

Las **espinas dendríticas** y la **memoria:** un largo camino por recorrer

Ignacio González-Burgos



Todas las células del cuerpo humano, incluyendo las neuronas del sistema nervioso, constan de un núcleo, un citoplasma y una membrana. Las neuronas, en particular, son células que cuentan con varias prolongaciones ramificadas llamadas dendritas, a través de las cuales reciben impulsos nerviosos de otras neuronas, y una prolongación larga llamada axón a través de la cual envían a su vez impulsos a las dendritas de otras células nerviosas.

Las espinas son protuberancias del citoplasma de las dendritas de las células nerviosas (Figura 1). Su denominación fue impuesta originalmente por don Santiago Ramón y Cajal (Figura 2) en un artículo breve titulado “Estructura de los centros nerviosos de las aves”, donde reportó un estudio que realizó usando el método de impregnación de células desarrollado por el italiano Camilo Golgi. Fue publicado el 1 de mayo de 1888 en el primer volumen de la *Revista trimestral de histología normal y patológica*, escrita (en español), editada y financiada por el propio don Santiago. La cita textual decía:

“También, la superficie de las dendritas de las células de Purkinje aparecen erizadas con puntas o espinas cortas, las cuales en su ramificación terminal están representadas por ligeras asperezas” (Figura 3).

En ese memorable artículo, Ramón y Cajal también consignó que no pudo confirmar la presencia de continuidades entre axones y dendritas, por lo que por primera vez se proponía que las neuronas constituyen unidades celulares independientes. Por cierto, esta aseveración se convirtió en la base de la “doctrina de

la neurona”, opuesta a la “teoría reticular” defendida por Camilo Golgi, entre otros.

Paralelamente a Golgi mismo, Kölliker, Dogiel y Meyer ya habían observado espinas dendríticas aun con la aplicación del propio método de Golgi. Sin embargo, dichos científicos desdeñaron la objetividad de tales estructuras, considerándolas artificios de la técnica.

