

## REFERENCIAS

- 1.- KOSSEL A. y DAIKIN H.D. (1904) Über die arginase. Hoppe-Seylers Zeitschrift F. Physiol. Chemie., XLV, 322-331
- 2.- BERG J.M., STRYER L. y TYMOCZKO J.L. (2007) Bioquímica. Ed. Reverte.
- 3.- YANG Z., MING X.F. (2014) Functions of arginase isoforms in macrophage inflammatory responses: impact on cardiovascular diseases and metabolic disorders. *Frontiers in Immunology* 5, 533.
- 4.- MUNDER M. (2009) Arginase: An emerging key player in the mammalian immune system. *British Journal Pharmacology* 158, 638-651.
- 5.- MODOLELL M., CORRALIZA I.M., LINK F., SOLER G. Y EICHMANN K. (1995) Reciprocal regulation of the nitric oxide synthase/arginase balance in mouse bone marrow-derived macrophages by TH1 and TH2 cytokines. *European Journal Immunology* 4, 1101-14.
- 6.- MUNDER M., EICHMANN K., MORAN JM., CENTENO F., SOLER, G. Y MODOLELL M. (1999) TH1/TH2-Regulated expression of arginase isoforms in murine macrophages and dendritic cells. *Journal Immunology* 163, 3771- 3777.
- 7.- THOMAS AC AND MATTILA JT. (2014) Of mice and man: arginine metabolism in macrophages. *Frontier Immunology* 5:479.

200



Autora: Liset Menéndez  
de la Prida  
Laboratorio de Circuitos  
Neuronales, Instituto Ca-  
jal de Madrid

## De disparos y oscilaciones (Premio Nobel Medicina 2014)

**Resumen:** El Premio Nobel de Medicina del año 2014 ha galardonado el trabajo de John O'Keefe y Edvard y May-Britt Moser por sus descubrimientos del sistema neuronal que señala nuestra posición en el espacio, las células de lugar del hipocampo y las células *grid* (o de retícula) de la corteza entorrinal ¿Qué son estas células y por qué es este descubrimiento tan importante?

**Summary:** *The Nobel Prize in Medicine was awarded in 2014 to John O'Keefe and Edvard and May-Britt Moser for their discoveries on the neuronal system indicating our position in space, hippocampal place cells and grid cells of entorhinal cortex. What are these cells and why is this discovery so important?*

Similar a los campos receptivos sensoriales, cuando caminamos por una habitación recorriendo el espacio, las neuronas del hipocampo y la corteza entorrinal disparan potenciales de acción en función de la posición que ocupamos. Estos campos de lugar emergen de una compleja interacción de la actividad neuronal que combina información de diversos estímulos externos e internos. Las células *grid*, que están localizadas en el borde interno del lóbulo temporal, disparan cada vez que nos desplazamos distancias regulares en el espacio como señalizando nodos imaginarios de una retícula que cubre la habitación (Fig.1a). Las células de lugar en el hipocampo reciben esa información de la corteza entorrinal y, puesto que en un punto dado del espacio habrá una combinación específica de nodos activados y apagados, el disparo resultante de la neurona va a reflejar esta dinámica. Estos campos de lugar son estables si no cambian la disposición de las pistas externas a lo largo del experimento (Fig.1b). El hipocampo, una región del cerebro especialmente involucrada en el aprendizaje y la memoria, está dotado por tanto de un sistema neuronal que señala la posición espacial. ¿Qué significa todo esto? John O'Keefe publicó su primer artículo sobre las células de lugar de la región CA1 del hipocampo en el año 1971 (1). En 1978 salió a la luz el libro *The hippocampus as a cognitive map*, donde junto a Lynn Nadel desarrolló el pensamiento que ha dominado los estudios funcionales del hipocampo en los últimos 35 años (2). Dentro de este marco conceptual, el hipocampo alberga un mapa cognitivo que permite resolver complejas tareas, como localizar una plataforma hundida, reconocer objetos ya vistos, diseñar estrategias de escape y búsqueda de alimento.

