



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias
División de Ciencias Biológicas
Departamento de Ciencias Ambientales

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

**" Plasticidad de espinas dendríticas en
neuronas cerebelares y prefrontales asociada al
aprendizaje motor, en ratas adultas "**

Tesis

que para obtener el grado de

**MAESTRO EN CIENCIA DEL COMPORTAMIENTO
(ORIENTACIÓN NEUROCIENCIA)**

Presenta

David González Tapia

Comité tutorial

Dra. Marisela Hernández González (Directora)

Dr. Miguel Ángel Guevara Pérez

Dra. Andrea Cristina Medina Fragoso

Guadalajara, Jalisco

Mayo de 2015

AGRADECIMIENTOS

Con mucho cariño, agradezco al Dr. Miguel Ángel Guevara, a la Dra. Cristina Medina y especialmente a la Dra. Marisela Hernández González, mis maestros, por su paciencia, dedicación y compromiso con mi formación profesional y personal a lo largo de esta etapa. Me siento en verdad muy orgulloso de ser ahora y siempre su estudiante. Gracias por darme un ejemplo de profesionalismo tan sincero y por todas sus enseñanzas.

Gracias a mis compañeros y amigos del laboratorio de Neurofisiología de la conducta reproductiva, por su compañerismo, apoyo y momentos que hicieron de esta experiencia algo inolvidable.

A todos mis compañeros de generación, que además de ser estupendos colegas se convirtieron en extraordinarios amigos; gracias por sus sonrisas y por hacerme disfrutar de vivencias que siempre recordaré de manera tan especial, les deseo lo mejor en la vida a todos.

Muchas gracias a todos los profesores con quienes tuve el placer de tomar clases, por compartir su conocimiento y por haberme formado de tan estupenda forma en el área más bonita del conocimiento... las neurociencias.

Mi infinito agradecimiento al Dr. Ignacio González Burgos por su guía y participación a lo largo de este proceso; gracias por haberme iniciado formativamente en la investigación y contagiarme de optimismo para seguir persiguiendo mis ideales profesionales.

A TODOS mis compañeros del laboratorio de Psicobiología, especialmente a Myrna Monserrat González, Myrna Nallely Vázquez y por supuesto a mi maestra y gran amiga la Dra. Dulce Velázquez, por participar activamente en el desarrollo de este trabajo, por apoyarme y compartir conmigo esta experiencia.

Gracias a mi mamá, mi papá y mi hermana Diana por su apoyo incondicional. Su inmenso amor y su confianza en mí hicieron posible que me encuentre hoy en día compartiendo y disfrutando este logro con muchas personas, sin embargo ESTA TESIS ES PARA USTEDES, MIL GRACIAS. Los quiero mucho.

Gracias a ti mi amor, mi mejor amiga, mi cómplice y mi inspiración más grande para ser mejor persona y dar todo de mí. Gracias por apoyarme en los momentos más pesados y más bonitos de esta etapa. En cada espacio en blanco estas tú porque en todo momento estuviste a mi lado, en mi mente y en mi corazón.
TE AMO ALEJANDRA.

Quiero agradecer a la Universidad de Guadalajara, al Instituto de Neurociencias de la misma Universidad y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por darme la oportunidad de desarrollarme profesionalmente y haber sembrado en mí la filosofía de siempre pensar y trabajar.

Finalmente, quiero agradecer a todas las personas que de alguna manera estuvieron a mi lado durante la realización de este trabajo, amigos, familia y a todos aquellos que me han apoyado en momentos difíciles y han estado conmigo en momentos de gran alegría.

A TODOS, MUCHAS GRACIAS.

ÍNDICE

Resumen	1
Abstract	2
Introducción.....	3
Antecedentes.....	5
Aprendizaje.....	5
Cerebelo.....	6
Corteza prefrontal.....	9
Participación del cerebelo y la corteza prefrontal en el aprendizaje motor.....	12
Espinas dendríticas.....	21
Plasticidad mediada por espinas dendríticas	23
Aprendizaje motor y plasticidad.....	25
Planteamiento del problema.....	34
Objetivo General.....	35
Objetivos Particulares.....	35

Hipótesis general	36
Hipótesis particulares.....	36
Variables dependientes.....	37
Variables independientes.....	37
Materiales y métodos.....	38
Aprendizaje motor.....	40
Estudio morfológico.....	42
Análisis estadístico.....	43
Resultados	44
Conducta	44
Morfología	46
Densidad total y proporcional de los diferentes tipos de espinas dendríticas en las neuronas de Purkinje del lóbulo paramediano cerebelar	46
Densidad total y proporcional de los diferentes tipos de espinas dendríticas en las neuronas piramidales de capa V de la corteza prefrontal.....	50

Discusión	54
 Conducta	54
 Cambios plásticos de las espinas dendríticas en las neuronas de Purkinje del lóbulo paramediano del cerebelo	61
 Cambios plásticos de las espinas dendríticas en las neuronas de capa V de la corteza prefrontal	68
 Otras consideraciones	75
Conclusiones	76
Referencias	79
Acta del comité de ética.....	93

RESUMEN

El aprendizaje motor es la capacidad de desarrollar habilidades nuevas en función de la práctica y se ha mostrado la participación de estructuras cerebrales como la corteza prefrontal y el cerebelo en paradigmas de aprendizaje motor. Sin embargo pocos estudios han descrito los cambios plásticos asociados al procesamiento de la información sináptica durante el aprendizaje motor. En este trabajo se describen los cambios plásticos de las espinas dendríticas de neuronas piramidales de la corteza prefrontal y de neuronas de Purkinje del lóbulo paramediano del cerebelo, en un paradigma de entrenamiento motor acrobático a lo largo de 6 días. Seis ratas macho Sprague-Dawley adultas fueron asignadas para el estudio morfológico en cada uno de los 6 días de entrenamiento, utilizando una variante del método de Golgi. Se cuantificó la densidad numérica de espinas dendríticas y la densidad proporcional de cada tipo. Las neuronas piramidales presentaron un mayor número de espinas en los días 1 y 3, así como más espinas delgadas el día 1 y menos espinas en hongo los días 2, 5 y 6. Las neuronas de Purkinje, mostraron un mayor número de espinas dendríticas en los días 2 y 6, así como un mayor número de espinas delgadas y menos espinas en hongo al tercer día de entrenamiento motor acrobático. Debido a que las espinas delgadas se asocian con la adquisición de información novedosa y las espinas en hongo con el almacenamiento de la información a largo plazo, se sugiere que el papel rectificador de la corteza prefrontal durante el aprendizaje motor es predominante en los primeros días de entrenamiento. Por otra parte, los cambios plásticos que exhibe el cerebelo sugieren que el aprendizaje motor es más evidente en el tercer día de entrenamiento en función del menor número de espinas en hongo y el aumento de espinas delgadas de manera paralela. Estos resultados fundamentan los cambios plásticos asociados con el proceso de aprendizaje motor y sugieren la diferente participación de la corteza prefrontal y del cerebelo en la rectificación de la información relacionada con el desarrollo de habilidades motoras y con el aprendizaje de las mismas.

ABSTRACT

Motor learning is defined as the capacity to develop new skills through practice. Some motor learning paradigms have associated various brain structures, such as the prefrontal cortex and the cerebellum, with this phenomenon; however, few studies have described the plastic changes that underlie synaptic information processing during motor learning. Therefore, the present study examined plastic changes in the dendritic spines of pyramidal neurons in the prefrontal cortex and in paramedian lobule Purkinje cells of the cerebellum over 6 days of an acrobatic motor training paradigm. Six adult male Sprague-Dawley rats were selected for a morphological study on each one of the 6 training days using a modified Golgi stain method. Numerical density and spine type proportions were quantified by direct observation under a light microscope. The pyramidal neurons showed a higher number of dendritic spines on days 1 and 3, more thin spines on day 1, and fewer mushroom spines on days 2, 5 and 6. The Purkinje cells had a larger number of dendritic spines on days 2 and 6 with a higher density of thin spines and fewer mushroom spines on day 3 of training. Since thin spines are associated with the acquisition of novel information, while mushroom spines are more closely-related to the long-term storage of information, it is suggested that the rectifying participation of the prefrontal cortex during motor learning is predominant on the first days of training. Also, findings suggest that motor learning is more evident on day 3 of training, as reflected in the increased number of thin spines and the reduction of mushroom spines in the cerebellum. This study supports the presence of plastic changes associated with motor learning processes, and suggests differential involvement of the prefrontal cortex and cerebellum in rectifying information related to the development of motor skills and the ability to learn them.

INTRODUCCIÓN

Desde las descripciones hechas a principios del siglo XIX por Santiago Ramón y Cajal, acerca de la organización anatómica y funcional del sistema nervioso, el interés de los investigadores en el área de las neurociencias se ha enfocado en gran medida a determinar cuáles son los fenómenos que ocurren en el cerebro humano para así poder explicar la conducta. Estos fenómenos han sido estudiados de manera multidisciplinaria y sinérgica, resultando en una vasta cantidad de evidencia experimental acerca de los factores genéticos y moleculares, así como de cambios morfológicos, electrofisiológicos y de otras índoles que, en conjunto, ayudan a entender de mejor manera la conducta humana y la complejidad del sistema nervioso.

Existen datos que correlacionan ciertas características morfológicas neuronales con la expresión de la conducta y es con esta perspectiva que si bien la conducta puede ser considerada como el resultado de múltiples procesos psicobiológicos que conllevan finalmente a los seres vivos a adaptarse a su ambiente, la aplicación experimental de pruebas conductuales sirve a los investigadores para describir los fenómenos de plasticidad cerebral asociados a la conducta.

Los procesos cognoscitivos entre los cuales se distinguen la capacidad de aprender, prestar atención, almacenar y recuperar información, entre otras, han sido objeto de estudio por muchos grupos de investigación en el área de las neurociencias. Particularmente, el aprendizaje es un proceso cognoscitivo que implica la adquisición de información novedosa y la integración de la misma en circuitos neurales específicos para su posible y posterior recuperación, para lo cual la memoria resulta trascendente.

Así como en otros seres vivos, en los seres humanos se presenta la capacidad de aprender diversas tareas, lo cual conlleva a una interacción más

eficiente con el entorno. En este sentido el ser humano no se limita únicamente a desarrollar los procesos intelectuales, también aprende a socializar, a manejar las emociones, a relacionarse sexualmente con su contraparte de género e incluso aprende a modular su actividad motora.

En lo que a la actividad motora respecta, existen diferentes regiones encefálicas que participan en la planeación, la modulación, la ejecución del movimiento y es en algunos de estos procesos en los que la corteza prefrontal y el cerebelo tienen un papel crucial. El aprendizaje motor, es decir, la capacidad de afinar movimientos en función de la práctica de los mismos, representa una cualidad cognoscitiva trascendente para poder desarrollar nuevas habilidades y destrezas que permitan llevar a cabo tareas propias de la conducta humana. Al igual que en otras estructuras cerebrales relacionadas con procesos cognoscitivos, ciertas regiones del cerebelo participan activamente en el proceso de aprendizaje y particularmente en el aprendizaje motor. De esta manera, el cerebelo, y particularmente las neuronas que se encuentran en ciertas regiones cerebelares, están sujetas a fenómenos plásticos que finalmente llevan a la expresión de la conducta motora tras la ejecución de diversas tareas. Por su parte, la corteza prefrontal, juega un papel importante en el proceso de aprendizaje de tareas motoras al actuar como un rectificador de la información que es aprendida. De igual manera que en el cerebelo, la corteza prefrontal también posee neuronas que son susceptibles a experimentar modificaciones que en buena medida, pueden dar pie a comprender cómo es que ocurre el procesamiento de información para lograr el aprendizaje motor.

El entendimiento de los procesos psicobiológicos que se ven involucrados en la capacidad de aprendizaje de tareas motoras resulta útil para el desarrollo de terapias de rehabilitación, para explicar cómo los seres humanos adquieren la capacidad de moverse conforme se desarrollan y resulta importante para describir las bases neurales de la adquisición de información novedosa.

ANTECEDENTES

Aprendizaje

Es importante mencionar antes de dar una definición particular del aprendizaje, que las capacidades cognoscitivas son difíciles de caracterizar si no se toman en cuenta los fenómenos psicobiológicos que actúan en conjunto para la expresión de la conducta. Esto significa que para entender, por ejemplo, cómo es que operan los mecanismos que regulan el aprendizaje es indispensable asociarlo con otras capacidades cognoscitivas como la atención y la memoria.

Este “conjunto de procesos correlacionados” son en realidad el cúmulo de eventos que deben ocurrir para la expresión de la conducta; lo anterior se define como sistema de memoria (Tulving, 2000). Sin embargo, al extender este concepto y tener claro que estos sistemas de memoria representan “la interacción entre los sistemas de adquisición, retención y recuperación de información” (Sherry & Schacter, 1987), se tiene un punto de partida más claro para caracterizar los eventos que llevan finalmente a la expresión de la conducta y particularmente del aprendizaje.

Con esta perspectiva es posible entender la relevancia del proceso de aprendizaje dentro de las funciones cognoscitivas que llevan al ser humano a adaptarse de manera eficiente a su entorno. Se puede definir al aprendizaje como el proceso en el cual ocurre la adquisición de información novedosa, cómo ésta pasa a formar parte de circuitos neurales que permitan almacenarla, consolidarla y, si la circunstancia lo demandara, recuperarla (procesos en los cuales la memoria resulta trascendente); de esta manera el aprendizaje es un evento psiconeural que hace posible integrar la información novedosa, ya sea de manera consciente o inconsciente (Tranel & Damasio, 1995).

Es común que se piense en la capacidad de aprendizaje como una actividad consciente, sin embargo, existen diferentes maneras en las cuales se puede adquirir información novedosa. Efectivamente, es posible hacerlo conscientemente; ejemplos de ello son el aprendizaje declarativo, el aprendizaje espacial o el aprendizaje de tareas para la resolución de problemas que involucran la memoria de trabajo. Sin embargo, el aprendizaje puede también darse de manera inconsciente o implícitamente. En este sentido, hay diferentes ejemplos que pueden ser representativos de ello: el condicionamiento clásico, la habituación, la sensibilización y el aprendizaje motor, son algunos ejemplos (Sweatt, 2003). Pese a lo anterior, el aprendizaje motor, es un proceso que involucra no solamente regiones cerebrales diferentes, entre las que destacan el cerebelo y la corteza cerebral prefrontal, sino también circuitos distintos entre las neuronas de tales regiones cerebrales.

Cerebelo

El cerebelo es una estructura metencefálica situada en la fosa posterior del cráneo. Se ubica sobre la superficie dorsal del tallo cerebral y contribuye a la formación del techo del cuarto ventrículo (Antúnez, 1980). Filogenéticamente el cerebelo puede dividirse en tres regiones: 1) el arquicerebelo, que comprende principalmente la última folia posterior del vermis y los lóbulos floculonodulares, relacionado preponderantemente con la modulación del tono muscular, el equilibrio y la postura; 2) el paleocerebelo, que abarca prácticamente toda la región vérmica y la parte más anterior de los hemisferios cerebelares. Finalmente, 3) el neocerebelo comprende la mayor parte de los hemisferios cerebelares y parte del vermis (Figura 1). Filogenéticamente el neocerebelo es más reciente y se asocia neuroanatómicamente y funcionalmente con la neocorteza del cerebro de manera preponderante, con los núcleos pontinos y con los núcleos olivares inferiores del tallo cerebral. El neocerebelo participa de manera relevante en la coordinación muscular subyacente a la actividad psicomotriz y en la planificación

motora (Noback & Demarest, 1967). Aunque más adelante se discutirá, cabe mencionar aquí que de manera particular el lóbulo paramediano de la neocorteza cerebelar está directamente involucrado en el aprendizaje de tareas motoras novedosas.

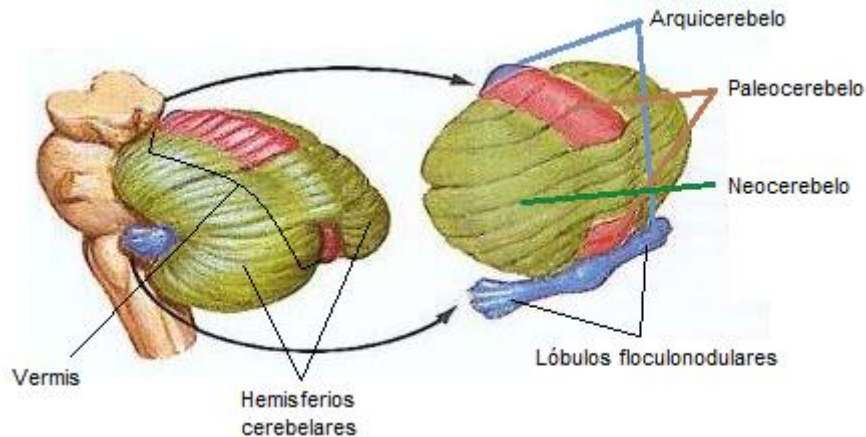


Figura 1. Esquema que muestra las regiones que componen al cerebelo de acuerdo a su origen filogenético. Modificado de Rubin et al., 2007.

