



MECANISMOS CELULARES Y CIRCUITALES DE LA PLASTICIDAD NEURONAL

El concepto de plasticidad sináptica involucra la capacidad del sistema nervioso de modificar sus circuitos de acuerdo a los requerimientos y desafíos con los que se enfrenta un organismo. Esta plasticidad se expresa, entre otras formas, como una variación en la eficacia de la transmisión sináptica. Estudios recientes han demostrado que la asociación entre la actividad presináptica y postsináptica puede inducir potenciación a largo plazo (LTP) o depresión a largo plazo (LTD) dependiendo del orden temporal entre los potenciales de acción pre y postsinápticos. Este fenómeno es denominado "Plasticidad Dependiente de la Sincronización de Espigas" (STDP, del inglés: *Spike Timing Dependent Plasticity*). Los requerimientos temporales para la inducción de LTP o LTD con el paradigma experimental de STDP han sido confirmados en una amplia variedad de sinapsis excitatorias del sistema nervioso central. La mayoría de las investigaciones han explorado los mecanismos celulares responsables de la inducción de STDP en sinapsis excitatorias. Sin embargo, sólo algunos trabajos han explorado los mecanismos circuitales que modulan la STDP en sinapsis inhibitorias. Considerando papel central de las interneuronas GABAérgicas en la regulación de la plasticidad neuronal, nuestro laboratorio investiga los mecanismos celulares y circuitales que regulan la inducción de potenciación y depresión sináptica en circuitos inhibitorios en la región de CA1 del hipocampo.

Líneas de investigación.

Nuestro laboratorio está interesado en estudiar los mecanismos celulares y moleculares que regulan los cambios plásticos a corto y largo plazo en los circuitos cerebrales, tanto en condiciones fisiológicas como neuropatológicas.

Actualmente estamos trabajando en dos líneas generales de investigación:

1- INTERACCIÓN ENTRE SISTEMAS DE ENDOCANABINOIDES Y ACETILCOLINA.

Se ha identificado en el cerebro un sistema canabinoide endógeno compuesto por un tipo de receptor CB1, una serie de ligandos endógenos y las enzimas encargadas de su biosíntesis y degradación. Los endocannabinoides (eCBs) son liberados por las neuronas, y sus efectos pueden ser mimetizados por drogas psicotrópicas procedentes de la planta del cannabis. La activación de los receptores para eCBs está involucrada en múltiples procesos cerebrales, tales como la memoria, el aprendizaje o la percepción del dolor. Los receptores CB1 inhiben la liberación de varios neurotransmisores y neuromoduladores, entre ellos la dopamina, el GABA, la serotonina, el glutamato, la noradrenalina y la acetilcolina. Nuestro laboratorio está interesado en estudiar como la interacción entre estos neurotransmisores regulan diferentes procesos fisiológicos, como la plasticidad sináptica en neuronas excitatorias e inhibitorias, en aprendizaje y memoria, así como en procesos patológicos (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, estrés, ansiedad y depresión).

2- ENDOCANABINOIDES, ACETILCOLINA Y NEUROPATOLOGÍAS

La regulación de la excitabilidad postsináptica es crucial para la regulación de la capacidad de integración neuronal y de las reglas que gobiernan la inducción de la plasticidad sináptica y la excitabilidad cerebral. Diversos estudios han demostrado que las interneuronas parecen estar implicadas en la etiología de varios trastornos neurológicos y psiquiátricos, como la esquizofrenia, depresión o epilepsia, así como trastornos asociados al envejecimiento normal y patológico. Se ha demostrado que el sistema de eCBs y colinérgicos son claves para mantener el balance entre excitación e inhibición cerebral. Nuestro laboratorio está estudiando los mecanismos celulares y circuitales mediante los cuales la señalización de eCBs y acetilcolina participan en la epileptogenesis.

TÉCNICAS:

- Electrofisiología en rebanadas de cerebro: registro de "*patch-clamp*" modalidad *Whole Cell*. Registros dendríticos, registro dobles
- Imagen de Calcio en rebanadas de cerebro (colaboración con C. Bonansco, UV)
- Estudios conductuales (colaboración con A. Dagnino, UV)
- Inmunocitoquímica y tráfico de receptores (Colaboración con N. Inestrosa, PUC)

PROYECTOS

- 2009-2011: Investigador Principal Fondecyt, Conicyt n° 11090059 "Concurso regular de iniciación a la investigación" del FONDECYT (Chile), cuyo título es "REGULATION OF INHIBITORY SYNAPTIC PLASTICITY BY ENDOCANNABINOIDS AND ACETYLCHOLINE".
- 2010-2012: Co-Investigador Fondecyt, Conicyt n° 1100385. Concurso regular FONDECYT (Chile), cuyo título es: CONTRIBUTION OF GLUTAMATE RELEASED BY ASTROCYTES TO HIPPOCAMPAL EPILEPTOGENESIS. Investigador principal Christian Bonansco. •

INTEGRANTES DEL LABORATORIO

Marco Fuenzalida, Investigador Principal.