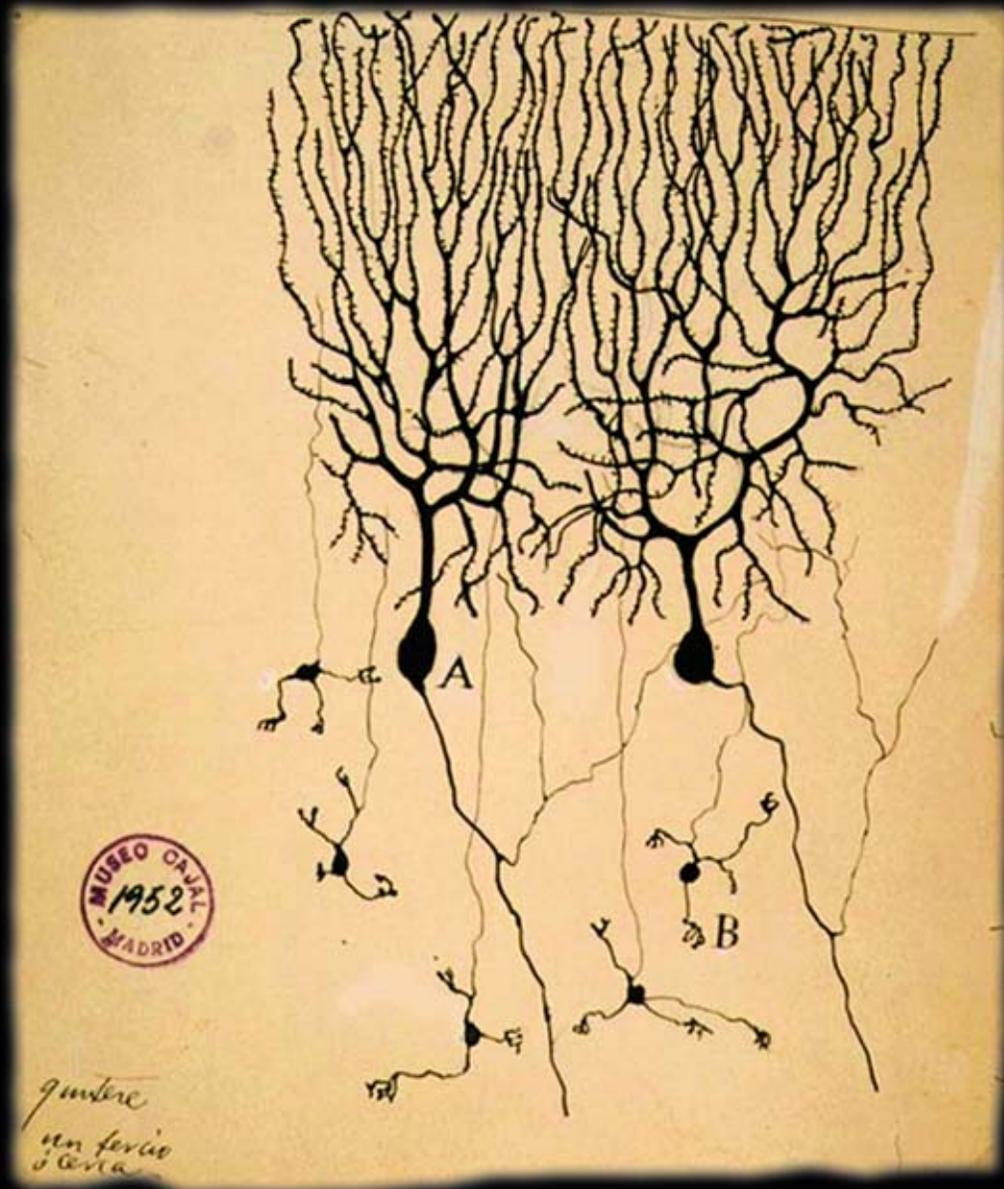
Ranvier enseñó en París el método de impregnación de Golgi al doctor don Luis Simarro, quien a su vez mostró a Cajal en Madrid algunas preparaciones de tejido nervioso impregnado por dicho método. Así, fue don Santiago, tras haber vislumbrado el potencial de tal técnica morfológica y con la mejora posterior de la misma (el método de la doble impregnación), quien se dio a la tarea de demostrar la autenticidad de las espinas dendríticas como estructuras inherentes a la citoarquitectura neuronal. Como resultado de lo anterior, en su obra cumbre *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*, originalmente editada en 1899, Ramón y Cajal escribió:

“Cuando se estudian las expansiones protoplásmicas por el método de Golgi, aprécianse algunos detalles morfológicos que conviene conocer, porque acaso andando el tiempo alcancen trascendencia fisiológica. Uno de ellos es la presencia de ciertos apéndices cortos o espinas colaterales, nacidas en ángulo recto del contorno de las expansiones dendríticas y terminadas por un engrosamiento redondeado o elipsoide.”

Más adelante abunda:

“...que por virtud de las susodichas espinas, la ramificación protoplásmica aumenta su superficie colectora y se establecen

Las neuronas, en particular, son células que cuentan con varias prolongaciones ramificadas llamadas dendritas, a través de las cuales reciben impulsos nerviosos de otras neuronas, y una prolongación larga llamada axón a través de la cual envían a su vez impulsos a las dendritas de otras células nerviosas



Dibujo de neuronas en el cerebelo de una paloma.

Elaborado por Santiago Ramón y Cajal

contactos más íntimos entre aquella y las arborizaciones nerviosas terminales”.

Y concluye:

“Las preparaciones de las espinas de los corpúsculos cerebrales que hemos logrado por el azul de metileno son tan terminantes, que consideramos cerrado definitivamente todo debate sobre este punto.”

Parafraseando tales aseveraciones podríamos rescatar una conclusión científicamente trascendente: las espinas dendríticas son pequeñas expansiones proto-

plásmicas de las células nerviosas que, a manera de apéndices cortos terminadas en un engrosamiento bulboso, podrían contribuir a aumentar la superficie neuronal de contacto entre éstas y las terminales axónicas, quizá de trascendente significado funcional. A más de cien años de distancia, tal expresión es enteramente cierta.

