicas no invasivas de laboratorio podrían adaptarse al estudio de pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL), con el fin de evaluar la plasticidad sináptica. Para una reciente revisión del estado de la LTP en humanos, véase Córdoba-Montoya et al⁸.

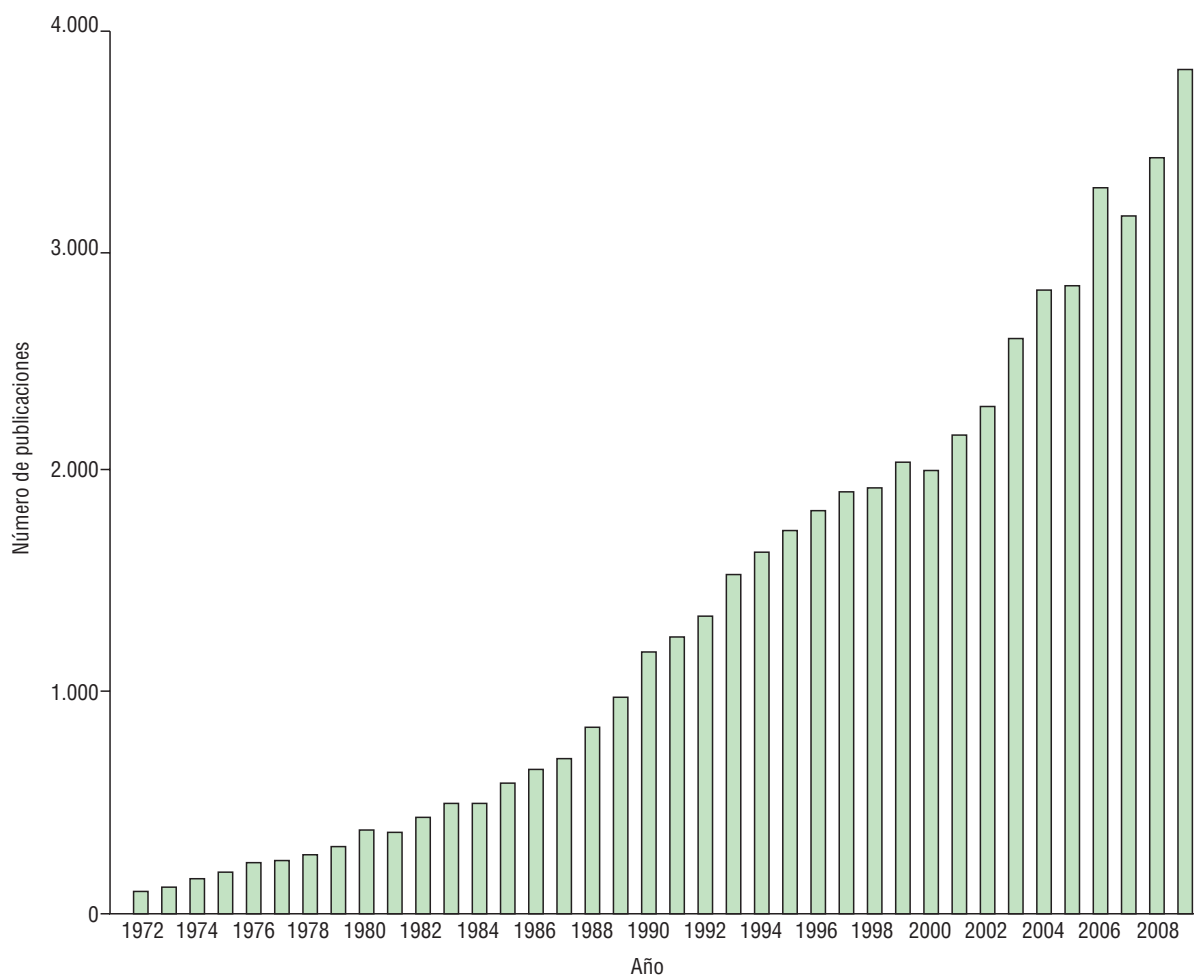


Figura 1 – Número de publicaciones sobre potenciación de larga duración (LTP) desde su descubrimiento.