La neocorteza del cerebelo se encuentra plegada en folias y esta representación anatómica permite observar de manera externa únicamente el 15 por ciento aproximadamente de la superficie total de la corteza cerebelar, misma que de acuerdo a su estructura histológica está compuesta por tres capas. Desde la parte más profunda del cerebelo en donde se encuentran diversos núcleos celulares en el cerebelo, hacia la parte más externa luego de pasar por la sustancia blanca, encontramos en orden consecutivo a las capas granular, a la capa de células de Purkinje y a la capa molecular (Figura 2). En cada una de ellas se encuentran diferentes tipos de células con funciones particulares dentro de la circuitería propia de la corteza cerebelar; entre ellas encontramos células granulares, células de Golgi, células estrelladas, células en canasta, así como neuronas de Purkinje (Barr, 1974).

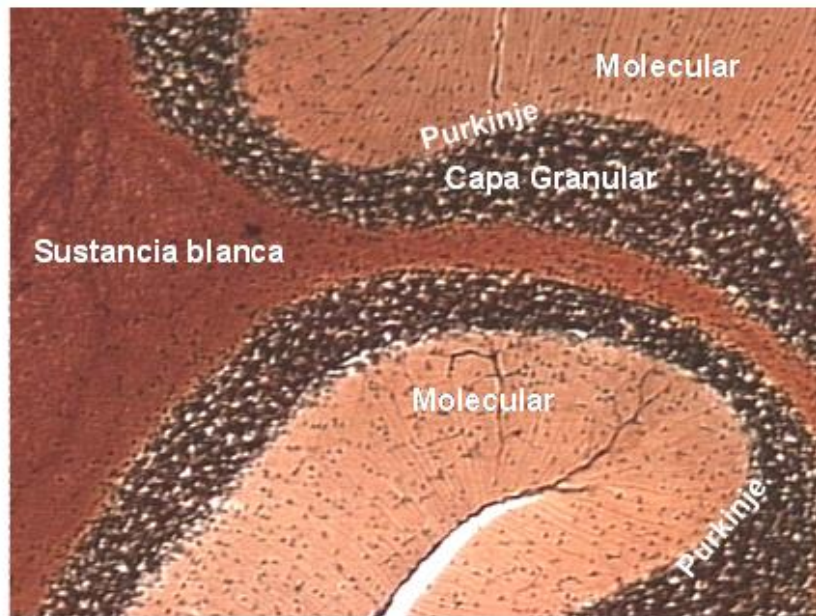


Figura 2. Doble impregnación en caliente de Rio-Ortega en la que se muestran las diferentes capas que componen la corteza del cerebelo. Modificado de González-Burgos., 1982.

Las células de Purkinje son una estirpe neuronal presente en la corteza del cerebelo, que representa el principal componente celular que envía información que sale del cerebelo en respuesta a la excitación que dicha estructura recibe. La información que arriba al cerebelo por medio de las fibras trepadoras y musgosas es procesada principalmente por las células de Purkinje, dada su interacción con fibras paralelas de las células granulares. Estas células granulares representan un nexo entre la información que llega al cerebelo por medio de fibras musgosas, misma que finalmente será integrada por las neuronas de Purkinje y con la participación de circuitos neurales intracorticales específicos. A partir de dicha integración neural, el aprendizaje de tareas motoras novedosas puede llevarse a cabo (Kleim, 1998) (Figura 3).

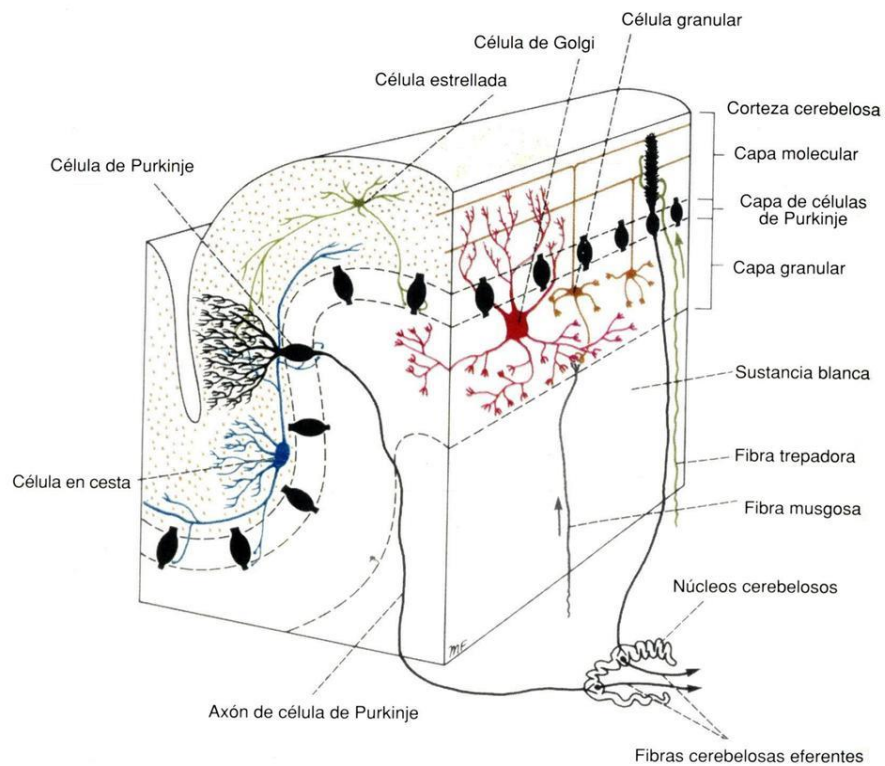


Figura 3. Esquema que ilustra los tipos celulares y las conexiones presentes en la corteza del cerebelo. Somas de células de Golgi y células granulares en la capa granular; células en cesta o canasta y células estrelladas en la capa molecular en la cual se bifurcan los axones de células granulares para dar origen a las fibras paralelas.

Corteza prefrontal

La corteza cerebral es un manto de sustancia gris que se encuentra en todo el cerebro y que de acuerdo a la conectividad que presenta con distintas áreas cerebrales y entre sí misma, es considerada esencial para el desarrollo de las capacidades intelectuales y para otras facultades neurales de alto orden (Noback & Damarest, 1967).

Al igual que como fue mencionado en el apartado anterior sobre el cerebelo, la corteza cerebral también puede dividirse en regiones de acuerdo a bases filogenéticas. De acuerdo a ello se puede identificar a la arquicorteza, que está relacionada con mecanismos neurales asociados a la emotividad y a la conducta afectiva, comprendiendo áreas como el hipocampo, el giro dentado y la región subicular. La paleocorteza se relaciona principalmente con la olfacción e involucra áreas como el giro parahipocampal medial, el uncus, la corteza piriforme y la sustancia perforada anterior. Finalmente, la neocorteza representa la porción de la corteza cerebral con un desarrollo filogenético más reciente y es bastante extensa, comprendiendo las regiones occipital, temporal, parietal y frontal. Esta última está conformada por la corteza premotora, motora, suplementaria, el área de Broca y por la corteza prefrontal, en el humano (Noback & Damarest, 1967).

Para diferenciar a la corteza prefrontal de las demás zonas que componen la corteza cerebral se toma un criterio propuesto por Rose y Woolsey en el cual se identificó a las regiones que hoy forman parte de la corteza prefrontal como el blanco principal de fibras provenientes del núcleo del tálamo mediodorsal (Rose & Woolsey, 1948). Sin embargo, cabe mencionar que esto es sólo el criterio aceptado para definir a la corteza prefrontal pese a que existen otras regiones talámicas, corticales y subcorticales que también se conectan con ella. En la rata, la corteza prefrontal está dividida en dos regiones: medial y orbital (Dalley, Cardina & Robbins, 2004) (Figura 4). El núcleo medio dorsal se proyecta hacia regiones prefrontales mediales y orbitales, más no a la corteza motora dorsolateral como ocurre en el caso de primates y humanos (Guevara, Hernández-González & Ramos-Guevara, 2004). La región prefrontal medial incluye a la corteza precentral medial (Fr2); corteza cingular dorsal (Cg1); corteza prelímbica (Cg3) y corteza infralímbica (IL); es importante recordar que el estudio histológico del presente trabajo se enfocará a las regiones Cg1 y Fr2 de la corteza prefrontal, como se indica en la figura 4.

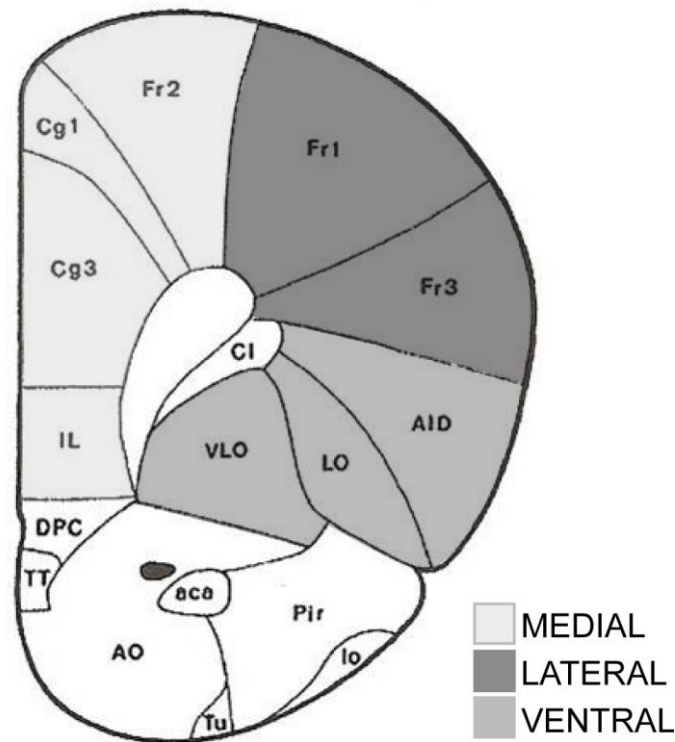


Figura. 4. Imagen que muestra un corte coronal del cerebro de la rata en Bregma 3.70 mm donde se observan las regiones que componen a la corteza prefrontal medial, a la corteza motora lateral y a la región cortical ventral. Corteza prefrontal medial: corteza precentral medial, FR2; corteza cingular dorsal, Cg1; corteza prelímbica, Cg3; corteza infralímbica, IL. La región motora lateral muestra el área frontal 1 o Fr1 y 3 Fr3. La región ventral incluye a la corteza orbitofrontal, constituida por las regiones orbitofrontal y orbitolateral (VLo y Lo) y la corteza insular agranular (AID). Modificado de Paxinos & Watson, 1986.

Para entender la conectividad de la corteza prefrontal con otras regiones es importante conocer primeramente la organización microscópica de las células que la componen. En la corteza prefrontal (así como en la mayor parte de la corteza del cerebro) se pueden identificar básicamente 6 capas organizadas de manera horizontal: La capa más externa de la corteza, también denominada capa molecular ó capa I, está conformada por ramificaciones dendríticas de neuronas piramidales de capas más internas y contiene células horizontales de Cajal. La capa II ó capa granular externa, está compuesta como su nombre lo dice, de

células granulares y también de neuronas piramidales pequeñas. Las neuronas granulares de capa II y IV son interneuronas que utilizan al neurotransmisor gamma-aminobutírico (GABA), mientras las piramidales de capa III y V son neuronas de proyección glutamatérgicas que inervan otras regiones corticales y subcorticales como el cuerpo estriado (Antúnez, 1980).

De manera general se considera que la corteza frontal participa en procesos cognoscitivos, en las emociones y en el control del movimiento (Catalá-Carceló, 2002), y como se revisará más adelante, de acuerdo a la interconectividad que tiene con otras regiones cerebrales como el cuerpo estriado y los ganglios basales, participa activamente en el aprendizaje motor.

Participación del cerebelo y la corteza prefrontal en el aprendizaje motor

Como ya se mencionó, los hábitos y las habilidades motrices son capacidades que pueden ser aprendidas de manera inconsciente, de esta manera la integración de información aprendida es recuperada inconscientemente para su ejecución. El aprendizaje motor puede ser definido como el “refinamiento de manera implícita de los movimientos en función de su ejecución a través de la práctica” (Kandel et al; 2000; Willingham, 1998). Estudios recientes de carácter imagenológico y electrofisiológico del sistema nervioso han comprobado que el refinamiento de tales patrones de actividad motora va cambiando con el tiempo en función de la práctica. Así la organización de esta información gradualmente pasa a formar parte de vías alternas representadas por regiones anatómicas distintas, hasta que finalmente se alcanza cierto grado de automatización (Kandel, et al., 2000). La realización de tareas que involucran aprendizaje motor finalmente son el resultado de la mejora de estos patrones de conducta aprendidos a través del tiempo, por lo que en este proceso participan componentes de adaptación del movimiento propios de la actividad específica que se lleva a cabo (Landi, Baguear & Della-Maggiore, 2011; Taubert, Draganski, Anwander, Muller, Horstmann, Villrigger, et al.,

2010). Así, la circuitería neuronal y los mecanismos celulares que subyacen al aprendizaje motor son bastante complejos. Se involucran diferentes regiones entre las cuales se incluyen la corteza cerebral, los núcleos pontinos, el tálamo y el cerebelo, respetando una organización jerárquica que implica el establecimiento de conexiones entre distintas regiones cerebrales para llevar a cabo el movimiento (Kandel, et al., 2000) (Figura 5).

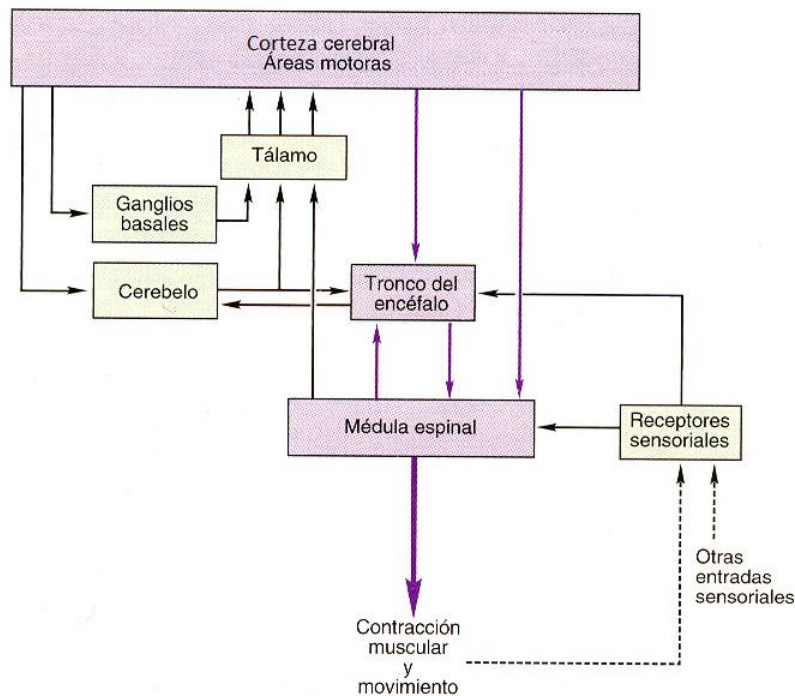


Figura 5. Organización jerárquica de estructuras implicadas en el control motor
Tomado de Kandel, et al., 2000.

La corteza somato-sensorial que recibe información procedente de la médula espinal, representa el inicio de un circuito cerebral conocido como circuito cortico-cerebelo-tálamo-cortical (Figura 6). Si bien este circuito participa en la modulación, la ejecución y la planeación del movimiento, particularmente las regiones neocerebelares (zonas de la corteza del cerebelo filogenéticamente más recientes) se ven implicadas en la planificación y en los ensayos mentales de

acciones motoras complejas, así como en la valoración de los errores del movimiento, capacidades que están implicadas en el aprendizaje motor (Kandel, et al., 2000).