Las espinas después de Ramón y Cajal

No fue sino hasta 1959 que, con el advenimiento del microscopio electrónico, Gray confirmó de manera contundente algunas de las propuestas de Ramón y Cajal. Primero, que las neuronas son en efecto entidades independientes; y segundo, que las espinas constituyen una vía importante de conexión entre axones y dendritas. Otro gran descubrimiento en cuanto al papel de las espinas dendríticas fue que sobre éstas ocurren la mayoría de los contactos sinápticos de tipo excitador, toda vez que se identificó la existencia de sinapsis excitadoras e inhibitoras. De hecho, tal hallazgo representó la evidencia que dio un sentido



Figura 1. Fotomicrografía de una célula piramidal de la tercera capa de la corteza cerebral prefrontal de rata, en la que se aprecia una moderada cantidad de espinas en las dendritas de la arborización tanto apical como basal, cercanas al cuerpo neuronal. Método de Golgi modificado (González-Burgos y colaboradores, 1992).



Figura 2. Fotografía de don Santiago Ramón y Cajal en 1892, en su época como catedrático en Madrid.



Figura 3. Arborización dendrítica de una célula de Purkinje de gato. Se observan claramente las “dendritas erizadas con puntas o espinas cortas” de las que hablaba Cajal en su descripción original de las espinas dendríticas. Método de Golgi modificado (González-Burgos y colaboradores, 1992).

inicial a una de las propuestas que Ramón y Cajal postuló respecto al establecimiento de “contactos más íntimos” (excitadores) de “trascendencia fisiológica” (el potencial post-sináptico excitador).

Así, hacia finales de los años sesenta, era realmente poco el avance del conocimiento teórico y conceptual acerca de la importancia de las espinas dendríticas en la fisiología neuronal, dado que los hallazgos experimentales sólo confirmaban –aunque no por ello eran poco importantes– las propuestas hechas por don Santiago hacía casi cien años antes. Sin embargo, y en aras de hacer justicia al esfuerzo y agudeza intelectual de incontables investigadores contemporáneos, muchos hallazgos relacionados con la morfofisiología de las espinas dendríticas escaparon a la potente visión científica de Ramón y Cajal, dada la naturaleza propia de los métodos morfológicos empleados por don Santiago; esto es, hallazgos sustentados en el estudio de tejido fijado y, por tanto, estático. Así, los *procesos* fisiológicos, que por definición son eventos dinámicos, bien podrían constituir aquellos “detalles morfológicos que

conviene conocer, porque acaso andando el tiempo alcancen trascendencia fisiológica”.

Durante los últimos veinticinco años se han estudiado diversos aspectos de la morfofisiología neuronal. A principios de los años ochenta y a partir de evidencia morfológica parcial previa, Harris y colaboradores (1989) postularon la existencia de al menos tres formas fundamentales de espinas dendríticas, con base en características geométricas precisas: las llamadas espinas *delgadas*, *gordas* y *en hongo*. Con base en sus características geométricas distintivas, ahora se sabe que el papel de cada una de ellas en la transmisión del impulso sináptico es, asimismo, diferente.

Aunque estos tres tipos de espinas son las más numerosas prácticamente en todas las neuronas espinosas del sistema nervioso central, al paso de algunos años se describieron otras, como las dobles, las anchas y las ramificadas o perforadas. Estas últimas han sido motivo de fuerte debate durante al menos los diez años posteriores a su observación inicial, en virtud de su posible participación en la génesis de nuevas espinas

individuales. En este sentido, la hipótesis más aceptada hasta ahora es que las espinas se originan, durante el desarrollo temprano, por el contacto inicial de fibras de paso o terminales sobre una espina primordial alargada denominada *filopodio*, pre-existente en el tronco dendrítico. A partir de dicho contacto inicial, el filopodio se encoge hasta formar una espina “típica” madura (Figura 4). Más aún, el estudio de los procesos dinámicos de las espinas dendríticas ha revelado que ocurren transformaciones entre unos tipos de espinas y otros durante la etapa adulta y que, incluso, existe formación de nuevas espinas (neoformación) y retracción total de las mismas bajo determinadas condiciones de estimulación.