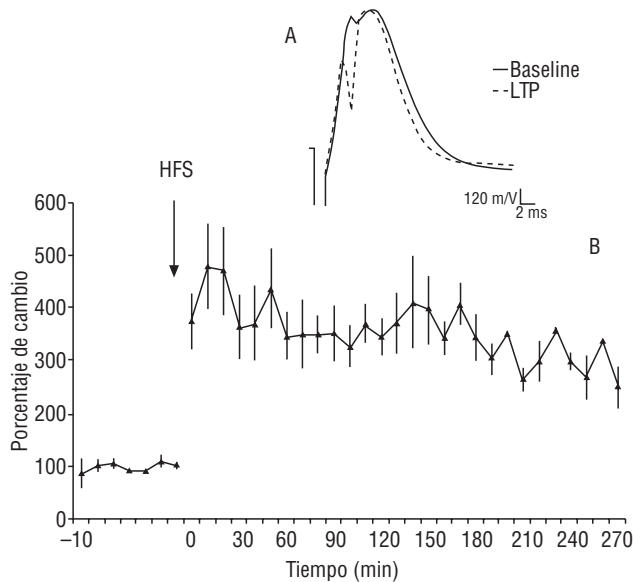


Figura 2 – Ejemplo de inducción de potenciación de larga duración (LTP) en la vía perforante del hipocampo de rata luego de una estimulación de alta frecuencia del septum medial. Se observa un aumento en la amplitud del potencial postsináptico excitatorio (PPSE). B) Desarrollo temporal de la LTP en el hipocampo de rata. La estimulación de alta frecuencia (HFS) se aplicó en el tiempo 0 (flecha) y la amplitud del PPSE fue medida durante 270 min (n=5). Se aprecia un aumento en la amplitud de la espiga poblacional luego de la HFS comparado con los registros basales (antes de 0 minutos).

Se ha propuesto que la EA se presenta en sus estadios tempranos como una falla sináptica⁹. Estos cambios sinápticos serían la base de fallos cognitivos leves que se expresarían como incapacidad para codificar nueva información, progresando hacia el deterioro completo de la memoria declarativa. En un estudio, evaluando coherencia cortical, un índice cuantitativo de sincronización entre diferentes áreas de la corteza cerebral, comparada a lo largo de un año, ésta se mostró irregular en pacientes con EA, especialmente en la corteza frontal¹⁰. Paralelamente, el beta amiloide es capaz de inhibir el desarrollo de la LTP in vivo^{11,12}. Estos hallazgos demuestran una asociación entre la EA y los mecanismos fisiológicos de plasticidad de la LTP.

Los nuevos criterios diagnósticos para la EA incluyen biomarcadores que se sirven de neuroimágenes, neuropsicología o análisis del líquido cefalorraquídeo para evaluar la presencia de beta amiloide o de la proteína tau¹³. Ningún criterio psicofisiológico ha sido aplicado hasta la fecha, a pesar de las conocidas alteraciones sinápticas presentes en la enfermedad¹⁴. Por otro lado, los nuevos criterios diagnósticos de EA excluyen un tercio de pacientes que no presentan deterioro de memoria¹⁵. Pero esto puede cambiar con el desarrollo y la aplicación de estas nuevas técnicas no invasivas.

El estudio de la plasticidad sináptica en pacientes atípicos podría facilitar un diagnóstico temprano. La utilización de la LTP como índice de la plasticidad sináptica ha sido perfeccionado durante más de treinta años de investigación, y las recientes experiencias citadas antes han demostrado que dicho

paradigma puede ser trasladado a humanos, posibilitando, de esta manera, nuevos enfoques preventivos. Este tipo de procedimiento puede aplicarse como parte de un chequeo cognitivo con un mínimo de estrés y costo para el paciente. Así mismo, podría ser de utilidad para un diagnóstico más completo y el planeamiento de una más eficaz intervención clínica.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por el Instituto Nacional de Salud (NCMHD) y el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (P20 MD001089).

Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bliss T, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol.* 1973; 232:331-56.
2. Raymond CR. LTP forms 1, 2 and 3: different mechanisms for the "long" in long-term potentiation. *Trends Neurosci.* 2007; 30:167-75.
3. Glanzman DL. Common mechanisms of synaptic plasticity in vertebrates and invertebrates. *Curr Biol.* 2010;20:R31-6.
4. Teyler TJ, Hamm J, Clapp WC, Jhonson B, Corballis M, Kirk JJ. Long-term potentiation of human visual evoked responses. *Eur J Neurosci.* 2005;21:2045-50.
5. Clapp WC, Zaehle T, Lutz K, Marcar VL, Kirk JJ, Hamm JP, et al. Effects of Long-Term Potentiation in the human visual cortex: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuro Report.* 2005;16:1977-80.
6. Clapp WC, Kirk JJ, Hamm JP, Shepherd D, Teyler TJ. Induction of LTP in the human auditory cortex by sensory stimulation. *Eur J Neurosci.* 2005;22:1135-40.
7. Battaglia F, Wang H-Y, Ghilardi MF, Gashi E, Quartarone A, Friedman E, et al. Cortical plasticity in Alzheimer's disease in humans and rodents. *Biol Psychiatry.* 2007;62:1405-12.
8. Córdoba-Montoya DA, Albert J, López-Martín S. Long term potentiation in the human cortex. *Rev Neurol.* 2010;51:367-74.
9. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science.* 2002;297:353-6.
10. Cook IA, Leuchter AF. Synaptic dysfunction in Alzheimer's disease: clinical assessment using quantitative EEG. *Behav Brain Res.* 1996;78:15-23.
11. Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, Cullen WK, Anwyl R, Wolfe MS, et al. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature.* 2002;416:535-9.
12. Wang H-W, Pasternak JF, Kuo H, Ristic H, Lambert MP, Chromy B, et al. Soluble oligomers of [beta] amyloid (1-42) inhibit long-term potentiation but not long-term depression in rat dentate gyrus. *Brain Res.* 2002;924:133-40.
13. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6:734-46.
14. Blennow K, de Leon M, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2006;368:387-403.
15. Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain.* 2007;130: 2636-45.