Juan Ahumada, Estudiante Magister Neurociencia.

Claudia Espinoza, Estudiante Magister Neurociencia.

Guillermo Rodríguez, Asistente Investigación.

Tania Cerda, Bioquímica, Asistente Investigación.

Carlina Tapia, Técnica.

PUBLICACIONES ISI

- Bonansco C, Couve A, Perea G, Roncagliolo M, and **Fuenzalida M**. Glutamate released spontaneously from astrocytes set the threshold on synaptic plasticity. *European Journal of Neuroscience*. Apr;33(8):1483-92. 2011.
- Loreto Cuitino, Juan Godoy, Christian Bonansco, Andres couve, **Marco Fuenzalida**, and Nibaldo Inestrosa "Wnt-5a Modulates Recycling of Functional GABAA Receptor on Hippocampal Neurons". *J Neuroscience* 2010 Jun 23;30(25):8411-20.
- **Fuenzalida M**, Fernández de Sevilla D, Alejandro Couve and Buño W. Role of AMPA – NMDA receptors and back-propagating action potential in spike-timing dependent plasticity. *J Neurophysiology*, Jan 103(1):47-54, 2010.
- Waldo Cerpa, Ginny Farías, **Marco Fuenzalida**, Christian Bonansco and Nibaldo C. Inestrosa. Wnt-5a occludes A β oligomer-induced depression of glutamatergic transmission in hippocampal neurons. *Mol Neurodegener*. Jan 18;5:3. 2010
- **Fuenzalida M**, Aliaga E, Olivares V, Roncagliolo M, Bonansco C. Developmental increase of asynchronous glutamate release from hippocampal synapses in mutant taiep rat. *Synapse*. Jun;63(6):502-9. 2009
- Christian Bonansco, **Marco Fuenzalida**, Eduardo Couve Esteban Aliaga and Manuel Roncagliolo. The Taiep Rat: A Neurological Mutant as a Model to Understand the Role of Glial Cells in Synaptic Transmission. *Austral - Asian Journal of Cancer* ISSN-0972-2556, Vol. 8, No. 2, April 2009
- **Fuenzalida M**, Fernández de Sevilla D and Buño W. The temporal window for spike timing dependent plasticity is regulated by the slow calcium-dependent after hyperpolarization. *Journal Neuroscience* 27:11940-8, 2007.
- *Fernandez de Sevilla D, ***Fuenzalida M**, Porto Pazos AB, Buno W. Selective shunting of NMDA EPSP component by the Slow After Hyperpolarization in rat CA1 pyramidal neurons. *J Neurophysiol*. 97:3242-3255, 2007. * D. Fernández de Sevilla and M. Fuenzalida contributed equally to this work.
- Bonansco C, **Fuenzalida M**, Olivares V, Molina C, Roncagliolo M. Asynchronous transmission in the CA3-CA1 hippocampal synapses in the neurological mutant taiep rat. *J Neurosci Res*. 2007 Jan;85(1):223-9.
- **Fuenzalida M**, Roncagliolo P, Bonansco C, Roncagliolo M. Immature developmental pattern of the monosynaptic reflex in isolated spinal cord of glial mutant taiep rats. *Brain Res Dev Brain Res*. 2004 Nov 25;153(2):197-202.
- Le Ray D, Fernandez De Sevilla D, Belen Porto A, **Fuenzalida M**, Buno W. Heterosynaptic metaplastic regulation of synaptic efficacy in CA1 pyramidal neurons of rat hippocampus. *Hippocampus*. 2004;14(8):1011-25.
- Bonansco C, **Fuenzalida M**, Roncagliolo M. Altered synaptic and electrical properties of lumbar motoneurons in the neurological glial mutant taiep rat. *Exp Brain Res*. 2004 May;156(1):104-10. Epub 2003 Dec 19.

Colaboraciones Científicas

- Christian Bonansco, Universidad de Valparaíso
- Alexies Dagnino, Universidad de Valparaíso
- Manuel Roncagliolo, Universidad de Valparaíso
- Alfonso Araque. Instituto Cajal, CSIC. Madrid España.
- Washington Buño. Instituto Cajal, CSIC. Madrid España.
- David Fernández de Sevilla. Universidad Autónoma de Madrid. España.
- Claudia Castillo Martín del Campo, Universidad Autónoma México.
- Nibaldo Inestrosa. Pontificia Universidad Católica de Chile.