El estudio de las espinas realizado en segmentos dendríticos aislados ha favorecido el hallazgo de que la plasticidad de las espinas depende de la concentración

La memoria se podría concebir como la evocación de recuerdos referidos a experiencias previas

del ión calcio en el interior de éstas, y que tal concentración es regulada por la activación de receptores específicos para el neurotransmisor glutamato, localizados en el compartimiento bulboso de la espina denominada “cabeza”. Así, ahora se sabe que la estimulación diferencial

de las espinas conduce a modificaciones plásticas, ya sean en cuanto a su presencia o ausencia, su distribución, su densidad, su transformación geométrica y, más recientemente, esta última como resultado del comportamiento de animales de experimentación en libre movimiento.

La memoria como proceso neuropsicológico

La conducta podría definirse como la modificación de los patrones de acción resultante de la interacción constante y biunívoca que el individuo establece con el medio. La actividad psíquica que subyace y da sentido a tal modificación está representada por procesos específicos como el aprendizaje y la memoria. En este contexto, la experiencia cultural e individual determina la estructura y el contenido de los esquemas de referencia que el sujeto adquiere a través de la experiencia (aprendizaje) y que evoca posteriormente (memoria). De esta manera, el aprendizaje se torna en una condición indispensable para la formación de recuerdos que son convenientemente utilizados para interactuar con el medio en forma coherente de acuerdo con experiencias pasadas, a fin de resolver tareas futuras concretas y específicas. Así, la memoria se podría concebir como la evocación de recuerdos referidos a experiencias previas.

Existen diversas categorías de análisis para el estudio de la memoria. En cuanto a la duración de los recuerdos, se le clasifica como memoria de corto plazo y de largo plazo; en cuanto a la vigencia de la información disponible, como memoria de referencia y memoria de trabajo; en cuanto al estado de alerta necesario, como implícita y explícita, y en cuanto al contenido de la memoria relacionada consigo mismo, como epi-

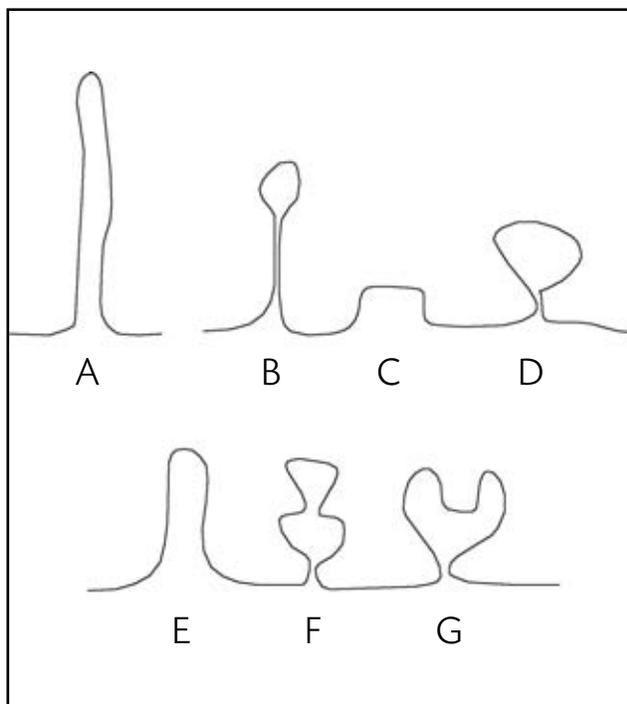


Figura 4. Diagrama que ilustra los diferentes tipos de espinas descritas en la literatura. A: espina primordial o filopodio; B: espina delgada; C: espina gorda; D: espina en hongo; E: espina ancha; F: espina doble; G: espina ramificada o perforada.