La información de las fibras corticopontinas provenientes de la corteza cerebral, arriban a los núcleos del puente que ingresan al cerebelo a través de los pedúnculos cerebelosos inferiores. Estas fibras inervan en su mayoría contralateralmente a ciertas regiones de la corteza neocerebelar y sus axones (fibras musgosas) representan la principal vía de entrada de información a la corteza cerebelar (Glickstein, Gerrits, Kralj-Hans, Mercier, Stein & Voogd, 1994). Se sabe por ejemplo que las fibras provenientes de la corteza, a donde llega información de las extremidades anteriores, arriban a la región anterior de la corteza del cerebelo a través de fibras cortico-pontino-cerebelares (Allen, Azzena & Ohno, 1974). Una vez que esta información es integrada, proceso que será descrito más adelante, esta sale de la corteza cerebelar para dirigirse por medio de los axones de neuronas de Purkinje hacia los núcleos profundos del cerebelo, y dada la somatotopía existente entre estos núcleos y la corteza cerebelar, la información pasa particularmente por el núcleo dentado antes de salir del cerebelo vía los pedúnculos cerebelares superiores.

Todos estos axones provenientes del neocerebelo decusan a nivel inferior del tallo cerebral para dirigirse hacia el núcleo rojo de la formación reticular o bien al núcleo ventro-lateral del tálamo, de donde se originan fibras que inervan a la corteza premotora y motora de los hemisferios cerebrales en virtud de llevar a cabo la ejecución del movimiento voluntario o involuntario, donde participan los sistemas piramidal y extrapiramidal, respectivamente. (Noback & Demarest, 1967; Kalmbach, Ohyama, Kreider, Riusech & Mauk, 2009; Leiner, Leiner & Dow, 1989; Middleton & Strick, 2000) (Figura 6).

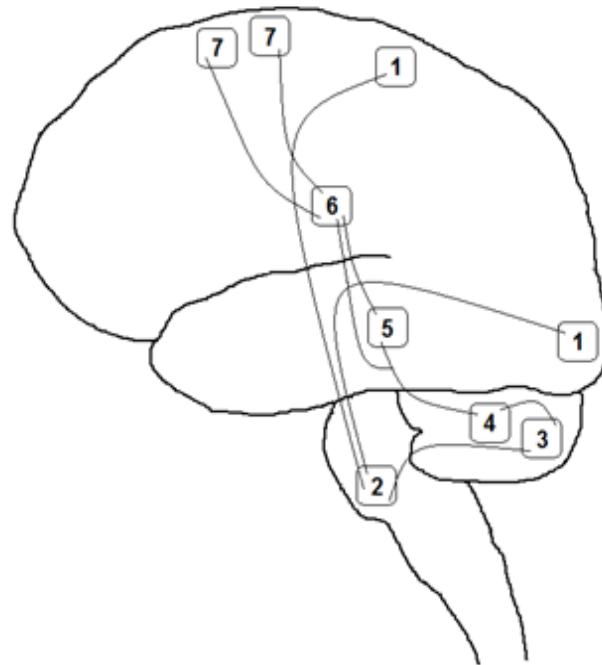


Figura 6. Esquema representativo del circuito cortico-pontino-cerebelo-tálamo-cortical. 1, Neocórtex sensorial primaria; 2, Núcleos pontinos; 3, Neocórtex del cerebelo; 4, Núcleos profundos; 5, Núcleo rojo; 6, Núcleos motores del tálamo; 7, Neocórtex premotora y motora. Tomado de González-Burgos, 2015.

Como ya se mencionó anteriormente, existen regiones en la corteza del cerebelo que participan en funciones particulares. Se sabe que el cerebelo participa en funciones relacionadas con la motricidad y particularmente con el control y la coordinación de los movimientos (Middleton & Strick, 2000). Sin embargo, recientemente se le han atribuido al cerebelo, principalmente a la región anterior de los hemisferios cerebelares, algunas funciones implicadas con el procesamiento de información de carácter cognitivo (O'Halloran, Kinsella & Storey, 2012) y se ha relacionado particularmente con el aprendizaje motor (Thach, 1996). Si se toma en cuenta que el aprendizaje de tareas motoras involucra la formación y el refinamiento de movimientos dirigidos a través de la información sensorial recibida, se tiene un punto de partida para entender cómo el cerebelo participa en el fenómeno de aprendizaje motor dada su alta capacidad de recibir información

sensorial y traducirla en respuestas motoras (Adrian, 1943; Thach, Goodkin & Keating, 1992).

La manera en la que se integra la información en la corteza del cerebelo depende de la actividad sináptica que existe entre las fibras paralelas de las células granulares y su interacción con las regiones más distales al soma de la arborización dendrítica de las neuronas de Purkinje. Los niveles de excitación de las neuronas de Purkinje conllevan cambios plásticos que desde el punto de vista celular representan el sustrato biológico de los ajustes en el movimiento implicados en el aprendizaje motor (Carey, 2011).

El lóbulo paramediano de la neocorteza del cerebelo de la rata está representado por la folia número 8 en la región posterior (Paxinos, 2004) y es una estructura que se ha visto relacionada con la capacidad de aprendizaje de tareas motoras; ha sido reportado que la lesión de dicha región cerebelar se asocia con déficits cognoscitivos, en tanto que el daño en la región anterior de la corteza cerebelar, si bien ha demostrado repercutir negativamente sobre la eficiencia motora, no provoca alteraciones en capacidades cognoscitivas (Exner, Weniger & Irle, 2004). Ramnani y sus colaboradores, utilizando tomografía por emisión de positrones (PET), mostraron que las partes laterales de los lóbulos paramedianos presentaban una mayor actividad cuando la demanda de coordinación motora era requerida (Ramnani, Tini, Passingham & Haggard, 2001), lo cual es congruente, ya que así como las partes anteriores de la corteza del cerebelo reciben información de áreas corticales motoras, los lóbulos paramedianos del cerebelo también reciben este tipo de aferencias, más información adicional de áreas de asociación de la corteza cerebral, lo cual aporta información útil para el establecimiento de patrones adaptables del movimiento (Allen & Tsukahara, 1974; Schmammann & Pandya, 1997).

Tomando en cuenta el papel que juega el cerebelo para la coordinación del movimiento y teniendo en cuenta su implicación en la capacidad de aprendizaje de

tareas motoras, cabe destacar que si bien la función del cerebelo en la coordinación del movimiento podría auxiliar al aprendizaje motor, estas dos capacidades pueden considerarse como procesos distintos (Ramnani, et al., 2001). De esta manera el papel principal del cerebelo en la coordinación motora podría estar más en relación con la capacidad de adquirir información novedosa relacionada con el movimiento, que con la actividad motora en sí misma. Cabe mencionar que la participación de otras estructuras encefálicas resulta relevante para que efectivamente se pueda considerar a todo el proceso de integración de información novedosa, como parte del aprendizaje motor (Ramnani & Passingham, 2001).

Se ha observado que regiones posteriores del cerebelo, que a su vez participan en la modulación del tono muscular y en el aspecto rítmico de los movimientos, presentan modificaciones plásticas derivadas de la variación en el grado de exigencia de acuerdo a un paradigma de entrenamiento motor específico (González-Burgos, González-Tapia, Velázquez Zamora, Feria-Velasco & Beas-Zárate, 2011), así como una elevación en los niveles de actividad metabólica al incrementar la actividad motora y la velocidad del movimiento (Holschneider, Yang, Guo & Maarker, 2007).

Lo anterior pone como manifiesto la existencia de regiones que participan en diferentes cualidades asociadas a la actividad motora y que éstas, son susceptibles a experimentar modificaciones de acuerdo al aspecto del movimiento en el cual se ven implicadas.

Una vez que se ha explicado cuál es el papel del cerebelo en el aprendizaje de tareas motoras de manera implícita, vale la pena recordar que el aprendizaje es una capacidad cognitiva que también puede darse de manera consciente. Como en todo proceso neuropsicológico que se lleve a cabo de manera consciente, la corteza prefrontal participa activamente para el desarrollo de habilidades motrices y el perfeccionamiento de las mismas hasta poder decir que éstas fueron

aprendidas. Así como el circuito córtico-cerebelo-tálamo-cortical está implicado en la capacidad de aprender tareas motoras y cómo el lóbulo paramediano del cerebelo participa en este proceso, fue mencionado anteriormente que otras estructuras cerebrales también participan activamente para lograr el perfeccionamiento de las habilidades aprendidas. Tal es el caso del circuito córtico-estriado-tálamo-cortical, que está involucrado en la formación y el perfeccionamiento de hábitos y habilidades (González-Burgos, 2015).

Tal perfeccionamiento de actividades motoras es posible en virtud de la participación de áreas como la corteza prefrontal y el cuerpo estriado, lo cual, dentro del circuito córtico-estriado-tálamo-cortical, ocurre de la siguiente manera: la corteza cerebral es la principal región aportadora de fibras aferentes al cuerpo estriado; de manera general vale la pena mencionar que el cuerpo estriado y los núcleos de los ganglios basales, están implicados en procesos cognoscitivos, motores, asociativos, en conductas motivadas y en el aprendizaje secuencial (Bailey & Mair, 2006; Bolam, Hanley, Booth & Bevan, 1999). La inervación de la corteza prefrontal hacia regiones como el cuerpo estriado tiene un patrón típico de conectividad; se ha descrito que ciertas regiones de la corteza prefrontal dorsomedial, principalmente el área 2 de la corteza frontal y el área 1 de la corteza del cíngulo (Fr2 y Cg1 de acuerdo con Paxinos y Watson, 1986), envían fibras de neuronas ubicadas en la región más profunda de la capa V cortical hacia el cuerpo estriado. Existe evidencia de que estas fibras proveen al cuerpo estriado de información relacionada con el movimiento y particularmente dicha información arriba a la porción rostral del mismo (Royse, 1983; Levesque, Magnon, Parent & Deschenes, 1996; Levesque & Parent, 1998; Alexander, deLong & Strick, 1986). El cuerpo estriado es considerado como un centro integrador de información que proviene de la corteza, información que bien puede estar siendo aprendida desde el punto de vista motor (Packard & Knowlton, 2002). El cuerpo estriado está formado principalmente por estructuras tales como el caudado-putamen y el accumbens. Principalmente en el cuerpo estriado existen un tipo de neuronas llamadas neuronas medianas espinosas y es bien sabido que aproximadamente el

90% de las sinapsis corticoestriatales que ocurren en estas neuronas se dan en espinas dendríticas (Kempo & Powel, 1971; Xu, Wilson & Emerson, 1989).

Las neuronas medianas espinosas son aquellas consideradas como las neuronas de proyección del cuerpo estriado, emitiendo fibras que alcanzan diferentes regiones cerebrales entre las que se encuentra el globo pálido (interno o externo, en una vía directa o indirecta, respectivamente) y la sustancia negra (Kawaguchi, Wilson & Emerson, 1990). Particularmente la información que se dirigen a la porción lateral del globo pálido medial ó interno (vía directa), mismo que recibe información del núcleo subtalámico, alcanza la región posterior del tálamo en la zona que corresponde al núcleo ventromedial, de donde se emiten fibras que se distribuyen de regreso a regiones rostrales y particularmente prefrontales de la corteza cerebral, más que a regiones caudales (Figura 7). Estas fibras alcanzan la parte más superficial de la capa I, así como regiones profundas de las capas III y V de la corteza prefrontal (Herkenhan, 1979; Conde, Audinat, Marie-Lepoivre & Crepel, 1990; Mitchell & Cauller, 2001); es de interés para este estudio mencionar que existe evidencia de conexiones provenientes del cerebelo con la región ventromedial del tálamo (Bostan, Dum & Stick, 2013; Aumann & Horne, 1996).

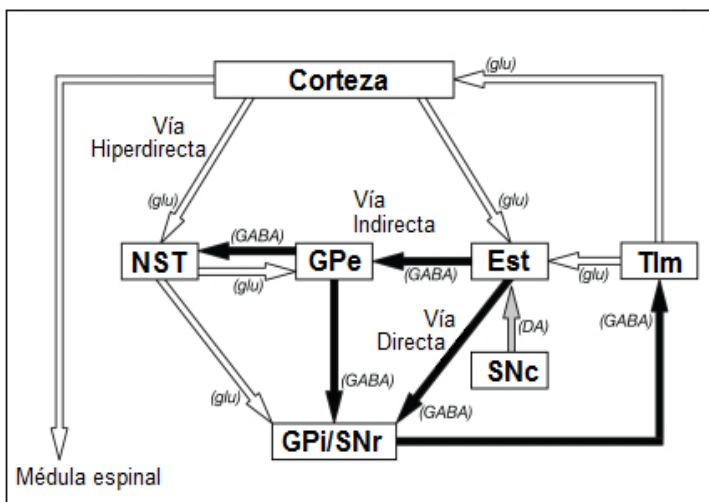


Figura 7. Imagen esquemática del circuito cortico-estriado-tálamo-cortical. Se ilustra con flechas las conexiones entre regiones implicadas y el tipo de neurotransmisor involucrado. GABA, ácido gamma-aminobutírico; glu, glutamato; Da, dopamina. NST, núcleo subtalámico; Est, cuerpo estriado; GPe, globo pálido externo; GPi, globo pálido interno; SNr, sustancia negra reticulada; SNc, sustancia negra compacta; Tlm, tálamo. Modificado de Nambu, 2011.

Para entender un poco más acerca de cómo la corteza prefrontal integra información sobre el perfeccionamiento de la actividad motora, es importante señalar cómo es que la corteza prefrontal se relaciona con otras regiones corticales. Las fibras de asociación cortico-corticales que participan en este proceso, conducen información desde diversas áreas de la corteza cerebral hacia la corteza prefrontal. Esta información puede provenir de regiones corticales motoras y somatosensoriales, y conducir información relacionada con la visión, la audición, el gusto, el tacto e incluso proporcionar a la corteza prefrontal de información proveniente del sistema límbico (Van Heden, Lamme & Uylings, 1992).

Así como ha sido demostrado que la corteza motora y orbital reciben fibras de asociación de diversas regiones de corteza cerebral, como la corteza perirrinal, entorrinal y el hipocampo, en la rata (Guandalini, 2001; Jay & Witter, 1991; Verwer, Meijer, Van-Uum, & Witter, 1997), Van Heden y sus colaboradores también demostraron que la corteza prefrontal, recibe proyecciones de neuronas tanto de corteza somatosensorial, como de asociación visual (Van Heden, et al., 1992). Lo anterior es importante ya que es en base a estas conexiones que la corteza prefrontal es capaz de integrar información sensorial así como información verificada en el circuito cortico-estriado-tálamo-cortical.

Ha sido propuesto que el aprendizaje motor implica diferentes circuitos como los dos que han sido descritos anteriormente; tanto el circuito cortico-cerebelo-tálamo-cortical como el cortico-estriado-tálamo-cortical han sido identificados como los dos principales que participan en el proceso de aprendizaje de tareas motoras y se ha dicho que operan de manera paralela (Doyon & Ungerleider, 2002). De hecho, ha sido propuesto que la reorganización sináptica que ocurre a nivel cortical es importante para la recuperación funcional tras lesiones neurales y que esta recuperación es resultado del aprendizaje motor implicado en los paradigmas de rehabilitación (Kleim, Barbay, Cooper, Hogg, Reidel, Remple & Nudo, 2002; Nudo,

Milliken, Jenkins & Merzenich, 1996; Xerri, Merzenich, Peterson & Jenkins, 1998). Pese a que se conoce cómo interactúan algunas regiones implicadas en los dos circuitos antes mencionados desde el punto de vista neuroanatómico, se sabe poco sobre el papel funcional que juegan algunas de estas conexiones en el procesamiento de información relacionada con la ejecución motora (Di Martino, Scheres, Margulies, Kelly, Uddin, Shehzad, et al., 2008); algunas evidencias experimentales se mostrarán más adelante.

De acuerdo a algunos autores, la actividad de las neuronas de la corteza prefrontal puede estar determinada por el flujo de información en el circuito cortico-estriado-tálamo-cortical y cortico-pontino-cerebelo-tálamo-cortical. De esta manera, el papel que juega la corteza prefrontal sería el de proveer representaciones comunes tanto a los ganglios basales como al cerebelo, de tal manera que ambos circuitos puedan trabajar en conjunto para optimizar el aprendizaje (Doya, 2000; Bostan, et al., 2013). La manera en la cual esto ocurre podría tener bases neurobiológicas que podrían ser observables desde el punto de vista neuronal morfológico y que sustenten desde el punto de vista plástico cómo es que estructuras tales como el cerebelo y la corteza prefrontal participan en el proceso de aprendizaje motor.

Espinas dendríticas

Las espinas dendríticas son protuberancias citoplasmáticas de alrededor de 1 μm de longitud que emergen de las dendritas de las neuronas (Harris & Stevens, 1989) y son estructuras morfológicas que representan los sitios en los que ocurren la mayoría de los contactos sinápticos excitadores provenientes de otras células nerviosas (Gray, 1959). La gran mayoría de las neuronas en el sistema nervioso central poseen espinas dendríticas y la cantidad de ellas en una neurona depende principalmente del tipo de neurona que las posea, lo anterior en función de la cantidad de información excitadora aferente que reciba la neurona bajo condiciones normales o atípicas (Bannister & Larkman, 1995).

