



Revisión

Plasticidad sináptica funcional y disfuncional en la corteza prefrontal: papel en los trastornos psiquiátricos[☆]

Yukiori Goto^{a,*}, Charles R. Yang^b y Satoru Otani^c

^a Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Quebec, Canadá

^b Neuroscience Discovery, Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, USA

^c Research Unit of Psychopathology of the CNS, University of Paris VI-INSERM/CNRS, París, Francia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Funciones cognitivas
Dopamina
Glutamato
Corteza prefrontal
Esquizofrenia
Plasticidad sináptica

R E S U M E N

La corteza prefrontal (CPF) interviene en un conjunto de funciones cognitivas como la memoria operativa, la flexibilidad conductual, la atención y la planificación del futuro. A diferencia del hipocampo, en donde la inducción de la plasticidad sináptica en la red está bien documentada respecto a la memoria a largo plazo, las funciones cognitivas que se producen a través de la CPF se han considerado independientes de la adaptación neuronal de larga duración de la red. No obstante, la evidencia que se está acumulando sugiere que las neuronas prefrontales poseen la maquinaria celular de la plasticidad sináptica y muestran cambios persistentes de la actividad neural asociada a diversos procesos cognitivos. Además, los déficits en los mecanismos de inducción de la plasticidad sináptica en la CPF podrían intervenir en la fisiopatología de trastornos psiquiátricos y neurológicos como la esquizofrenia, la drogadicción, los trastornos del estado de ánimo y la enfermedad de Alzheimer.

© 2011 Publicado por Elsevier España, S.L.

Functional and dysfunctional synaptic plasticity in prefrontal cortex: Roles in psychiatric disorders

A B S T R A C T

Prefrontal cortex (PFC) mediates an assortment of cognitive functions including working memory, behavioral flexibility, attention, and future planning. Unlike the hippocampus, where induction of synaptic plasticity in the network is well-documented in relation to long-term memory, cognitive functions mediated by the PFC have been thought to be independent of long-lasting neuronal adaptation of the network. Nonetheless, accumulating evidence suggests that prefrontal cortical neurons possess the cellular machinery of synaptic plasticity and exhibit lasting changes of neural activity associated with various cognitive processes. Moreover, deficits in the mechanisms of synaptic plasticity induction in the PFC might be involved in the pathophysiology of psychiatric and neurological disorders such as schizophrenia, drug addiction, mood disorders, and Alzheimer's disease.

© 2011 Published by Elsevier España, S.L.

Keywords:

Cognitive functions
Dopamine
Glutamate
Prefrontal cortex
Schizophrenia
Synaptic plasticity

Las redes neurales muestran adaptaciones de su actividad mediante la modificación de la intensidad de las conexiones sinápticas (es decir, la plasticidad sináptica)¹. Se cree que estas adaptaciones de la red neural mediante la plasticidad sináptica son el sustrato celular del aprendizaje y la memoria². La plasticidad sináptica en el hipocampo ha sido ampliamente estudiada, ya que esta región desempeña un papel crucial en la formación de memoria a largo plazo^{3,4}. En cambio, la plasticidad sináptica en la corteza

prefrontal (CPF) ha sido poco considerada hasta hace muy poco, ya que las funciones de la CPF, como el almacenamiento de información a corto plazo, la flexibilidad conductual, la atención y la toma de decisiones⁵ no parecen requerir adaptaciones de las redes neurales. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que las redes de la CPF sufren, de hecho, procesos de adaptación neuronal dinámica, a través de la inducción de una plasticidad sináptica, y esta última desempeña un importante papel en las funciones de la CPF. Además, el compromiso sufrido por los mecanismos de inducción de la plasticidad sináptica en la CPF podría ser uno de los trastornos fisiopatológicos subyacentes en algunos trastornos psiquiátricos importantes, como la esquizofrenia. En este artículo de revisión nos centraremos en primer lugar en los resultados recientes de

[☆] Previamente publicado en Biol Psychiatry. 2010;67:199-207.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: yukiori.goto@mcgill.ca (Y. Goto).

Tabla 1
Modulación de la inducción de la plasticidad sináptica en la CPF por parte de la DA

Tipos de plasticidad	Vías	Preparaciones	Receptores de DA	Referencias
Plasticidad a largo plazo				
<i>Estudios en animales</i>				
PLP	Circuito local (Capa I-II -> V)	Corte <i>in vitro</i>	D1 y D2 (Requiere una presencia tónica de DA)	22, 23
DLP	Circuito local (Capa I-II -> V)	Corte <i>in vitro</i>	D1 o D2	21
PLP	Límbico -> CPF	<i>In vivo</i>	Solamente D1 (Atenuación con la estimulación de D2)	12, 42
DLP	Límbico -> CPF	<i>In vivo</i>	Desconocido	No hay referencias disponibles
<i>Estudios humanos</i>				
ECDt catódica (~ PLP)	—	<i>In vivo</i>	D1 o D2 (Requiere una activación más potente de D1 bajo bloqueo de D2)	48, 49
ECDt anódica (~ DLP)	—	<i>In vivo</i>	D1 o D2 (Requiere una activación más potente de D1 bajo bloqueo de D2)	49
EAAe (~ PLP)	—	<i>In vivo</i>	Solamente D1	49
EAAi (~ DLP)	—	<i>In vivo</i>	D1 o D2 (Requiere una activación más potente de D1 bajo bloqueo de D2)	49
Plasticidad a corto plazo				
PCP	Circuito local (Capa II-III -> V)	<i>In vivo</i>	D1 y D2	S.2 en el Suplemento 1
PCP	Circuito local (Capa I-II -> V)	Corte <i>in vitro</i>	Solamente D1 (o D1 y D2)	S.3 en el Suplemento 1
	(Capa V -> V)	Corte <i>in vitro</i>	Solamente D1 (o D1 y D2)	S.3 en el Suplemento 1
DCP	Circuito local	Corte <i>in vitro</i> / <i>In vivo</i>	Desconocido	No hay referencias disponibles
PCP	Límbico -> CPF	<i>In vivo</i>	Solamente D1	S.2 en el Suplemento 1
DCP	Límbico -> CPF	<i>In vivo</i>	Desconocido	No hay referencias disponibles
Excitabilidad intrínseca				
PLP-IE r (o E-S)	—	Corte <i>in vitro</i>	Solamente D1 (o D1 y D2)	S.12 en el Suplemento 1