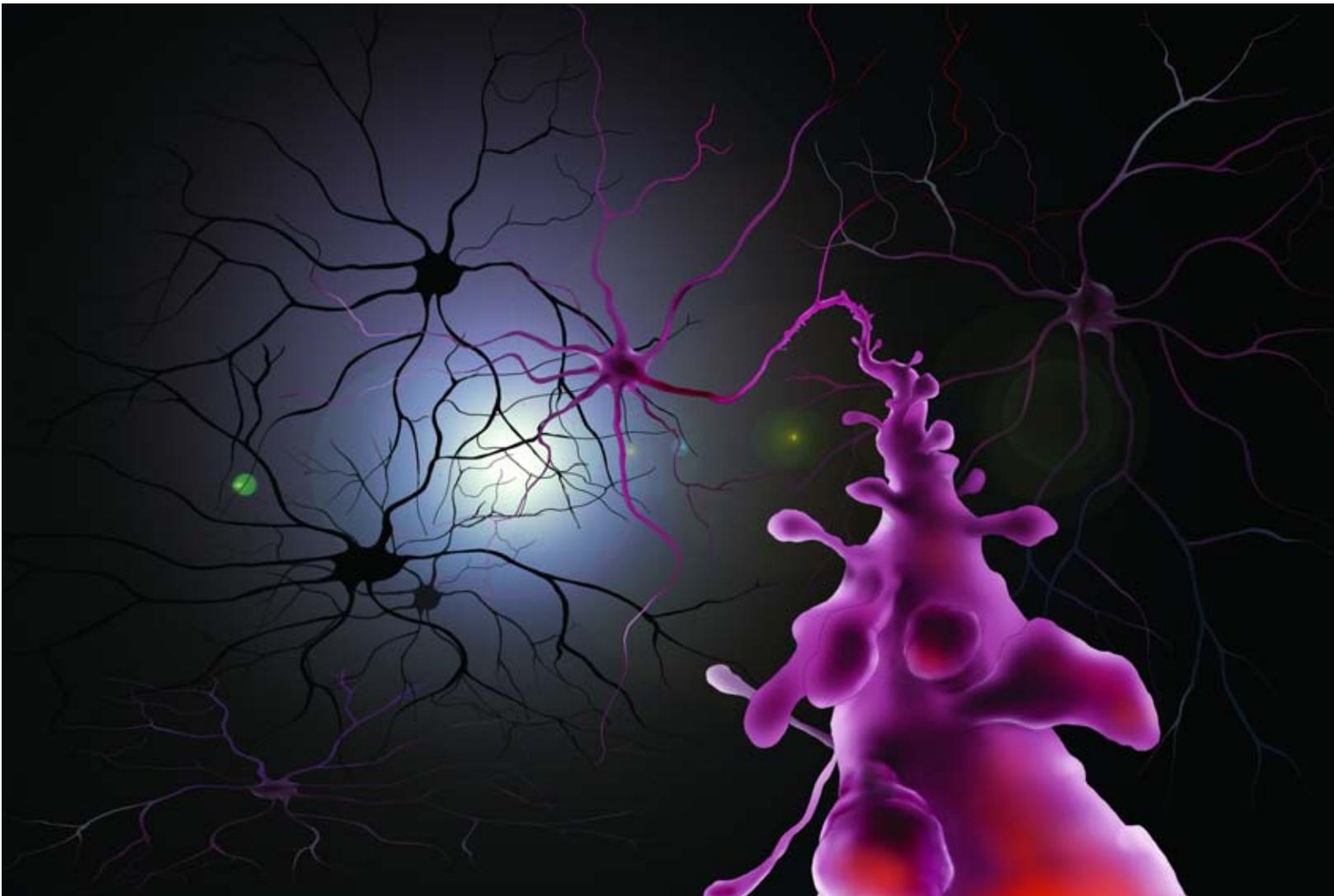
sódica y semántica; y existen otras clasificaciones. Es importante decir que éstas no son formas de memoria necesariamente excluyentes entre sí; por el contrario, algunas guardan interrelaciones por estar incluidas en lo que se ha denominado *sistemas de memoria*.