Las espinas dendríticas han sido clasificadas de acuerdo a sus características morfométricas; se dividen morfológicamente en dos segmentos: la cabeza y el cuello. Las espinas dendríticas delgadas son aquellas en las que la longitud del cuello desde la dendrita de la cual surgen, es más largo respecto a la longitud de su cabeza. Las espinas en hongo presentan un cuello más corto y estrecho con respecto a la longitud de su cabeza. Las espinas gordas y anchas se caracterizan por la carencia de un cuello que diferencie su cuerpo de una cabeza, de manera que la longitud total de la espina es básicamente igual o incluso menor a su diámetro, difiriendo una de otra precisamente en la longitud de la espina siendo las anchas más largas que las gordas. Finalmente se identifican también las espinas ramificadas en las que se observa un cuello similar al de las espinas en hongo, las cuales tienen dos cabezas que surgen del mismo cuello, y las espinas dobles, caracterizadas por tener dos cabezas pero alineadas longitudinalmente y separadas por un cuello de diámetro pequeño, similar al que separa a la espina de la dendrita progenitora (Harris, Jensen & Tsao, Ultraestructure, 1989; Tarello-Acuña, Olvera-Cortés & González-Burgos, 2000) (Figura 8).

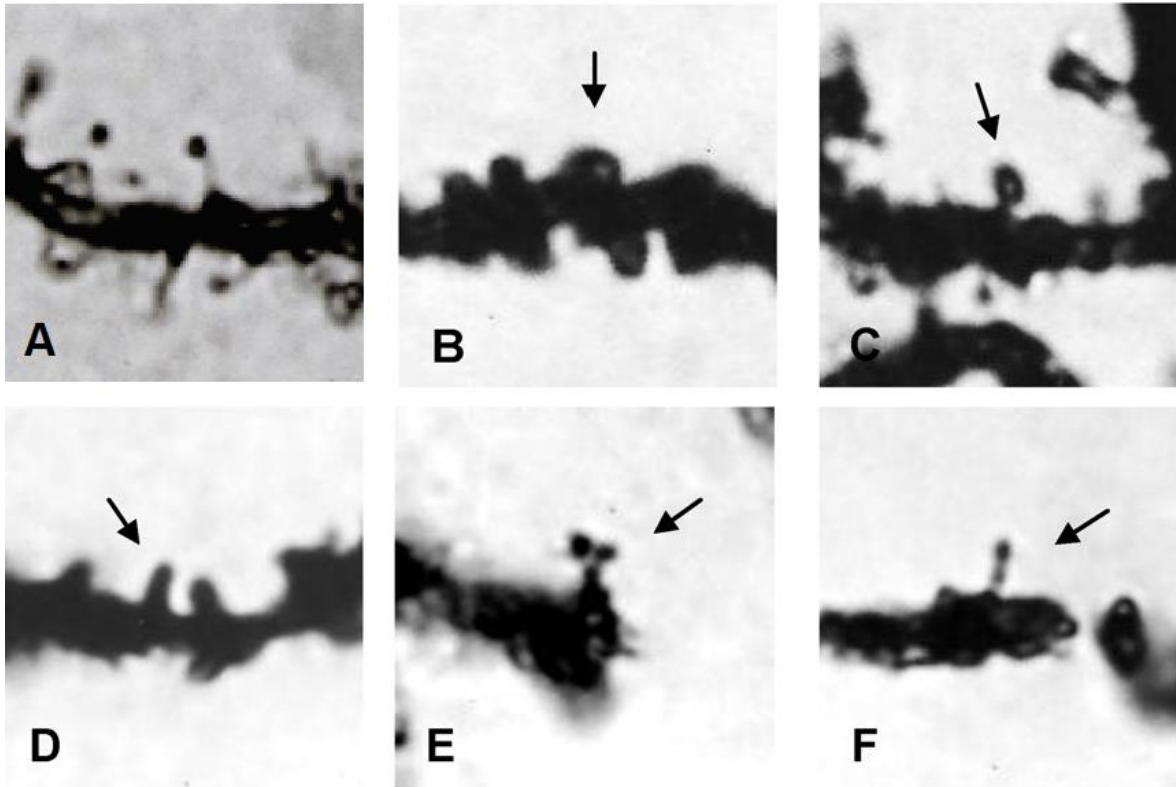


Figura 8. Fotomicrografía que muestra los diferentes tipos de espinas dendríticas; delgada (A), gorda (B), en hongo (C), ancha (D), ramificada (E) y doble (F). Escala: 5 μ m.
Tomado de González-Burgos y col., 2012.

Plasticidad mediada por espinas dendríticas

La plasticidad neuronal es la capacidad que tiene el sistema nervioso de presentar modificaciones a diferentes niveles de organización biológica para poder responder eficientemente a las demandas del medio (González-Burgos, González-Tapia & Feria-Velasco, 2015). La plasticidad mediada por espinas dendríticas se basa en el estudio de las causas y los efectos de los fenómenos de aparición, extinción e interconversión de estas estructuras, lo cual resulta útil para explicar el procesamiento de la información que reciben las neuronas de manera que un evento psiconeural pueda ser caracterizado. En este sentido, se han asociado a algunos tipos de espinas dendríticas con cualidades cognoscitivas como la

memoria y el aprendizaje (Bourne & Harris, 2007; Kasai, Matsuzaki, Noguchi, Yasumatsu & Nakahara, 2003; Matsuzaki, Honkura, Ellis-Davies & Kasai, 2004).

Se ha demostrado que en ratas hembras ovariectomizadas tratadas con benzoato de estradiol, existe una preponderancia de espinas dendríticas delgadas, así como un incremento en la densidad total de las mismas en la corteza prefrontal ventromedial, tras la realización de una prueba de memoria de trabajo aloctrica, en la cual se recurre a las señales visuo-espaciales para la resolución del “laberinto en Y”. Estos datos sugieren que la preponderancia de las espinas delgadas podría estar asociada con el procesamiento de información novedosa y por lo tanto estaría relacionada con el aprendizaje de una estrategia resolutoria para una tarea dada (Velázquez-Zamora, García-Segura & González-Burgos, 2012) lo cual se apoya con otros trabajos que aportan evidencia experimental en este sentido (Holtmaat, Trachtenberg, Wilbrecht, Shepherd, Zhang, Knott, et al., 2005; Holtmaat, Wilbrecht, Knott, Welker & Svoboda, 2006).

Por otra parte, se ha visto que las espinas gordas se incrementan cuando los niveles de excitación aferente es exacerbada, por lo que se ha sugerido que su aparición podría estar involucrada en la regulación de la excitabilidad de una manera particular (Pérez-Vega, Fera-Velasco & González-Burgos, 2000). Lo anterior está fundamentado en la característica morfológica que las distingue de los otros tipos de espinas dendríticas, que es la carencia tanto de un cuello como de una cabeza bien definidas. Esto tiene un efecto fisiológico en el sistema de regulación de información excitadora. Estudios demuestran que el cuello de las espinas dendríticas representa una restricción al paso de corriente eléctrica, de manera que si la población de espinas gordas es significativamente más alta, las neuronas expresarían este tipo de espinas dendríticas en respuesta a una aferencia de información excitadora exacerbada (González-Burgos, et al., 2011).

Como ya ha sido mencionado anteriormente, las espinas dendríticas están presentes en la gran mayoría de las neuronas del sistema nervioso central y pese

a que existe una gran cantidad de evidencia experimental respecto al papel que juegan en regiones y procesos relacionados con la cognición, poco ha sido descrito respecto a su participación funcional en otro tipo de procesos como la emotividad, la conducta sexual y la motricidad. Como se mencionará a continuación, existe evidencia experimental que ha relacionado algunos cambios plásticos, entre los cuales se encuentra la densidad de espinas dendríticas y la arborización dendrítica de las neuronas presentes en regiones cerebrales como la corteza prefrontal y el cerebelo, con el aprendizaje de conductas que involucran actividad motriz.

Aprendizaje motor y plasticidad

La capacidad de adaptación de los individuos a su ambiente conlleva múltiples estrategias a las cuales los seres vivos recurrimos de manera natural. La interpretación perceptual de los estímulos ambientales que el ser humano recibe se asocia con esquemas de referencia internos pre-establecidos a partir de experiencias previas, lo que significa que nuestra capacidad de adaptación al medio involucra la adquisición de información novedosa a partir de nuestros sentidos, llevándonos a modificar nuestra conducta. Tales pautas de comportamiento involucran a la totalidad de los procesos neuropsicológicos (la capacidad de atención, la motivación, el aprendizaje y la memoria; entre otros) que al integrarse convenientemente conllevan mensajes que se expresan a manera de actividad motora (González-Burgos & Feria-Velasco, 2011).

Tradicionalmente se ha identificado al cerebelo como una estructura que participa en la coordinación y el control motor, sin embargo el conjunto de estudios experimentales realizados de carácter anatómico, clínico, imagenológico y morfológico, han demostrado que el cerebelo está implicado en diversos procesos cognoscitivos de una manera muy particular, así como en el aprendizaje (Guardia & Barrios, 2001).

Existe evidencia experimental que demuestra la presencia cambios plásticos asociados a las espinas dendríticas luego de la realización de tareas que involucran actividad motora y particularmente donde se compromete la capacidad de aprendizaje motor. El desarrollo de habilidades motoras inicialmente se da de manera rápida cuando el individuo se expone a la realización de una tarea específica en una sola sesión de entrenamiento. Posteriormente, se ha observado que este proceso se afina durante el curso de varias sesiones, en las cuales el aprendizaje se asocia con la retención de información (Doyon & Benali, 2005). Estudios en el humano han mostrado que durante el aprendizaje motor diferentes áreas cerebrales son activadas y que la manera en la que estas participan durante el proceso de aprendizaje es diferente; algunas de estas áreas son la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza motora primaria y suplementaria. Estas regiones cerebrales muestran una disminución de actividad al tiempo que el aprendizaje progresa (Floyer-Lea & Matthews, 2005; Sakai, Hikosaka, Miyauchi, Sasaki, Fujimaki & Putz, 1999). Por su parte, regiones como el cuerpo estriado, regiones parietales y el cerebelo exhiben un incremento de actividad durante el proceso de aprendizaje motor (Grafton, Hazeltine & Ivry, 2002; Honda, Deiber, Ibanez, Pascual-Leone, Zhuang & Hallett, 1998; Floyer-Lea & Matthews, 2005). Lo anterior sugiere que el incremento de actividad en estructuras asociadas al aprendizaje motor, entre las que destaca el cerebelo, podría estar en función de un mayor reclutamiento de sustratos corticales conforme el aprendizaje se desarrolla y que por otra parte, la disminución de actividad en otras regiones como la corteza prefrontal, podría relacionarse con una menor necesidad de utilizar mecanismos neurales para llevar a cabo una actividad (Poldrack, 2000).

Como ya fue mencionado anteriormente en este trabajo, existen regiones y circuitos implicados en el procesamiento de información durante el aprendizaje motor. En este sentido, se ha visto que algunas regiones de la corteza cerebral presentan cambios atribuibles a este proceso. Ha sido reportado que la corteza motora presenta un incremento de oxigenación en un esquema de entrenamiento de aprendizaje secuencial explícito, lo cual estaría en relación con una mayor

actividad metabólica (Karni, Meyer, Jezard, Adams, Turner & Ungerleider, 1995). Así mismo, se ha observado que el aprendizaje de una tarea motora está acompañado de un incremento de activación de las regiones que representan los sustratos neurales de los mapas motores necesarios para llevar a cabo una tarea, así como en la excitabilidad de motoneuronas que reciben información de regiones corticales implicadas en el movimiento de ciertas partes del cuerpo dependiendo de la tarea en cuestión (Pascual-Leone, Nguyet, Cohen, Brasil-Neto, Cammarota, & Hallett, 1995). Por otra parte, fue mencionado con anterioridad que la corteza cerebral establece conexiones con el cuerpo estriado y en este sentido, se ha observado que durante el desarrollo de una tarea motora secuencial que implica el movimiento de extremidades, la región del estriado disminuye su actividad al paso del tiempo, posiblemente a causa de la automatización desarrollada para llevar a cabo dicha actividad (Lehéricy, Benali, Van de Moortele, Pélégriani-Issac, Waechter, Ugurbil & Doyon, 2005). Lo anterior apoya la idea de que el estriado es importante para la automatización del movimiento (Ashby, Turner & Horvitz, 2010; Lehéricy, Benali, Van de Moortele, Pélégriani-Issac, Waechter, Ugurbil & Doyon, 2005), sin embargo el estriado recibe información de regiones corticales como la corteza prefrontal en el caso de la rata y esta región también sufre modificaciones en paradigmas experimentales que involucran el aprendizaje motor, principalmente disminuyendo su actividad (Grafton, Hazeltine & Ivry, 2002; Honda, Deiber, Ibanez, Pascual-Leone, Zhuang & Hallett, 1998; Floyer-Lea & Matthews, 2005).

Se ha propuesto que existen procesos que regulan el aprendizaje de habilidades motrices, las cuales ocurren a nivel sináptico y que incluyen rápida remodelación de espinas dendríticas y terminales axónicas, hipertrofia glial y sinaptogénesis (Draganski & May, 2008; May & Gaser, 2006; Draganski, Gaser, Busch, Schuierer, Bogdahn, & May, 2004; Anderson, Li, Alcantara, Isaacs, Black & Greenough, 1994). Estudios han mostrado que existe un incremento en el número de sinapsis en la corteza motora tras un esquema de entrenamiento motor prolongado (Kleim, Hogg, VandenBerg, Cooper, Bruneau & Remple, 2004) y un

surgimiento rápido de espinas dendríticas en neuronas piramidales de la corteza motora de ratones entrenados, en estudios in vivo (Xu, Yu, Perlik, Tobin, Zweig, Tennant, Jones & Zuo, 2009). A pesar de lo anterior, se han realizado pocos estudios que demuestren que las neuronas piramidales de la corteza prefrontal medial experimentan cambios plásticos atribuibles al fenómeno de aprendizaje motor, particularmente en cuanto a modificaciones de la arborización dendrítica y a la densidad de espinas dendríticas se refiere. Sin embargo, algunos estudios sugieren que existen factores como la región cortical prefrontal a analizar, la capa de la corteza en la cual las neuronas sean estudiadas y el paradigma experimental utilizado, que deben ser tomados en cuenta para llevar a cabo estudios objetivos respecto a la atribución funcional de estos fenómenos plásticos (Comeau, McDonald & Kolb, 2010). Se ha demostrado que las neuronas piramidales de la corteza somatosensorial de ratas expuestas a ambientes complejos que favorecen el desarrollo de habilidades motrices, experimentan cambios plásticos como incremento de la arborización dendrítica. Pese a que en estos estudios no se reportan cambios respecto a la ramificación dendrítica de las neuronas de la corteza prefrontal bajo las condiciones experimentales antes mencionadas, sí se observa un incremento en la densidad de espinas dendríticas en regiones como el núcleo accumbens, la corteza somatosensorial, así como en la corteza prefrontal medial (Kolb, Gorny, Söderpalm & Robinson, 2003). Otros estudios morfológicos en primates no humanos que han utilizado técnicas de impregnación metálica y marcaje con agentes químicos que permiten conducir estudios de microscopía confocal para evaluar la densidad de espinas dendríticas y la arborización dendrítica de neuronas hipocampales, estriatales y piramidales prefrontales. En estos trabajos se muestra un incremento tanto en la longitud de la arborización dendrítica basal como en la densidad de espinas dendríticas de neuronas piramidales prefrontales de las capas II y III tras pasar un mes en condiciones de enriquecimiento ambiental en las cuales se favorece el desarrollo de habilidades motrices y cognitivas (Figura 9). En tal estudio se llevaron a cabo también procedimientos inmunohistoquímicos que revelan un incremento en la presencia de proteínas asociadas a fenómenos implícitos en la actividad sináptica de estas

neuronas como la espinofilina, la sinaptofisina y el receptor GluR2 (Kozorovitskiy, Gross, Kopil, Battaglia, McBreen, Stranahan & Gould, 2005; González-Burgos et al., 2015).