CPF: corteza prefrontal; DA: dopamina; DCP: depresión a corto plazo; DLP: depresión a largo plazo; EAAe: facilitación de tipo PLP con estimulación asociativa apareada; EAAi: atenuación de tipo DLP con estimulación asociativa apareada; ECDt: estimulación con corriente directa transcranial; PLP: potenciación a largo plazo; PCP: potenciación a corto plazo.

la inducción de plasticidad sináptica en la CPF de los roedores y humana, y a continuación nos basaremos en estos resultados que aportan una perspectiva sobre la cuestión para detallar la importancia de la plasticidad sináptica cortical en la fisiopatología y los tratamientos de la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos.

Los mecanismos celulares de la potenciación a largo plazo (PLP) y depresión a largo plazo (DLP), la potenciación persistente y la atenuación de la eficacia de la transmisión sináptica se han estudiado como modelos de la plasticidad sináptica inducida fisiológicamente⁶. Se ha descrito que la potenciación a largo plazo y la DLP son inducidas en los circuitos locales dentro de la CPF⁷ y las aferentes procedentes de estructuras límbicas como el hipocampo⁸ y las amígdalas⁹, el tálamo¹⁰ y la corteza sensorial¹¹ que manda proyecciones a la CPF. Se ha observado que la plasticidad sináptica en la CPF es modulada por diversas sustancias neuroquímicas, como la dopamina (DA)^{7,8,12}, la noradrenalina (NA)^{13,14}, la serotonina (5-HT)¹⁵ y la acetilcolina (ACh)¹⁶. Nos centraremos aquí fundamentalmente en la modulación mediante DA de la inducción de la plasticidad sináptica en la CPF, puesto que es la cuestión más ampliamente estudiada.

Modulación por DA de la plasticidad sináptica a largo plazo en los roedores

Una característica notable de los mecanismos celulares de inducción de la plasticidad sináptica en la CPF es su dependencia de la DA (tabla 1)^{7,17}, lo cual concuerda con el hecho de que la CPF reciba inervaciones de DA mesocorticales procedentes de neuronas que tienen su origen en el área del tegmento ventral (ATV)¹⁸.

Estudios *in vitro*

En cortes de CPF de la rata, la estimulación de alta frecuencia a fibras aferentes locales en las capas superficiales induce la PLP o la DLP en las neuronas piramidales de la capa V¹⁹. Los estudios

iniciales sugirieron que la inducción de una PLP frente a la de una DLP viene determinada por el grado de activación de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y de DA¹⁹⁻²¹, respectivamente. Sin embargo, estudios recientes han indicado que un factor crucial que regula la inducción de PLP y DLP en estas sinapsis es el nivel de fondo tónico de DA^{22,23}. En la CPF intacta *in vivo*, el nivel de fondo de DA es mantenido tónicamente²⁴ por las descargas espontáneas de las neuronas de DA²⁵, mientras que en cortes de CPF, es probable que la liberación de DA endógena sea muy baja en comparación con lo que sucede *in vivo*, debido a la sección de las inervaciones axónicas de DA. Es necesaria una estimulación de alta frecuencia de las terminaciones de DA restantes procedentes de los axones que quedan para liberar DA en los cortes^{23,26}. En ausencia de un tono de DA tónico en las preparaciones de cortes, la estimulación tetánica de alta frecuencia (que induce una PLP en la CPF del cerebro *in vivo*) induce una DLP con liberación fásica de DA endógena por el estímulo tetánico, que actúa como factor desencadenante crucial²³. Esto sugiere que una diferencia de este tipo en la inducción de la plasticidad sináptica en la CPF entre las condiciones de estudio *in vivo* e *in vitro* podría asociarse al tono de DA tónico, y por tanto un restablecimiento exógeno de la DA de fondo podría permitir la inducción fisiológica de la plasticidad en cortes de CPF. Así pues, la aplicación de DA de fondo (3 $\mu\text{mol/L}$ durante 40 min) al baño convierte la DLP en una PLP dependiente de NMDA a través de la estimulación de los receptores D1 y D2^{22,23}. Más concretamente, la DLP desencadenada por la liberación de evocación rápida de la DA endógena con una estimulación de alta frecuencia a 50 Hz, simulando la frecuencia de la descarga de salvas de las neuronas de DA²⁷ que evoca la liberación de DA fásica en las terminales, se convierte en una PLP cuando el nivel de DA de fondo es elevado tónicamente por la aplicación en el baño de 3 $\mu\text{mol/L}$ de DA²³. Esta acción de facilitación de la PLP que tienen los niveles de DA de fondo más elevados sigue una curva con forma de U invertida, en la que ni el nivel demasiado bajo ni el nivel demasiado alto de DA de fondo ($\leq 1 \mu\text{mol/L}$ y $\geq 10 \mu\text{mol/L}$) logran facilitar la PLP sino que tienden

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4188668>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4188668>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)