Con base en estudios realizados en pacientes con daño cerebral que mostraban un desempeño normal en la resolución de ciertas tareas mnésicas (de memoria) pero con deterioro de otras, así como por diversos estudios de neuroimagen en voluntarios sanos, Schacter y Tulving propusieron la existencia de cinco sistemas de

La importancia de las espinas no fue considerada sino hasta después de que se postularon diversas teorías con las que se intentaba explicar las bases morfo-funcionales de la memoria

memoria que se diferencian por los mecanismos de adquisición, retención y recuperación de información que operan interactivamente entre sí, y en los que participan áreas cerebrales más o menos específicas. Así, se ha propuesto la existencia del *sistema de memoria de trabajo*, que

siendo de corto plazo consiste en la actualización “inmediata” de la información previa para la resolución de una tarea específica. Un ejemplo simple de ello es la capacidad para repetir una serie creciente de números que guardan o no una estructura lógica. El *sistema de memoria semántica* se refiere al conocimiento



general que el individuo posee acerca de su entorno; el *sistema de memoria episódica* hace posible la adquisición y recuperación de información acerca de experiencias personales que ocurrieron en un tiempo y lugar particulares; un ejemplo de ello sería preguntarse: “¿en qué escuela estudié la primaria?”. Por su parte, el *sistema de representación perceptual* opera sobre la información que se percibe para determinar la forma y estructura de las palabras y los objetos; una referencia de ello sería: “¿cómo son las manzanas?”. Finalmente, está el *sistema de memoria de procedimiento*, que parte del aprendizaje de habilidades motoras y cognoscitivas y que se manifiesta en un amplio rango de situaciones específicas, como el “saber” manejar un automóvil o el “saber” obtener la raíz cuadrada de un número.

Más recientemente y desde un punto de vista neuroanatómico, White y McDonald (2002) han propuesto que existen tres sistemas de memoria paralelos que consisten en una serie de estructuras interconectadas, entre las cuales destacan como “estructuras centrales” como el hipocampo, el núcleo caudado putamen y la amígdala, aunque también la corteza cerebral tiene una participación relevante. Estudios recientes sugieren que el cerebelo también podría estar involucrado de manera preponderante. Los cinco sistemas de memoria propuestos por Schacter y Tulving pudieran estar relacionados con la actividad de las regiones cerebrales que White y McDonald proponen para la organización de la memoria. Sin embargo, el grado de concordancia o discordancia entre ambos postulados teóricos vigentes requiere sustento experimental. Aun así, un par de hechos comunes a ambas propuestas relativas al dinamismo de la información mnésica es que ésta se transmite de unas neuronas a otras mediante contactos sinápticos y que la vía de entrada a regiones cerebrales circunscritas en general ocurre por vía de sinapsis excitadoras y a través, por tanto, de espinas dendríticas.

Las espinas dendríticas y la memoria

Al paso de los años, la trascendencia fisiológica de las espinas dendríticas de la que hablaba Ramón y Cajal abarcó ineludiblemente al procesamiento