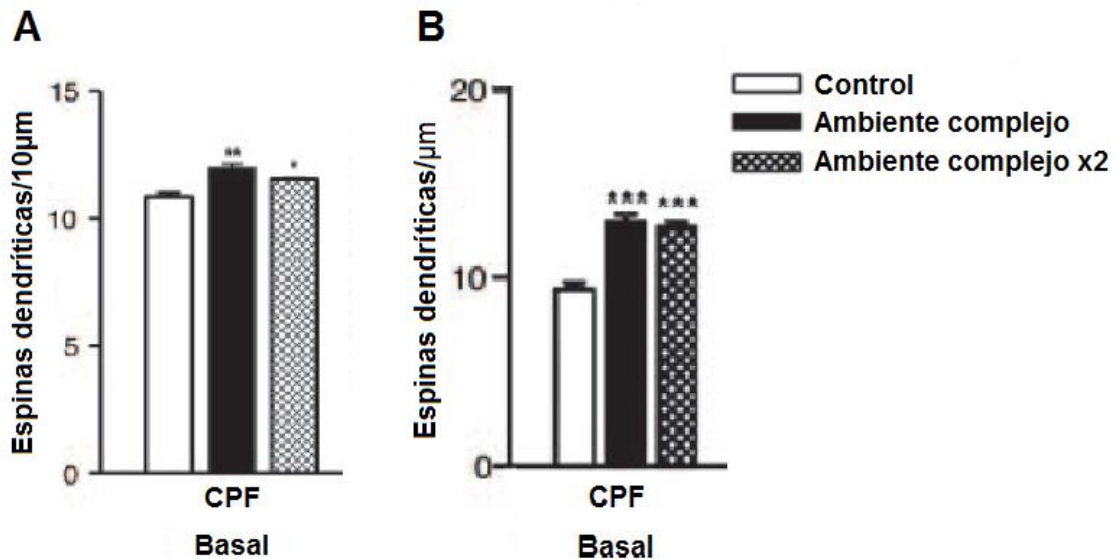


Figura 9. La complejidad medioambiental incrementa la densidad de espinas dendríticas en el cerebro del mono marmoset adulto. (A) Las espinas dendríticas de dendritas basales de neuronas de la corteza prefrontal impregnadas utilizando la metodología de Golgi y (B) el marcaje lipofílico con Perclorato de 1,1'Dioctadecil-3,3,3',3'-Tetrametilindocarbocianina (Dil) utilizado sobre el mismo tipo de neuronas, incrementan su densidad en dos condiciones de enriquecimiento ambiental. Modificado de Kozorovitskiy et al., 2005.

Estudios más recientes han demostrado cambios en diferentes regiones de la corteza cerebral de ratas en los cuales se observó que tras llevar a cabo una prueba de entrenamiento motor que incluía un componente visuoespacial, la ramificación de las dendritas basales de las neuronas piramidales de la corteza motora de la capa V se incrementa en los grupos entrenados en dos pruebas de alcance de alimento, pese a que no se observan cambios en la densidad de espinas dendríticas en esta misma región. Por otra parte, en estos estudios se reporta que tras llevar a cabo una prueba de laberinto en T, que de acuerdo a los

autores compromete el aprendizaje de habilidades motoras, se observa un incremento de espinas dendríticas en las regiones terminales de dendritas basales de la capa III, tanto en la corteza orbital, como en la corteza prefrontal (Kolb, Cioe & Comeau, 2008) (Figura 10).

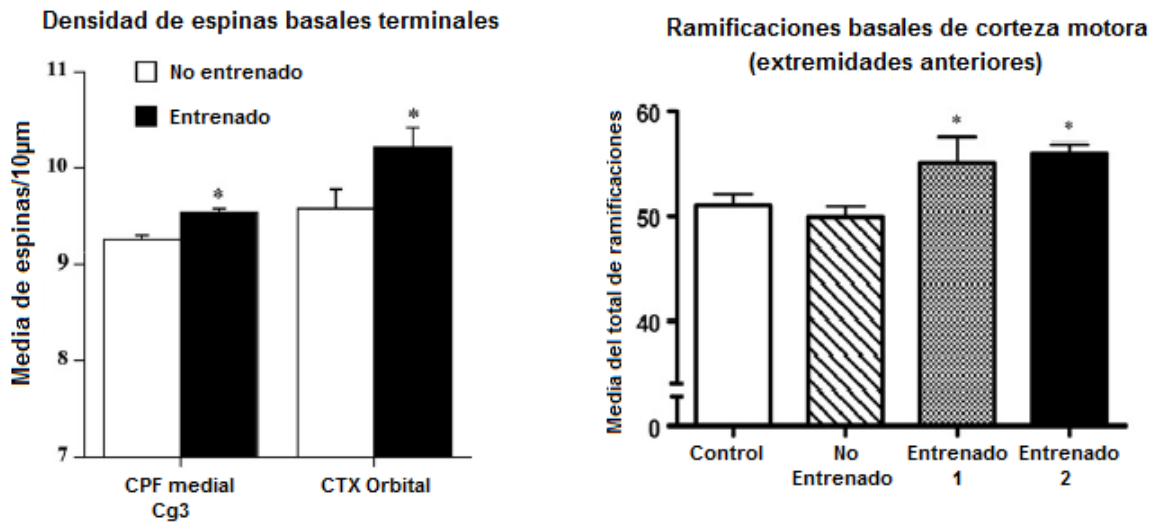


Figura 10. Cambios plásticos asociados al entrenamiento motor. Izquierda. Densidad de espinas dendríticas basales de capa III en la corteza prefrontal medial (Cg3) y en la corteza orbital; entrenamiento utilizando el laberinto en T. *Los animales entrenados presentaron un incremento en la densidad de espinas dendríticas respecto al grupo no entrenado. Derecha. Ramificaciones basales de neuronas de capa V de la corteza motora. *Los animales entrenados en dos condiciones distintas presentan un incremento de la arborización dendrítica respecto a los grupos control y no entrenado. Modificado de Kolb et al., 2008.

En cuanto a los cambios plásticos atribuibles al aprendizaje de tareas motoras en el cerebelo, se ha observado que bajo esquemas de entrenamiento motor en los cuales las ratas adquieren habilidades motoras, se incrementa el número de sinapsis en las ramificaciones apicales de dendritas de neuronas de Purkinje, lo anterior particularmente en el lóbulo paramediano del cerebelo (Black, Isaacs, Anderson, Alcantara & Greenough, 1990; Kleim, Hogg, VandenBerg, Cooper, Bruneau & Remple, 1998).

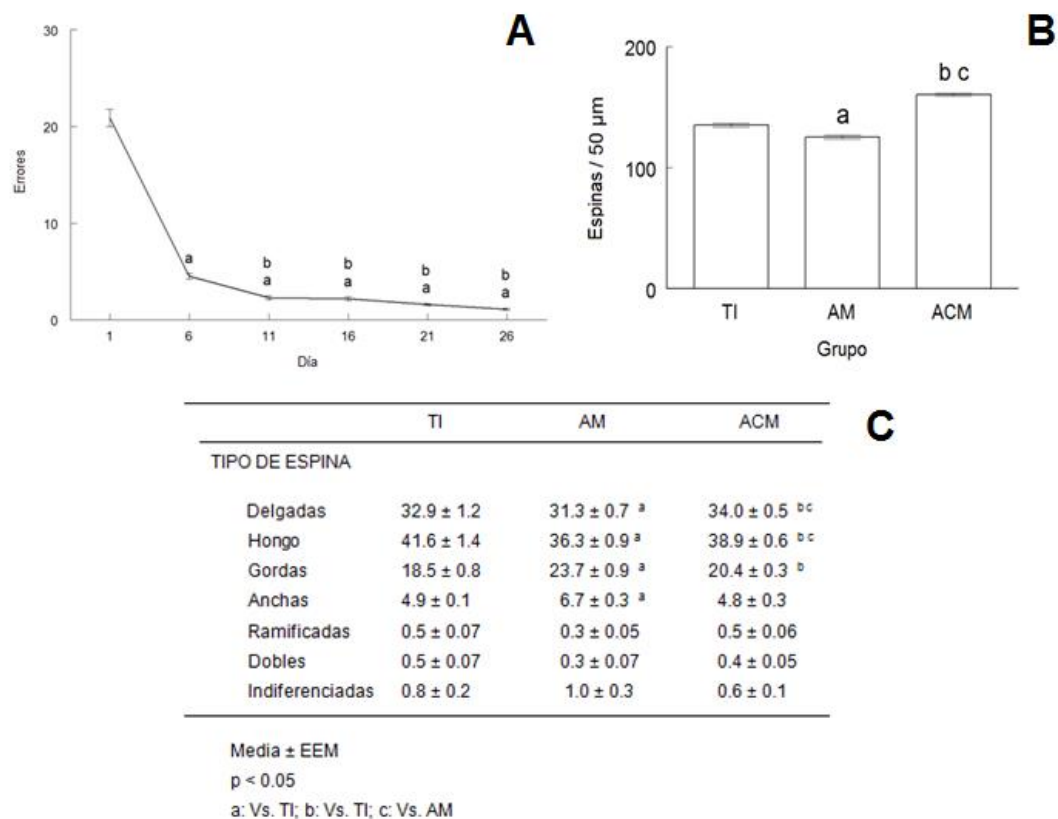


Figura 11. Cambios plásticos de las espinas dendríticas en el lóbulo paramediano de ratas adultas, tras 26 días de entrenamiento motor acrobático. TI, Grupo testigo intacto; AM, Grupo control de actividad motora; ACM, Grupo con entrenamiento motor acrobático. A) Número de errores registrados durante los 26 días de entrenamiento; a. vs. Día1, b. vs. Día 2. B) Densidad de espinas dendríticas al término de los 26 días del entrenamiento motor. C) Densidad proporcional de los tipos de espinas dendríticas en los tres grupos. a. AM vs. TI, b. ACM vs. TI, c. ACM vs. AM. Modificado de González-Tapia et al., en prensa.

Otros estudios han demostrado que tras la realización de una prueba motora acrobática durante 26 días se presenta un incremento en la densidad de espinas dendríticas así como un incremento de espinas delgadas por sobre los demás tipos en el lóbulo paramediano del cerebelo de ratas adultas. Así mismo estos autores evaluaron el aprendizaje motor al hacer mediciones del tiempo en el cual los animales realizaban una prueba motora acrobática y el número de errores cometidos fue tomado como parámetro para caracterizar conductualmente el

desarrollo del aprendizaje a través de los días de prueba (Lee, Jung, Aii, Imoto & Rhyu, 2007). Otros trabajos mostraron en un paradigma conductual similar de aprendizaje motor la presencia de cambios plásticos de las espinas dendríticas en la región antes mencionada en ratas adultas (González-Tapia, Velázquez-Zamora, Olvera-Cortés & González-Burgos, en prensa). Al analizar las proporciones de tipos de espinas al término de la tarea conductual se observó un incremento de espinas delgadas, lo cual es concordante con el estudio previamente mencionado (Lee et al., 2007) sin embargo, adicionalmente se observó un mayor número de espinas en hongo, así como de espinas gordas (Figura 11). Las diferencias entre estos estudios probablemente sean debido a variaciones en el diseño experimental utilizado por los autores para concluir en los reportes sobre la densidad proporcional de los diferentes tipos de espinas dendríticas. Pese a lo anterior, dado que algunos estudios han propuesto que el aprendizaje de una tarea y la persistencia de su ejecución eficiente involucra cambios plásticos que favorecen el desarrollo de espinas en hongo -relacionadas típicamente con la consolidación de información- (Hofer & Bonhoeffer, 2010; Bourne & Harris, 2007; Kasai, Matsuzaki, Noguchi, Yasumatsu & Nakahara, 2003; Matsuzaki et al., 2004) y que se ha propuesto que las espinas gordas regulan la excitabilidad neuronal al no restringir el paso de corriente eléctrica por la carencia de un cuello en la espina dendrítica (Pérez-Vega, et al., 2000), esto podría sustentar el cambio plástico observado al término de una prueba motora acrobática como se reporta en trabajos más recientes (González-Tapia et al., en prensa).

También se ha visto que la actividad motora guiada provoca cambios plásticos a nivel de espinas dendríticas en neuronas de Purkinje del lóbulo simple de la corteza cerebelar, una región implicada en el control de la ejecución del movimiento a través de comparaciones entre el movimiento generado y la información proveniente de la médula espinal relacionada con su ejecución (Barlow, 2005). En estos trabajos se observó que la actividad motora moderada provoca un incremento de espinas gordas por encima de las demás (González-Burgos et al., 2011) (Figura 12), lo cual concuerda con lo que se ha mencionado

anteriormente en este trabajo respecto a las posibles implicaciones de los diferentes tipos de espinas y la manera en la cual regulan la excitabilidad neuronal. Lo anterior demuestra la existencia de modelos experimentales que provocan la expresión diferencial de cierto tipo de espina dendrítica por sobre las demás, lo cual representa un sustento teórico y experimental para la realización del presente estudio.

	CI	EM	EI
<i>Tipos de espinas</i>	133.7 ± 5.1	150.0 ± 3.6 ^a	159.8 ± 3.0 ^b
Delgadas	52.2 ± 1.7	53.9 ± 1.6	51.7 ± 2.8
Gordas	25.0 ± 1.5	31.0 ± 0.6 ^a	33.9 ± 1.3 ^b
Hongos	44.1 ± 2.6	51.3 ± 3.1	57.3 ± 4.4 ^b
Anchas	10.6 ± 0.9	11.5 ± 1.1	14.6 ± 0.6 ^b
Ramificadas	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.1
Dobles	0.6 ± 0.07	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1

Media ± EEM

$p < 0.05$.

^a EM vs. CI

^b EI vs. CI

Figura 12. Efectos sobre la densidad total y proporcional de espinas dendríticas derivadas del entrenamiento motor moderado (EM) e intenso (EI), en el cerebelo de ratas adultas. Tanto el EM como el EI provocan un incremento significativo de la densidad de espinas dendríticas. El EM provoca la preponderancia de espinas gordas y el EI provoca el aumento de espinas gordas, anchas y en hongo, en ambos casos respecto al grupo control. Modificado de González-Burgos et al., 2011.

La evidencia experimental acumulada sugiere que los eventos a nivel celular que regulan la actividad sináptica de las espinas dendríticas y que subyacen a la presencia de ciertos tipos, por ejemplo de las espinas delgadas en el fenómeno de aprendizaje, pudiesen presentarse de manera preponderante durante el periodo de adquisición de información novedosa. De acuerdo a los trabajos previamente citados, este periodo se observa en los primeros 6 días luego de la realización de una prueba motora acrobática, misma que compromete la capacidad de aprendizaje motor, en ratas adultas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El aprendizaje motor, entendido como el refinamiento de manera implícita de los movimientos en función de su ejecución a través de la práctica, implica una serie de eventos neurofisiológicos tales como los cambios plásticos a nivel de conexiones sinápticas y cambios morfológicos de las espinas dendríticas en estructuras cerebrales implicadas. El lóbulo paramediano del cerebelo participa en la integración de información motora, y por su parte, la corteza prefrontal medial, participa como verificador de la información que es aprendida, de tal forma que la actividad de ambas regiones cerebrales resulta trascendente para el aprendizaje de tareas que involucran actividad motriz.

Se sabe que las espinas dendríticas son estructuras que tienen la función de regular la excitabilidad neuronal en diferentes regiones cerebrales relacionadas con la cognición y particularmente se han relacionado a las espinas dendríticas de tipo delgadas con el flujo rápido de información y con el fenómeno de aprendizaje, y por su parte, se ha descrito que las espinas en hongo estarían relacionadas con la regulación de la excitabilidad en circunstancias en las cuales las neuronas reciben información durante periodos más prolongados de tiempo. En este contexto, se han observado cambios plásticos en las espinas dendríticas de las células de Purkinje del cerebelo y en las neuronas piramidales de la corteza prefrontal medial en la rata, de acuerdo a los niveles de excitación que reciben estas neuronas.

Considerando que el lóbulo paramediano cerebelar ha sido implicado en la planificación y en los ensayos mentales de las acciones motoras complejas, resulta interesante determinar si el proceso de aprendizaje motor tras la ejecución de una tarea motora acrobática, se asocia con cambios plásticos en las espinas dendríticas de las células de Purkinje en el lóbulo paramediano cerebelar. De igual manera, si bien se han descrito cambios en la forma geométrica de las espinas para regular la excitabilidad en la corteza prefrontal, no existe evidencia que

muestre los posibles cambios subyacentes al aprendizaje de una tarea motora en dicha región cerebral, dada su implicación como verificador de la información recientemente adquirida.

OBJETIVO GENERAL

Caracterizar las modificaciones de la forma geométrica de las espinas dendríticas del lóbulo paramediano de la corteza del cerebelo y de las neuronas de capa V de la corteza prefrontal de ratas adultas, derivadas del aprendizaje de una tarea motora acrobática.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Cuantificar la densidad total de espinas dendríticas en las neuronas de Purkinje del lóbulo paramediano cerebelar, durante el aprendizaje de una tarea motora acrobática.
- Cuantificar la densidad proporcional de los tipos de espinas dendríticas en las neuronas de Purkinje del lóbulo paramediano cerebelar, durante el aprendizaje de una tarea motora acrobática.
- Cuantificar la densidad total de espinas dendríticas en las neuronas de la capa V de la corteza prefrontal, durante el aprendizaje de una tarea motora acrobática.
- Cuantificar la densidad proporcional de los tipos de espinas dendríticas en las neuronas de la capa V de la corteza prefrontal, durante el aprendizaje de una tarea motora acrobática.