Desde entonces, se han identificado las células de dirección (*head-direction cells*) por James Ranck y Jeff Taube (3), las células de borde por Neil Burgess y el propio O'Keefe (4) y las células *grid* por los Moser (5). Se trata por lo tanto de un sistema completo de codificación, que utilizando información idiotética o interna (vestibular, propioceptiva) y pistas externas es capaz de situarnos en el espacio. Pero, puesto que el espacio es donde vivimos y esas pistas externas y todo lo que acontece con ellas evoluciona y no es rígido, este mismo sistema de codificación también representa los cambios y contingencias que ocurren y eso da lugar a una representación compacta del espacio y el tiempo. Dado que las sinapsis entre neuronas activas tienden a fortalecerse, y aquellas entre neuronas pobremente co-activadas tienden a debilitarse, la representación cognitiva que emerge de este sistema neuronal tiende a establecerse como trazas de memoria de una experiencia concreta.

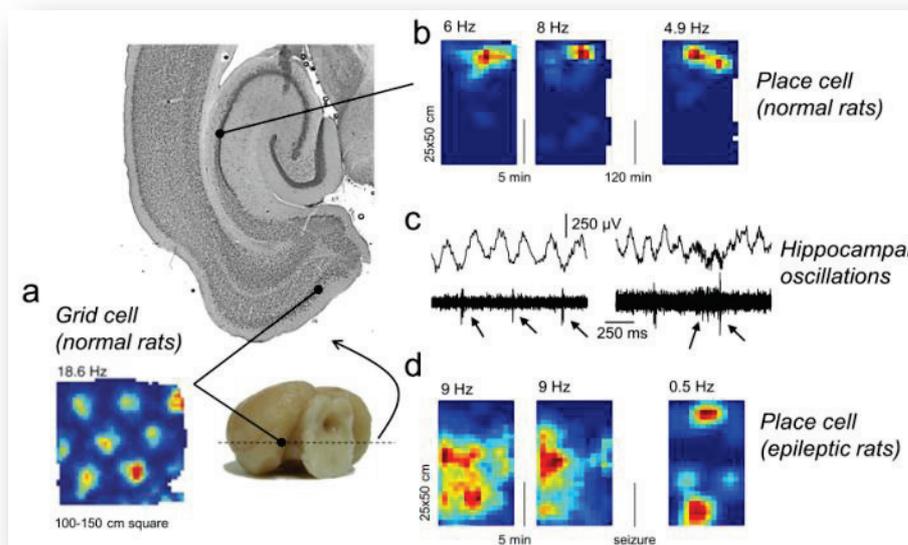
201

¿Quién organiza estos recuerdos? ¿Cómo conseguir que no se mezclen y que se preserve la representación de un recorrido o una vivencia tras otra? Mientras avanzamos por el espacio todas las neuronas del hipocampo están recibiendo *inputs* de los núcleos del tronco del encéfalo, de la corteza entorhinal y las neuronas vecinas que despolarizan su potencial de membrana de manera rítmica. Estas oscilaciones del potencial de membrana, que se registran extracelularmente (Fig.1c), generan ventanas de oportunidad para el disparo neuronal, porque acercan el potencial al umbral de disparo (6). Cuando atravesamos los diferentes campos de lugar de cada célula, los disparos celulares se suceden según el orden del recorrido. Unas células disparan antes que otras y lo hacen en esas ventanas cíclicas de oportunidad que se registran mientras el animal explora el entorno. Esto agrupa temporalmente los disparos de eventos que ocurren próximos en el espacio y codifican el orden de los sucesos. El trayecto A,B,C,D y el trayecto C,D,A,B activará diferentes trazas de memoria. Estas trazas, luego son reactivadas durante las fases de sueño lento, cuando se registran oscilaciones rápidas de entre 80-200 Hz (Fig.1c). Las oscilaciones de la actividad cerebral ordenan por tanto los disparos en espacio y tiempo. Y espacio y tiempo conforman los recuerdos, la memoria (7). Por esto, el sistema de células de lugar, de borde, de dirección y de retícula conforma la estructura mental de los recuerdos (8).

Los próximos años aún verán avances espectaculares en el estudio del sistema neuronal de la memoria. El reto será encontrar los atajos para reparar los daños que se producen en este sistema cuando envejecemos, o en enfermedades neurodegenerativas que afectan a la estructura del mapa cognitivo. En la epilepsia del lóbulo temporal, una enfermedad que altera los circuitos del hipocampo y la corteza entorhinal, la estabilidad de los campos de lugar está seriamente comprometida. Esta desestabilización de las trazas de memoria está especialmente afectada por las crisis epilépticas, y provoca importantes disfunciones cognitivas (Fig.1d). Estudiando estas alteraciones del disparo y la distorsión de las oscilaciones responsables de organizarlo y almacenarlo (9,10), podemos comprender mejor las bases neuronales de la disfunción cognitiva e idear formas de reparación.