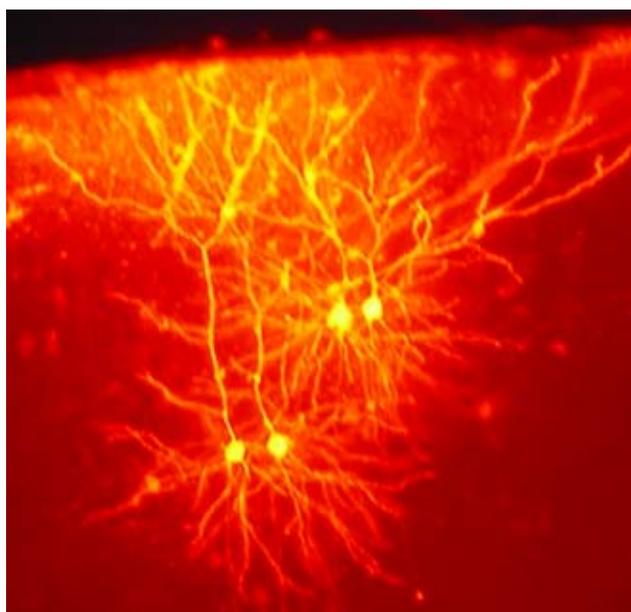




neural de la información propio de la memoria. Sin embargo, la importancia de las espinas no fue considerada sino hasta después de que se postularon diversas teorías con las que se intentaba explicar las bases morfo-funcionales de la memoria. Entre otras, destacaron la teoría del engrama cortical de Lashley, en los años veinte; la teoría de los gradientes de atracción entre las neuronas, postulada por Child, en 1924; la de los módulos neuronales de Young, en 1966; la de los circuitos reverberantes propuesta por Hebb, en 1959; la teoría de la disminución de la resistencia de las sinapsis propuesta por Eccles, alrededor de los años setenta; y hasta aquellas con un enfoque molecular propuestas por diferentes autores entre 1959 y 1966. En sus postulados, la participación activa de las espinas dendríticas más allá de las sinapsis quedaba fuera de discusión.

Quizá un punto de partida crucial lo constituyeron los trabajos pioneros de enfoque electrofisiológico publicados por Bliss y Lømo (1973). Dichos estudios condujeron a la propuesta teórica de que la adquisición y el almacenamiento de información podría estar relacionado con la estimulación sináptica que induce potenciación de larga duración en espinas dendríticas; teoría que hasta la fecha es la más aceptada. En este sentido, estudios posteriores realizados *in vitro* han mostrado que las espinas delgadas son las que favorecen en mayor medida la transmisión del impulso sináptico. Además, la evidencia muestra que las espinas delgadas presentan un dinamismo mayor que el resto, por lo que recientemente Kasai y colaboradores (2003) han sugerido que dicha clase de espinas pudiera estar relacionada con la adquisición de información; esto es, con el aprendizaje. En tanto, las de forma de hongo podrían estar relacionadas más bien con su almacenamiento; es decir, con la memoria.

A este respecto, González-Burgos y colaboradores (2005) han mostrado evidencia experimental de un incremento en la proporción de espinas delgadas en neuronas del hipocampo que se relaciona con una mayor capacidad de aprendizaje de una tarea espacial y que lo mismo ocurre cuando se facilita la actividad de neuronas piramidales de la corteza prefrontal de ratas durante un desempeño conductual significativamente más eficiente en tareas de memoria de corto plazo (Pérez-Vega y colaboradores, 2000).



Éstas y otras evidencias sugieren que hay una estrecha relación entre la plasticidad de las espinas dendríticas y el procesamiento de la información mnésica. Sin embargo, existen otros fenómenos concurrentes asociados a los procesos de aprendizaje y memoria. Se han reportado modificaciones en la terminal presináptica, en la longitud y la arborización de las dendritas, en la actividad de las células gliales, así como en el volumen de regiones cerebrales circunscritas. También se han observado modificaciones en la vascularización del tejido nervioso como resultado de la actividad cognoscitiva.

Lo anterior muestra que si bien las espinas dendríticas podrían estar relacionadas con la plasticidad sináptica que subyace al procesamiento de información mnésica, también es cierto que podrían ser sólo un elemento más en la serie de eventos asociados a dicho procesamiento de información. Desde esta perspectiva, debe evitarse asumir posturas reduccionistas basadas en la pretensión, estéril por cierto, de atribuir de manera exclusiva la manifestación de procesos tan complejos como el aprendizaje y la memoria a la predominancia de una molécula, una estructura, o aún un circuito específico.