HIPÓTESIS GENERAL

El aprendizaje de una tarea motora acrobática provoca la preponderancia de espinas dendríticas delgadas en las células de Purkinje del lóbulo paramediano cerebelar, y la preponderancia de espinas delgadas y en hongo en neuronas piramidales de la capa V de la corteza prefrontal, de ratas adultas.

HIPÓTESIS PARTICULARES

- La densidad de espinas dendríticas será mayor durante el aprendizaje de una prueba motora acrobática en las células de Purkinje del lóbulo paramediano del cerebelo.
- La densidad de espinas dendríticas será mayor durante el aprendizaje de una prueba motora acrobática en las neuronas piramidales de capa V de la corteza prefrontal.
- La densidad proporcional de los diferentes tipos de espinas dendríticas tenderá a la expresión de espinas delgadas en alguno de los días del aprendizaje de la prueba motora acrobática, en las neuronas de Purkinje del lóbulo paramediano del cerebelo.
- La densidad proporcional de los diferentes tipos de espinas dendríticas tenderá a la expresión de espinas delgadas y en hongo en alguno de los días de prueba motora acrobática, en las neuronas piramidales de capa V de corteza prefrontal.

VARIABLES DEPENDIENTES

- Densidad total de espinas dendríticas
- Densidad proporcional de acuerdo a los tipos de espinas dendríticas

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Desempeño motor (Grupos TI, AcM, ApM)
- Curso temporal de la ejecución motora (días sucesivos de realización de la tarea)

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron 78 ratas Sprague-Dawley macho adultas de dos meses y medio de edad, y de aproximadamente 250-300 gramos de peso, mantenidas bajo condiciones estándar de bioterio (ciclo de luz-oscuridad de 12 horas, temperatura ambiente constante y humedad relativa), que fueron asignadas a 3 grupos de trabajo. Un grupo testigo intacto (TI) que no tendrá manipulación alguna (n=6), un grupo control de actividad motora (AcM) (n=36) y un grupo experimental de actividad motora acrobática que implica Aprendizaje motor (ApM) (n=36). Tanto los grupos AcM como ApM fueron divididos en 6 subgrupos de 6 animales cada uno.

Los animales del grupo ApM se distribuyeron en seis subgrupos (ApM1, ApM2, ApM3, ApM4, ApM5 y ApM6) y cada subgrupo llevó a cabo una prueba acrobática que permitió evaluar el grado de aprendizaje motor durante diferentes días. Por su parte, los animales del grupo AcM fueron igualmente divididos en seis subgrupos (AcM1, AcM2, AcM3, AcM4, AcM5 y AcM6) que realizaron una prueba de actividad motora no acrobática durante los mismos días que los sujetos del grupo entrenado acrobáticamente (Figura 13).

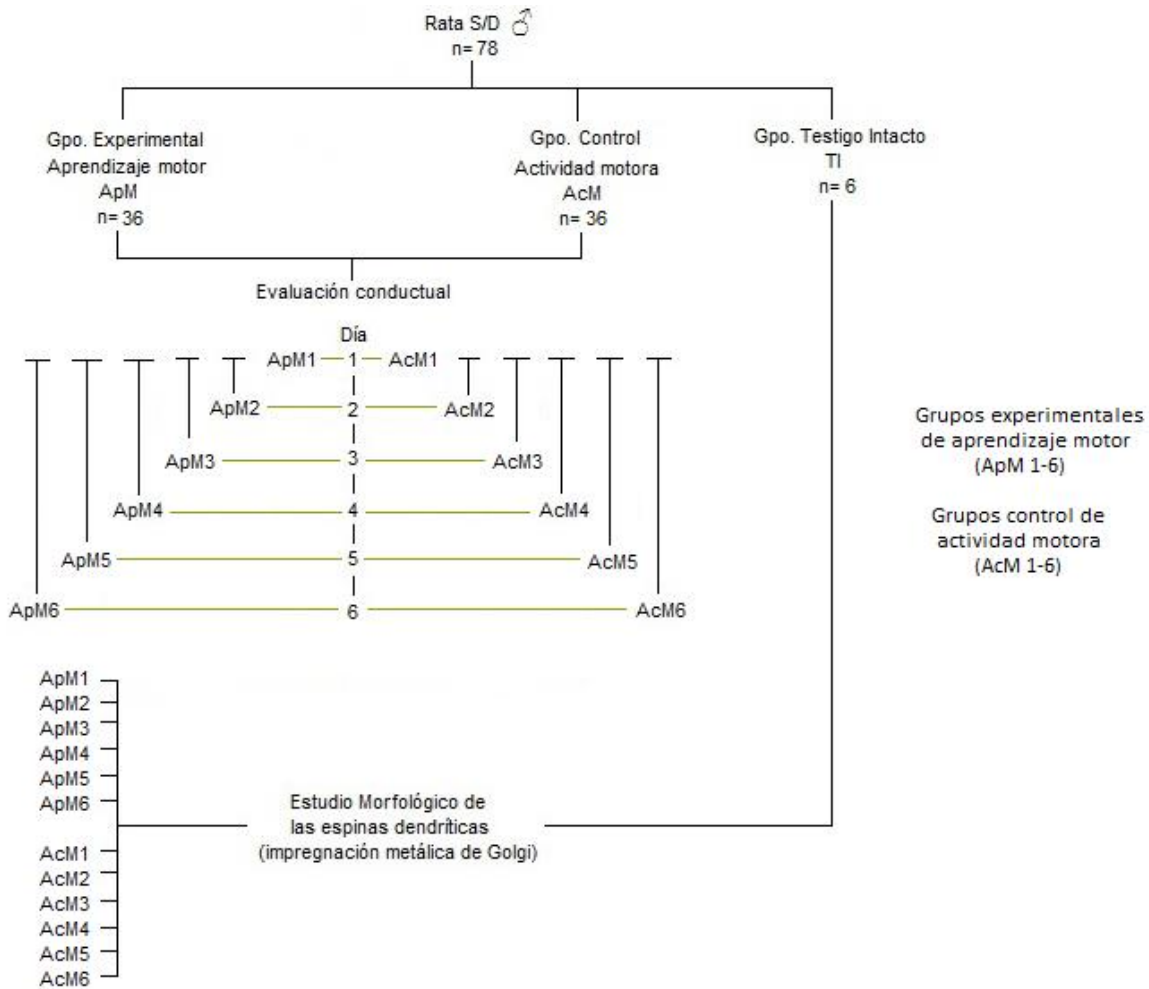


Figura 13. Esquema que muestra el diseño experimental básico del presente estudio. Grupos experimentales de aprendizaje motor (ApM 1-6); grupos control de actividad motora (AcM 1-6).

Una vez terminada la prueba, se extrajeron los cerebros en los días correspondientes y se procedió a realizar el estudio morfológico sobre las espinas dendríticas de neuronas de Purkinje del lóbulo paramediano del cerebelo, así como de neuronas de la corteza prefrontal utilizando una técnica modificada de impregnación metálica de Golgi.

Aprendizaje motor

Las pruebas conductuales se llevaron a cabo en un cuarto cerrado, iluminado y con ventilación. Para los animales del grupo ApM la prueba consistió en llevar a cabo cuatro ensayos por día, recorriendo en cada uno de ellos un dispositivo de entrenamiento motor que se describirá más adelante. El subgrupo ApM1 realizó la prueba únicamente por un día, y los demás subgrupos de animales durante los días uno a dos (ApM2), uno a tres (ApM3), uno a cuatro (ApM4), uno a cinco (ApM5) y uno a seis (ApM6), respectivamente.

El dispositivo para evaluar el aprendizaje motor acrobático para el grupo ApM fue montado de tal manera que los componentes que lo conformaron atravesaron el cuarto de lado a lado, constituyendo un recorrido de 4.25 m de largo y se encontraban suspendidos del suelo a aproximadamente a 1 m de altura. En orden de ejecución estos componentes fueron: 1) una cadena de metal de 50 cm de largo; 2) una escalera colocada de manera horizontal de 50 cm de largo por 10 cm de ancho en la cual los peldaños se encuentren recubiertos por popotes móviles; 3) un entramado tubular de alambre de 80 cm de largo y 30 cm de diámetro; 4) una escalera colocada de manera horizontal de 60 cm de largo por 10 cm de ancho en la cual los peldaños se encuentren parcialmente recubiertos por bolitas de ábaco; 5) barras paralelas de 50 cm de largo por 5 cm de ancho; 5) un entramado horizontal de 60 cm de largo por 15 cm de ancho con ligas de hule dispuestas a diferentes distancias; y 6) una barra de equilibrio de 75 cm de largo y 2 cm de ancho, que finalice en la entrada a una jaula de resguardo. Una vez que la rata en prueba llegó a la jaula de resguardo, permaneció ahí por 1 min hasta el inicio del siguiente ensayo o siendo el caso, fue retirada inmediatamente al término del cuarto ensayo, dando así por concluida la prueba.

Para evaluar el grado de aprendizaje motor en el grupo ApM se reportó en bitácora el tiempo en el cual los sujetos experimentales completaron cada ensayo, esto es, el tiempo medido en segundos desde que el animal fue puesto en el

primer elemento del circuito (cadena de metal), hasta que ingresó por completo a la jaula de mantenimiento al final del mismo; así como el número de errores cometidos durante cada ensayo. Para determinar el número de errores, éstos se cuantificaron con base en tres criterios de observación: I) una clara pérdida de equilibrio; II) cada vez que alguna de las extremidades anteriores o posteriores rebasara el plano horizontal hacia abajo de cualquiera de los elementos del dispositivo (a excepción de la cadena), y/o III) que la rata cayese de cualquiera de ellos. Si este último fuera el caso, se colocó al animal al inicio del componente del cual cayó.

Adicionalmente a la cuantificación de errores cometidos durante todos los ensayos, se hizo un análisis de los errores cometidos por los animales de los subgrupos experimentales en el primer ensayo y se compararon estos resultados con los del cuarto ensayo, por cada día de prueba.

Los animales del grupo AcM fueron sometidos a una prueba de actividad motora no acrobática, en la cual realizaron un recorrido equivalente a la misma distancia que cursaron los animales del grupo ApM (4.5 m), ejecutando este recorrido sobre una superficie plana. De igual manera que en el grupo ApM, se realizaron cuatro ensayos por día con un periodo de un minuto entre cada ensayo en el cual la rata permaneció en una jaula de resguardo al final del dispositivo de actividad motora no acrobática, hasta que se dio por concluida la prueba al finalizar el cuarto ensayo. Dependiendo de los subgrupos, esta prueba se realizó durante los días 1 a 6 de la siguiente manera: en el día uno para el subgrupo AcM1, en los días uno a dos para AcM2, uno a tres para el subgrupo AcM3, uno a cuatro para AcM4, uno a cinco para AcM5 y uno a seis para AcM6.

Al término de las pruebas conductuales correspondientes a los grupos ApM y AcM, los animales de cada subgrupo fueron sacrificados para el posterior estudio morfológico y a la par del último grupo trabajado se sacrificaron los animales del grupo testigo intacto para el mismo fin.

Estudio morfológico

Para el estudio morfológico, inmediatamente después de concluida la prueba conductual, se tomaron 6 animales de cada grupo y estos fueron sacrificados con una dosis letal de pentobarbital sódico (50 mg/K). Fueron perfundidos de forma intracardiaca con 200 ml de una solución amortiguadora de fosfatos (PBS: 0.01 M, pH 7.4) con heparina sódica (1000 IU/L) e hidrocloreuro de procaína (1g/L), y posteriormente fueron igualmente perfundidos con 200 ml con una solución amortiguadora de fosfatos con formaldehído al 4%. El cerebro de los animales fue extraído y fijado durante 48 horas en 100 ml de solución fijadora fresca. Una vez transcurrido este tiempo, se llevaron a cabo las disección de un bloques de tejido tanto de corteza cerebelar que contenían tanto al lóbulo paramediano, como el bloque de corteza cerebral prefrontal, para luego haber sido impregnados argénticamente por una versión modificada de la técnica de Golgi. Se realizaron cortes sagitales en los bloques del cerebelo y coronales en los bloques de la corteza utilizando un micrótopo de rotación, ambos de 75 μm de espesor, y estos fueron montados en portaobjetos para su observación al microscopio.

La densidad de espinas dendríticas fue cuantificada, así como su densidad proporcional de acuerdo a los tipos (delgadas, en hongo, gorgas, anchas, ramificadas y dobles). Estas espinas dendríticas fueron contadas en tres a cuatro ramificaciones dendríticas apicales terminales, de manera que en suma constituyeron 50 μm lineales, en cada una de las 6 células estudiadas por rata; de Purkinje en el cerebelo y de capa V en corteza prefrontal. El conteo fue hecho por observación directa al microscopio de luz transmitida a 2000X utilizando un dispositivo amplificador de aumentos, acoplado al microscopio y un objetivo Fluotar 100X.

Análisis Estadístico

La evaluación estadística para el análisis de la conducta se llevó a cabo utilizando un análisis de varianza (ANOVA) de dos factores independientes y una prueba post hoc de Tukey para determinar diferencias intergrupales; la comparación de los errores cometidos durante los ensayos uno respecto a los ensayos cuatro en los subgrupos experimentales se hizo a través de una prueba “t” de Student para muestras relacionadas.

La evaluación estadística de los resultados de densidad total de espinas dendríticas se realizó a través de un análisis de varianza (ANOVA) de dos factores de grupos independientes, así como una prueba post hoc de Tukey para determinar las diferencias entre los grupos de estudio por cada día de prueba. Para el análisis de los datos relacionados con la densidad proporcional de acuerdo a los tipos de espinas dendríticas también se realizó una prueba de análisis de varianza (ANOVA) así como una prueba post hoc de Bonferroni para el análisis de las variaciones en el número de espinas en función de los cambios de todos los tipos, por cada día de prueba.

RESULTADOS

Conducta

Se observaron cambios intragrupales de acuerdo al **tiempo** en el cual los animales control realizaron la prueba conductual de actividad motora no acrobática ($F=21.614$, $p<0.0001$). Los resultados muestran que el grupo AcM1 demoró más en llevar a cabo la prueba respecto a todos demás grupos –AcM2 ($p<0.0001$), AcM3 ($p<0.0001$), AcM4 ($p<0.0001$), AcM5 ($p<0.0001$) y AcM6 ($p<0.0001$)-. No se observaron diferencias entre los días en los grupos experimentales respecto al tiempo de realización de la prueba motora acrobática (Figura 14).

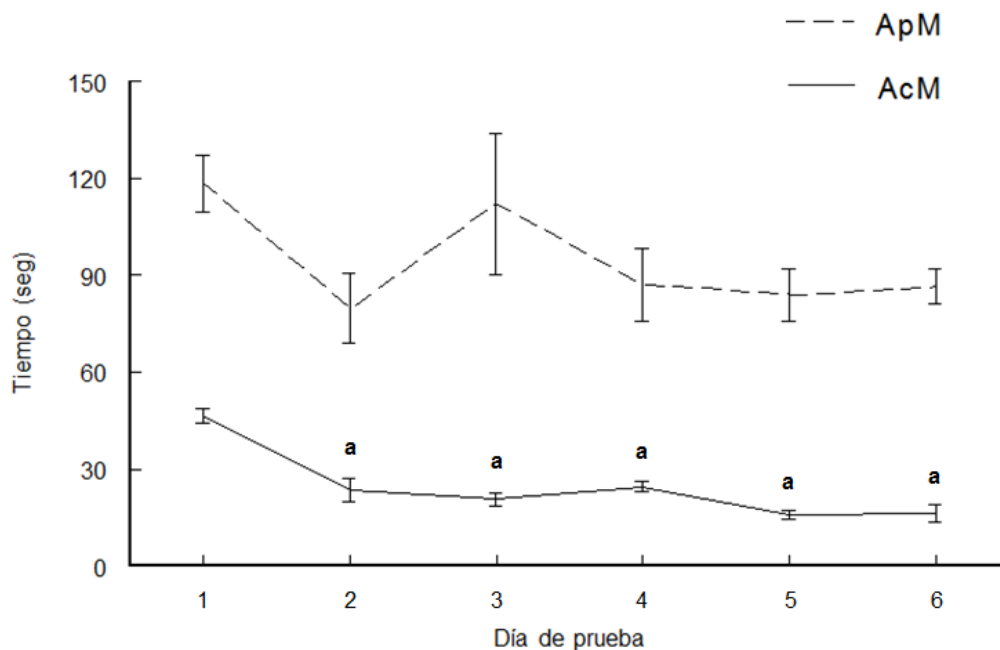


Figura 14. Media \pm EEM del tiempo de ejecución (segundos) que presentaron los sujetos de los grupos de aprendizaje motor acrobático (ApM) y control de actividad motora (AcM), en los diferentes días de prueba. Diferencia intergrupar, ^a $p < 0.05$.