### SEMBLANZA BIOGRÁFICA DE LA AUTORA

Desde 2008, la Dra. Liset Menéndez de la Prida lidera el Laboratorio de Circuitos Neuronales (<http://www.hippocircuitlab.es>) en el Instituto Cajal en Madrid. El principal objetivo de su laboratorio es entender la función de los circuitos hipocampales y para-hipocampales en el cerebro fisiológico y epiléptico. Su grupo está interesado en comprender cómo se producen los complejos patrones de actividad eléctrica cerebral (incluyendo oscilaciones y actividad poblacional) con un especial énfasis en las reglas celulares y sinápticas que gobiernan la dinámica de circuitos. El laboratorio de la Dra. Menéndez de la Prida está reconocido como un líder mundial en entender los mecanismos básicos de los ritmos de altas frecuencias (o HFO, del inglés) detectados en el cerebro epiléptico y ha propuesto nuevos marcos para entender los procesos subyacentes. En los últimos cuatro años, el grupo ha incorporado con éxito nuevas y sofisticadas técnicas de registro crónico acopladas al estudio del rendimiento cognitivo y está actualmente investigando el efecto funcional de la distorsión de ritmos cerebrales en epilepsia. Además, ejecuta un rol importante en el desarrollo de innovadoras aproximaciones tecnológicas, incluyendo una nueva sonda integrada para la liberación de fármacos simultáneo al registro cerebral, que se encuentra en pruebas preliminares para aplicaciones traslacionales en la investigación de la epilepsia.



**Figura 1:** a, Ejemplo de célula *grid* registrada en corteza entorhinal. Tomado de Bonnevie *et al. Nature Neuroscience* 16, 309-317 (2013). El animal explora una arena cuadrada de 100-150 cm de lado y el registro electrofisiológico de una célula muestra incrementos de disparo (en Hz) hasta un máximo de 18.6 Hz representado por colores (rojo: máximo, azul: mínimo). El esquema del cerebro y la sección horizontal muestra la posición aproximada de la zona registrada en corteza entorhinal. b, Ejemplo de célula de lugar registrada en la región CA1 de ratas normales. Se trata de una arena rectangular de 25 x 50 cm. Nótese la estabilidad del campo de lugar de esta célula en intervalos de minutos y horas. c, Oscilaciones de la actividad extracelular (arriba) y los disparos de una célula aislada (flechas) durante un episodio de exploración en el que se aprecia el ritmo theta (4-10 Hz; izquierda) y durante un episodio de ritmo de altas frecuencias (80-200 Hz; derecha). Nótese la relación de fase de los disparos con el ciclo oscilador. d, Ejemplo de una célula de lugar registrada en ratas epilépticas. Nótese la dispersión de los campos, y la inestabilidad entre sesiones, así como el efecto de una crisis epiléptica. Datos en b-d obtenidos por Jorge Brotons-Mas y Liset Menéndez de la Prida.

## REFERENCIAS

- O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.* 1971, 34(1):171-5.
- O'Keefe J, Nadel L. *The hippocampus as a cognitive map.* Oxford University Press 1978.
- Taube, JS; Muller RU, Ranck JB Jr. "Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis." *J. Neurosci.* 1990, 10 (2): 420-435.
- O'Keefe, J.; Burgess, N.. "Geometric determinants of the place fields of hippocampal neurons". *Nature* 1996, 381 (6581): 425-428.
- Hafting, T.; Fyhn, M.; Molden, S.; Moser, M. -B.; Moser, E. I. "Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex". *Nature* 2005, 436 (7052): 801-806
- Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science.* 2004, 304(5679):1926-9.
- Buzsáki G, Moser EI. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat Neurosci.* 2013, 16(2):130-8.
- <http://hippo-circuitlab.com/2014/10/la-estructura-del-recuerdo/>
- Inostroza M, Brotons-Mas JR, Laurent F, Cid E, de la Prida LM. Specific impairment of "what-where-when" episodic-like memory in experimental models of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci.* 2013, 33(45):17749-62.
- Jefferys JG, Menendez de la Prida L, Wendling F, Bragin A, Avoli M, Timofeev I, Lopes da Silva FH. Mechanisms of physiological and epileptic HFO generation. *Prog Neurobiol.* 2012, 98(3):250-64.