Acudiendo a la prudencia que demanda la reflexión anterior, y en el contexto de la participación de las espinas en la organización del aprendizaje y la memoria, quedan varias preguntas por resolver. Entre otras, ¿los diferentes tipos de “memorias” corresponden a diferentes tipos de espinas?, ¿las espinas cambian de una forma a otra en relación con cambios en la duración de la memoria?, ¿la memoria propicia la formación de espinas o las espinas conducen a la formación de huellas mnésicas?, ¿el tamaño de la espina se relaciona con la solidez de la huella mnésica?, ¿qué ocurre con las espinas una vez extinto el trazo de memoria? Así, la pregunta central aún es: ¿existe una “conexión” directa entre la morfofisiología de las espinas y la expresión conductual que denota procesamiento de información mnésica? Y podríamos agregar, ¿cómo influyen otros procesos neuropsicológicos en la “selección” de la información a procesar; y en todo caso, de qué manera afecta esto a la morfofisiología de las espinas? A este respecto, don Santiago cita en su libro *El mundo visto a los ochenta años* –muy probablemente por

experiencia propia—: “Lo que debemos tener presente, jóvenes o viejos, es que la memoria se adhiere y fija mediante tres mordientes diversamente repartidos, pero jamás ausentes, en los cerebros relativamente sanos: el *interés*, la *emoción* y la *atención obstinada*.”

Evidentemente queda mucho que investigar. Seamos cautos; la distancia entre la espina dendrítica y la conducta aún es larga.

Ignacio González-Burgos es investigador responsable del laboratorio de psicobiología del Centro de Investigación Biomédica de Occidente, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Es biólogo y maestro en ciencias en biología celular por la Universidad de Guadalajara. Estudió el doctorado en Ciencias Biomédicas en la Universidad Nacional Autónoma de México. Ha realizado aportaciones en el terreno de los mecanismos de plasticidad morfológica que sustentan la expresión normal y atípica de cualidades cognitivas. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores.

Bibliografía

- Bliss, T. V. P. y T. Lømo (1973), “Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path”, *Journal of Physiology*, Londres, 232, pp. 357-374.
- Fiala, J. C., M. Feinberg, V. Popov y K. M. Harris (1998), “Synaptogenesis via dendritic filopodia in developing hippocampal area CA1”, *Journal of neuroscience*, 18, pp. 8900-8911.
- González-Burgos, I., G. Tapia-Arizmendi y A. Feria-Velasco (1992), “Golgi method without osmium tetroxide for the study of the central nervous system”, *Biotechnique and Histochemistry*, 67, pp. 288-296.
- González-Burgos, I., M. Alejandro-Gómez y M. Cervantes (2005), “Spine-type densities of hippocampal CA1 neurons vary in proestrus and estrus rats”, *Neuroscience letters*, 379, pp. 52-54.
- Harris, K. M., F. E. Jensen y B. H. Tsao (1989), “Ultrastructure, development, and plasticity of dendritic spine synapses in area CA1 of the rat hippocampus: extending our vision with serial electron microscopy and three-dimensional analyses”, en V. Chan-Palay y Ch. Köhler (editores), *The Hippocampus –New Vistas*, Nueva York, Allan R. Liss, pp. 33-52.
- Kasai, H., M. Matsuzaki, J. Noguchi, N. Yasumatsu y H. Nakahara, “Structure-stability-function relationships of dendritic spines”, *Trends in Neurosciences*, 26, pp. 360-368.
- Korkotian, E. y M. Segal (1999), “Bidirectional regulation of dendritic spine dimensions by glutamate receptors”, *NeuroReport*, 10, pp. 2875-2877.
- Muller, D., N. Toni y P. A. Buchs (2000), “Spine changes associated with long-term potentiation”, *Hippocampus*, 10, pp. 596-604.
- Pérez-Vega, M.I., A. Feria-Velasco e I. González-Burgos (2000), “Prefrontocortical serotonin depletion results in plastic changes of prefrontocortical pyramidal neurons, underlying a greater efficiency of short-term memory”, *Brain Research Bulletin*, 53, pp. 291-300.
- Tulving, E. y F. I. M. Craik (editores) (2000), *The Oxford Handbook of Memory*, Oxford University Press.
- White, N. M. y R. J. McDonald (2002), “Multiple parallel memory systems in the brain of the rat”, *Neurobiology of Learning and Memory*, 77, pp. 125-184.