Al analizar el **número de errores** cometidos por los grupos experimentales en la prueba motora acrobática sí se observaron cambios a lo largo de los días ($F=20.169$, $p<0.0001$). Los grupos ApM2 ($p<0.003$), ApM3 ($p<0.0001$), ApM4

($p < 0.0001$), ApM5 ($p < 0.0001$) y ApM6 ($p < 0.0001$) mostraron un mayor número de errores cometidos respecto al grupo ApM1. Los grupos ApM5 ($p < 0.004$) y ApM6 ($p < 0.004$) mostraron una menor cantidad de errores respecto al grupo ApM2 (Figura 15).

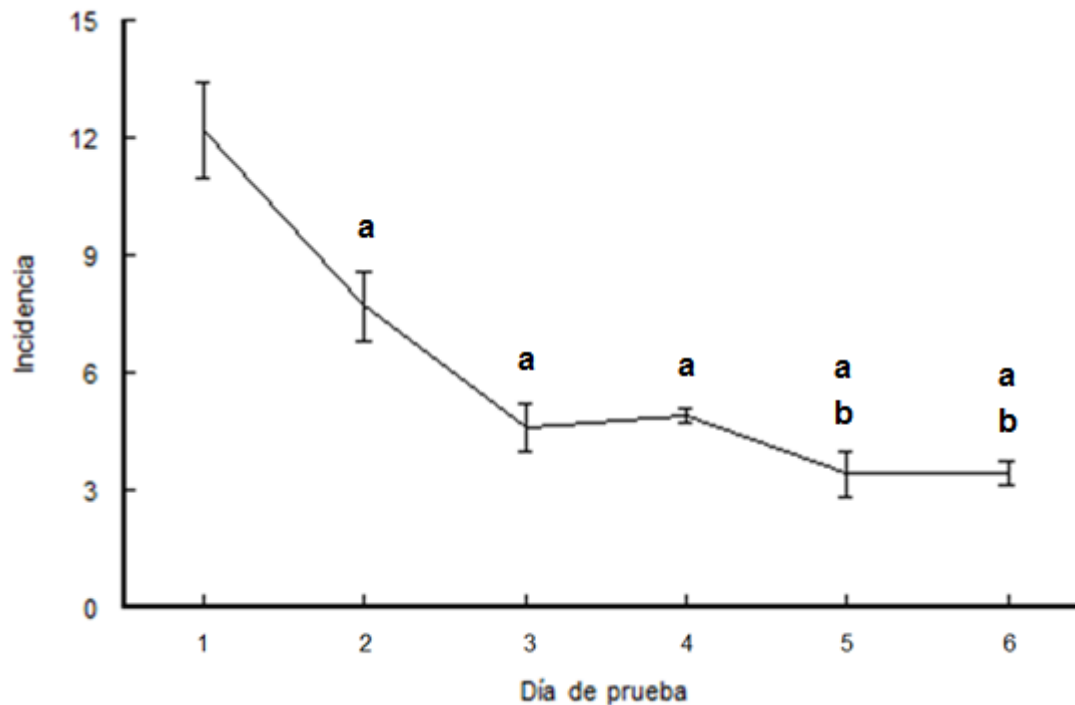


Figura 15. Media \pm EEM de la incidencia de errores en la ejecución de los animales experimentales en la prueba motora acrobática de aprendizaje motor, en los diferentes días de prueba. ^a vs. día 1 -ApM2 ($p < 0.003$), ApM3 ($p < 0.0001$), ApM4 ($p < 0.0001$), ApM5 ($p < 0.0001$) y ApM6 ($p < 0.0001$); ^b vs. día 2 - ApM5 ($p < 0.004$) y ApM6 ($p < 0.004$)-. $p < 0.05$.

Por otra parte, los resultados de la comparación entre el número de errores cometidos en el primer ensayo respecto al cuarto ensayo por cada día de prueba mostraron una disminución en el número de errores en los grupos ApM1 ($t=5.965$, $p < 0.002$) y ApM5 ($t=3.07$, $p < 0.28$), a diferencia de lo observado en los grupos ApM2 ($t=2.296$, $p < 0.07$), ApM3, ($t= -0.696$, $p < 0.518$), ApM4 ($t=0.719$, $p < 0.504$) y ApM6 ($t=0.889$, $p < 0.415$) en los cuales no se observaron diferencias (Figura 16).

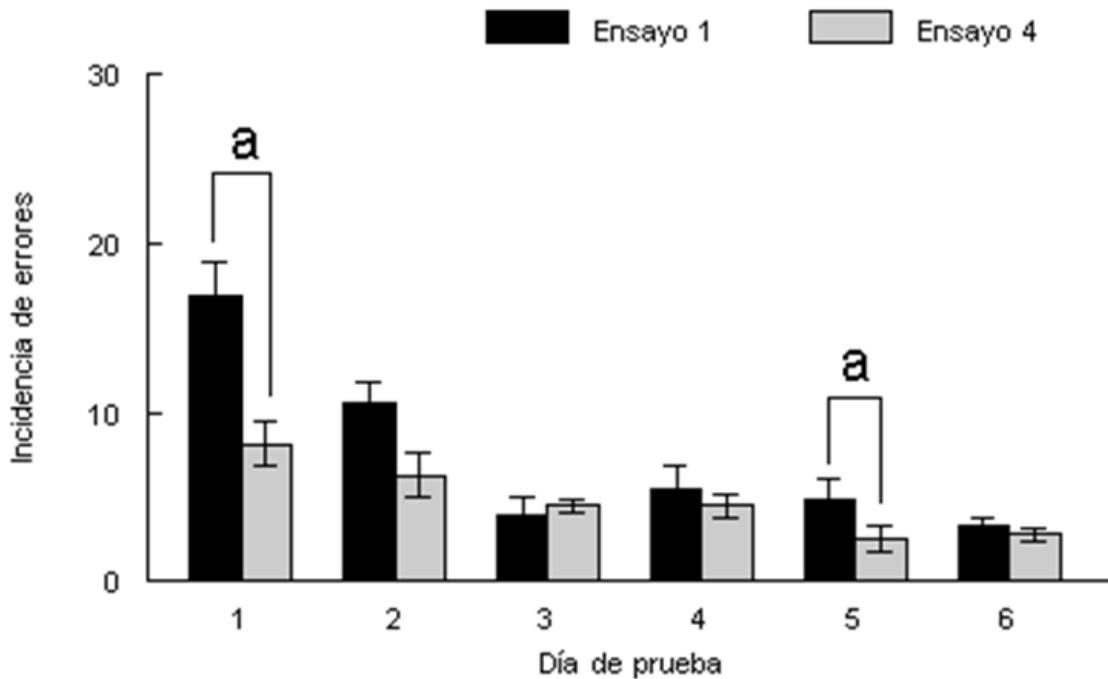


Figura 16. Media \pm EEM de la incidencia de errores del primero y cuarto ensayo en la ejecución de los animales experimentales en la prueba motora acrobática de aprendizaje motor, en los diferentes días de prueba. a: Ensayo 1 vs. Ensayo 4. $p < 0.05$

Morfología

DENSIDAD TOTAL Y PROPORCIONAL DE LOS DIFERENTES TIPOS DE ESPINAS DENDRÍTICAS EN LAS NEURONAS DE PURKINJE DEL LOBULO PARAMEDIANO CEREBELAR

La densidad total de espinas dendríticas en el lóbulo paramediano del cerebelo presentó cambios en los días 2 ($F=9.672$, $p<0.002$), 4 ($F=10.690$, $p<0.001$), 5 ($F=6.283$, $p<0.01$) y 6 ($F=4.613$, $p<0.02$). El grupo ApM2 mostró un mayor número de espinas dendríticas respecto al grupo control ($p<0.004$) y al grupo TI ($p<0.005$). En los grupos ApM4 y ApM5 también hubo un mayor número de espinas totales respecto al grupo TI ($p<0.001$ y $p<0.008$). Finalmente se observó un mayor número de espinas dendríticas en el grupo ApM6 al compararlo con el grupo control ($p<0.02$) (Figura 17).

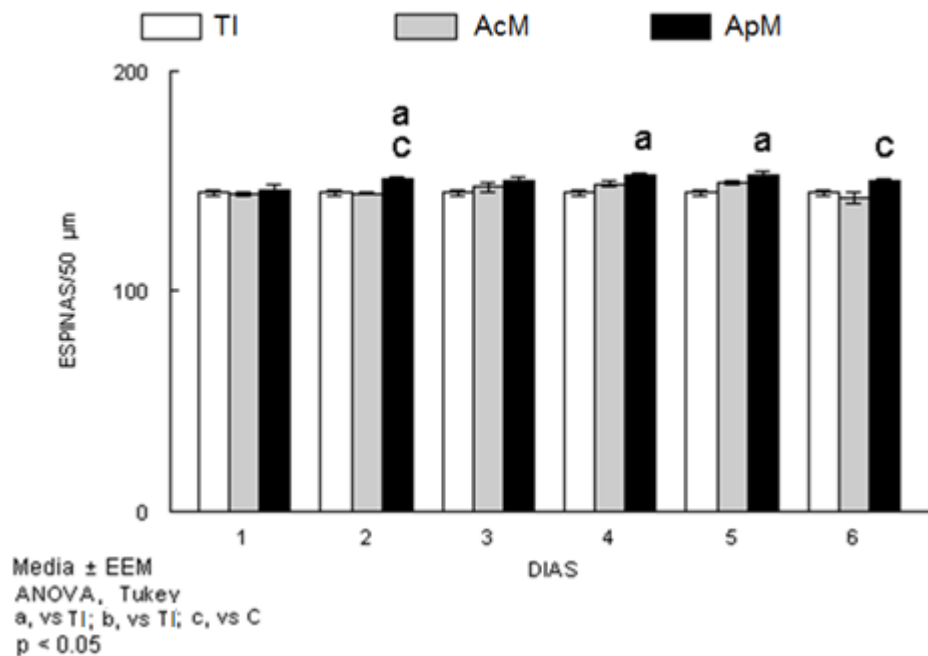


Figura 17. Media ± EEM de la densidad de espinas dendríticas de neuronas de Purkinje del lóbulo paramediano del cerebelo de los grupos testigo intacto (TI), control de actividad motora (AcM) y experimental de aprendizaje motor acrobático (ApM), en los diferentes días de prueba. ^a vs. TI; ^b vs. TI; ^c vs. AcM. p < 0.05.

Al hacer el análisis de la densidad de acuerdo a los tipos de espinas dendríticas, se observó que las espinas delgadas presentaron cambios en los días 1 (F=5.639, p<0.01), 3 (F=4.058, p<0.03) y 6 (F=5.268, p<0.01). Se observó un mayor número de espinas delgadas en los grupos ApM1 (p<0.01), ApM3 (p<0.05) y ApM6 (p<0.05) respecto a los grupos control, siendo en este último -ApM6- en el cual también se observó un mayor número de espinas delgadas respecto al grupo TI (p<0.03). Los cambios observados en las espinas de tipo en hongo se presentaron únicamente al día 3 (F=6.681, p<0.008) en el que el grupo ApM3 mostró un menor número de espinas de este tipo respecto al grupo control (p<0.01) y en el que se observó un mayor número de espinas en el control respecto al TI (p<0.02) (Figura 18).

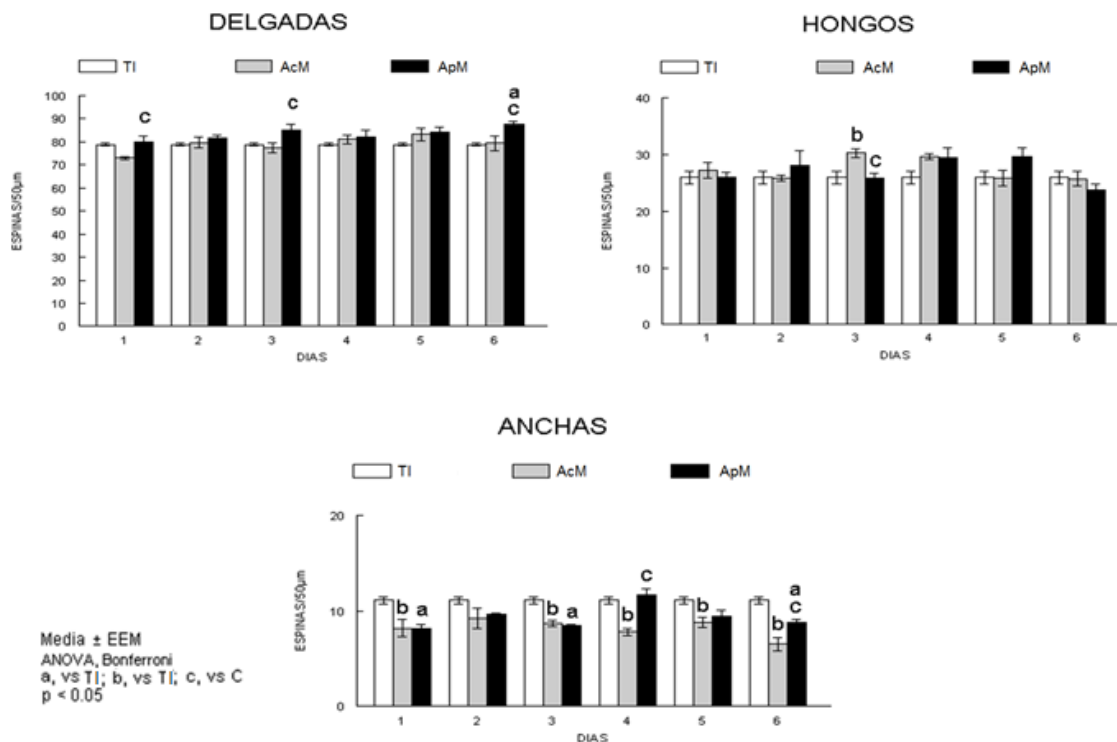


Figura 18. Media \pm EEM de la densidad proporcional de espinas dendríticas delgadas, en hongo y anchas en neuronas de Purkinje del lóbulo paramediano cerebelar en los grupos testigo intacto (TI), control de actividad motora AcM y experimental de actividad motora acrobática (ApM), en los diferentes días de prueba. ^a vs. TI; ^b vs. TI; ^c vs. AcM. $p < 0.05$

Por otra parte, las espinas anchas también presentaron modificaciones plásticas; estas se observaron en los días 1 ($F=6.591$, $p<0.009$), 3 ($F=15.806$, $p<0.0001$), 4 ($F=15.063$, $p<0.0001$), 5 ($F=3.952$, $p<0.04$) y 6 ($F=18.753$, $p<0.0001$). Los grupos ApM4 y ApM6 mostraron una mayor cantidad de espinas anchas respecto al grupo control ($p<0.0001$ y $p<0.02$). También se observaron cambios de los grupos experimentales y control respecto al grupo TI; en estos cambios se observa una menor cantidad de espinas anchas en los grupos experimentales ApM1 ($p<0.1$), ApM3 ($p<0.001$) y ApM6 ($p<0.02$), así como en los grupos control AcM1 ($p<0.02$), AcM3 ($p<0.001$), AcM4 ($p<0.002$), AcM5 ($p<0.05$) y AcM6 ($p<0.0001$) (Figura 18).

Los cambios observados en relación a la densidad proporcional de espinas gordas e indiferenciadas se presentaron únicamente el día 1 ($F=10.623$, $p<0.001$)

y el día 5 ($F=3.661$, $p<0.05$) respectivamente. Estos cambios se muestra como un incremento en los grupos control AcM1 para el caso de las espinas gordas ($p<0.001$), así como en el grupo control AcM5 en el caso de las espinas indiferenciadas ($p<0.05$), ambas respecto al grupo TI. Por su parte, las espinas dobles sufrieron modificaciones en los días 5 ($F=10.978$, $p<0.001$) y 6 ($F=3.660$, $p<0.05$). Este tipo de espinas se presentaron en mayor número respecto al control en el grupo ApM5 ($p<0.01$), mismo en el que, así como ocurrió en el grupo ApM6, se observó una mayor cantidad de este tipo de espinas respecto al grupo TI ($p<0.001$ y $p<0.05$). No se obtuvieron datos que muestren cambios en la densidad de espinas dendríticas ramificadas en el lóbulo paramediano del cerebelo (Figura 19).

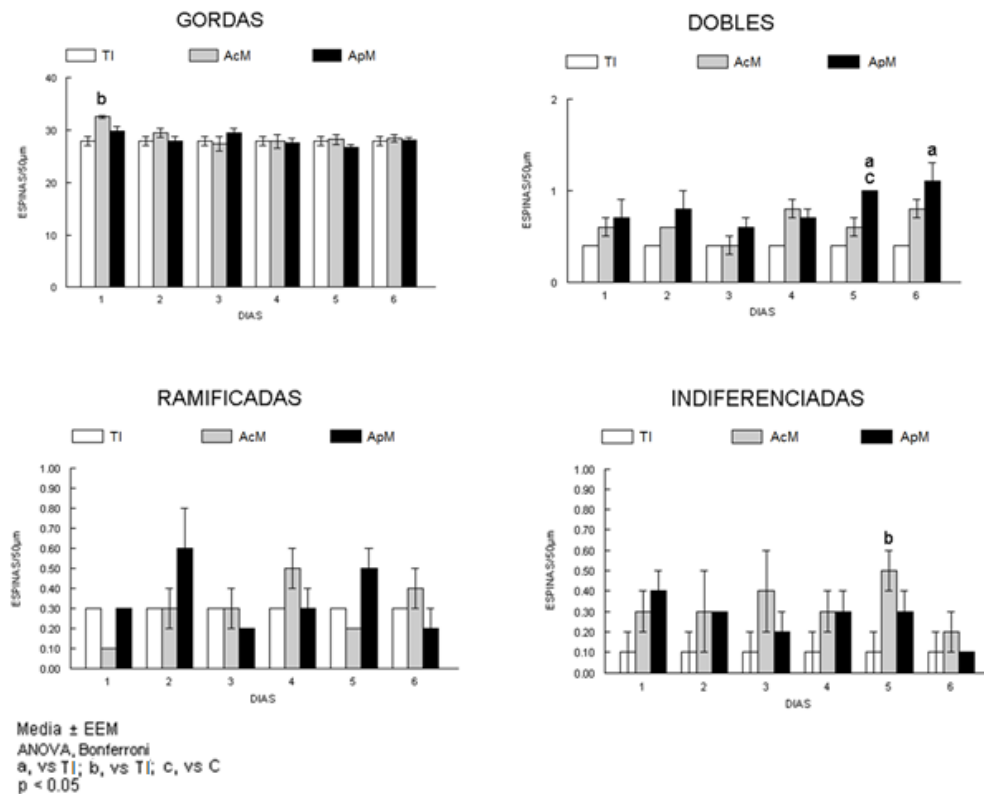


Figura 19. Media \pm EEM de la densidad proporcional de espinas dendríticas gordas, dobles, ramificadas e indiferenciadas del lóbulo paramediano cerebelar en los grupos testigo intacto (TI), control de actividad motora (AcM) y experimental de actividad motora acrobática (ApM), en los diferentes días de prueba. ^a vs. TI; ^b vs. TI; ^c vs. AcM. $p < 0.05$.

DENSIDAD TOTAL Y PROPORCIONAL DE LOS DIFERENTES TIPOS DE ESPINAS DENDRÍTICAS EN LAS NEURONAS PIRAMIDALES DE CAPA V DE LA CORTEZA PREFRONTAL

Se observaron cambios en la densidad total de espinas dendríticas de la corteza prefrontal en los días 1 ($F=4.394$, $p<0.03$) y 3 ($F=9.585$, $p<0.002$). El grupo ApM1 mostró un mayor número de espinas dendríticas totales respecto al grupo control ($p<0.02$). Este mismo fenómeno se observó en el grupo ApM3 ($p<0.004$), en el que además se observó un menor número de espinas en el grupo control AcM3 respecto al TI ($p<0.006$) (Figura 20).

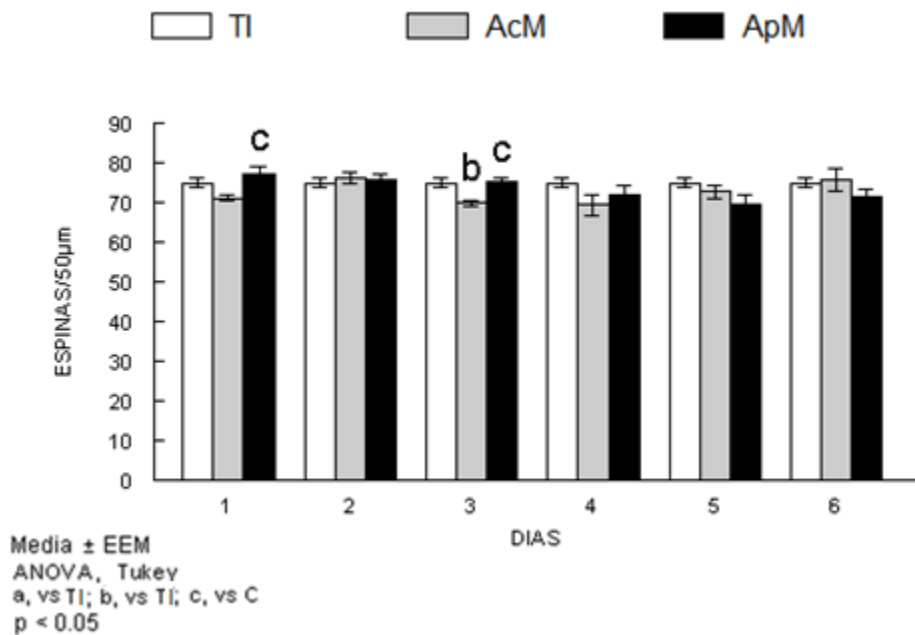


Figura 20. Media ± EEM de la densidad de espinas dendríticas de neuronas piramidales de capa V de la corteza prefrontal medial de los grupos testigo intacto (TI), control de actividad motora (AcM) y experimental de aprendizaje motor acrobático (ApM). ^a vs. TI; ^b vs. TI; ^c vs. AcM. $p < 0.05$

Respecto a la densidad de acuerdo a los tipos de espinas, se observó que las espinas delgadas presentaron cambios en los días 1 ($F=24.010$, $p<0.0001$), 4 ($F=7.455$, $p<0.006$), 5 ($F=3.935$, $p<0.04$) y 6 ($F=8.583$, $p<0.003$). El grupo ApM1

presentó un mayor número de espinas delgadas respecto al grupo control (p<0.006), así como un menor número de espinas que el grupo TI (p<0.01), fenómeno que también fue observado en los grupos ApM4 y ApM6 (p<0.03 y p<0.01). Hubo también un menor número de espinas delgadas en los grupos control AcM1 (p<0.0001), AcM4 (p<0.007), AcM5 (p<0.04) y AcM6 (p<0,004) respecto al grupo TI. La densidad de las espinas en hongo mostró cambios en todos los días exceptuando el tercer día -1 (F=1.635, p<0.05), 2 (F=9.223, p<0.002), 4 (F=5.493, p<0.01), 5 (F=30.998, p<0.0001) y 6 (F=20.096, p<0.0001)-. Al compararlos con los grupos control correspondientes se encontró un menor número de espinas en hongo los grupos experimentales ApM2 (p<0.02), ApM5 (p<0.0001) y ApM6 (p<0.01). También se observaron cambios en los grupos ApM1, ApM4 y ApM6 respecto al TI (p<0.02, p<0.03 y p<0.02). Los grupos control AcM1, AcM2, AcM4, AcM5 y AcM6 mostraron una mayor cantidad de espinas en hongo que el grupo TI (p<0.004, p<0.003, p<0.04, p<0.0001 y p<0.0001) (Figura 21).

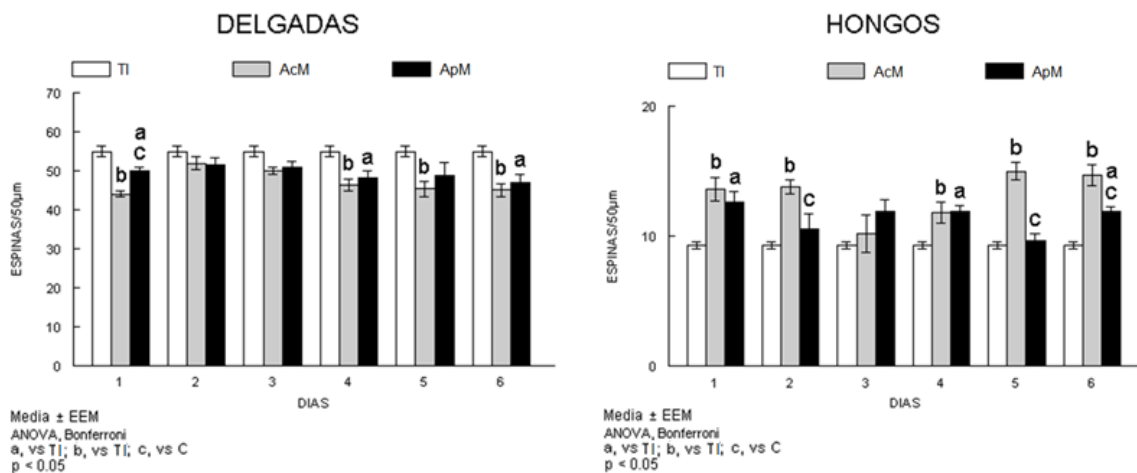


Figura 21. Media ± EEM de la densidad proporcional de espinas dendríticas delgadas y en hongo en neuronas de capa V de la corteza prefrontal medial para los grupos testigo intacto (TI), control de actividad motora AcM y experimental de actividad motora acrobática (ApM), en los diferentes días de prueba. ^a vs. TI; ^b vs. TI; ^c vs. AcM. p < 0.05

La densidad de las espinas anchas exhibió cambios en los días 2 ($F=3.829$, $p<0.04$), 5 ($F=7.691$, $p<0.005$) y 6 ($F=17.191$, $p<0.0001$). Se encontró un mayor número de espinas de este tipo en comparación con el TI en los grupos ApM2 ($p<0.04$), ApM5 ($p<0.04$) y ApM6 ($p<0.007$), así como una mayor cantidad de espinas en los grupos control AcM5 y AcM6 en comparación con ese mismo grupo ($p<0.005$ y $p<0.0001$).

Las espinas gordas mostraron cambios únicamente al sexto día ($F=4.186$, $p<0.03$), día en el que el grupo AcM6 tuvo una mayor cantidad de espinas respecto al grupo TI ($p<0.05$); no se observaron diferencias entre los grupos control y experimentales respecto a la densidad de espinas gordas y anchas en ninguno de los días de prueba.

La densidad de espinas ramificadas presentó modificaciones en el día 2 ($F=5.930$, $p<0.01$) lo que se reflejó en un mayor número de espinas de este tipo en el grupo ApM2 respecto al grupo control ($p<0.01$).

Finalmente los cambios ocurridos a la densidad de las espinas dobles se presentaron en los días 2 ($F=4.500$, $p<0.02$) y 3 ($F=4.502$, $p<0.02$). Estos cambios estuvieron en función de una mayor cantidad de espinas de este tipo en los grupos ApM2 ($p<0.03$) y ApM3 ($p<0.02$) correspondientemente a cada uno de los días, con respecto al grupo control (Figura 22).

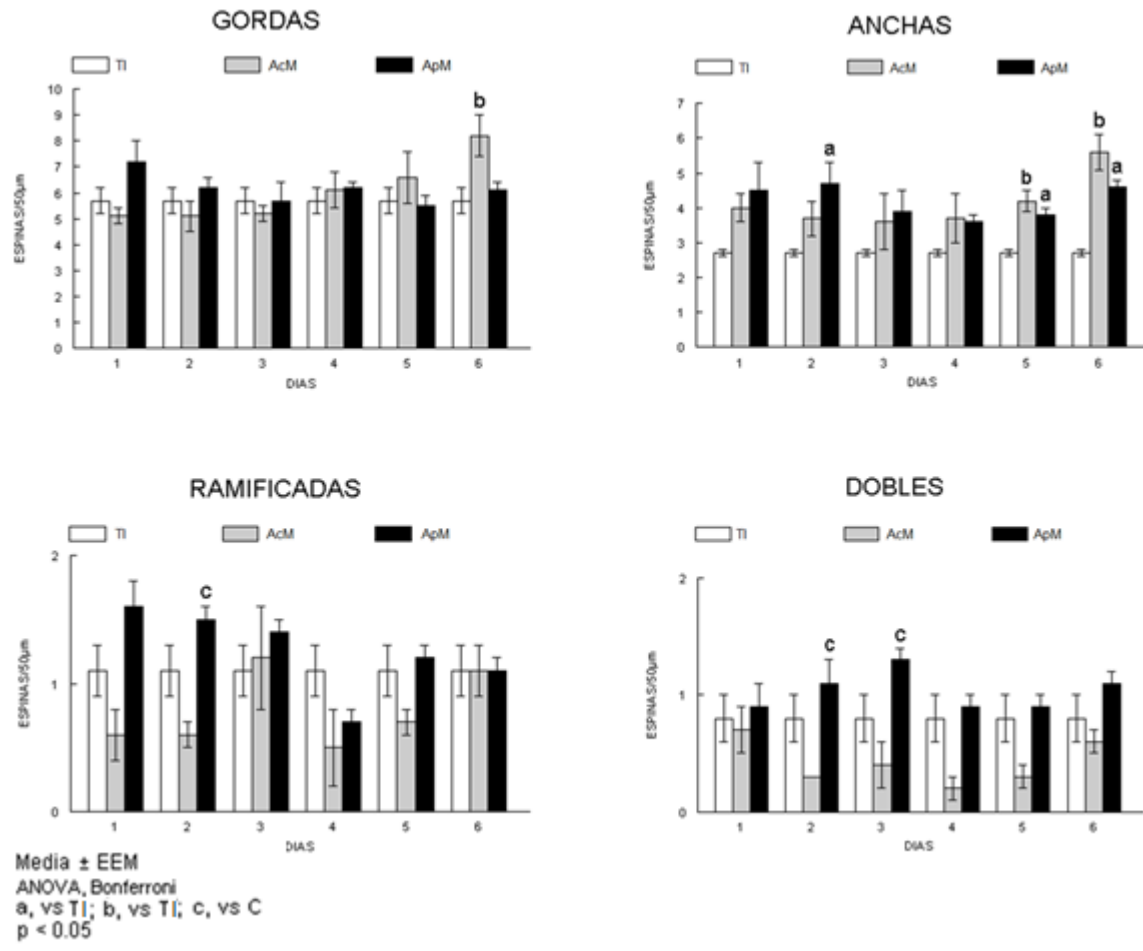


Figura 22. Media ± EEM de la densidad proporcional de espinas dendríticas gordas, anchas, ramificadas y dobles en neuronas de capa V de la corteza prefrontal medial para los grupos testigo intacto (TI), control de actividad motora AcM y experimental de actividad motora acrobática (ApM), en los diferentes días de prueba. ^a vs. TI; ^b vs. TI; ^c vs. C. p < 0.05

DISCUSIÓN

Este trabajo se realizó con la finalidad de caracterizar el fenómeno de aprendizaje a partir del estudio morfológico de las espinas dendríticas asociado al entrenamiento motor acrobático como paradigma experimental. Trabajos previos muestran que durante los primeros seis días de prueba de una tarea motora acrobática se observa un menor número de errores cometidos en un paradigma de aprendizaje motor prolongado (Lee, Jung, Arii, Imoto & Rhyu, 2007; González-Tapia, Velázquez-Zamora, Olvera-Cortés & González-Burgos, en prensa). En el presente estudio se logró replicar el paradigma experimental utilizado en las investigaciones antes citadas y se observaron resultados similares desde un punto de vista conductual a lo ya antes reportado. Aunado a ello los resultados morfológicos indican la presencia de plasticidad asociada a cambios en los tipos de espinas dendríticas en función del procesamiento de información que involucra el aprendizaje motor.

Conducta

Para caracterizar el aprendizaje desde un punto de vista conductual se tomaron dos criterios principales que fueron el tiempo de ejecución y la incidencia de errores cometidos por los animales entrenados acrobáticamente. Primero que nada es importante mencionar que de acuerdo a las condiciones de entrenamiento, a las cuales los animales de los grupos experimentales y controles fueron expuestos, no se pueden hacer comparaciones entre estos dos grupos respecto al tiempo en el cual realizaron las pruebas correspondientes. Lo anterior se debe a la complicación que conlleva la ejecución de la tarea motora acrobática en relación a los grupos controles, lo cual no permite llevar a cabo este análisis. Pese a lo anterior, se ha descrito que diferentes tipos de actividad motora involucran la participación de estructuras cerebrales de manera diferenciada y que las bases neurales que sustentan tales tipos de movimientos también son

específicas (Andrew, D., Yielder, P. & Murphy, B., (en prensa); Whishaw, Gorny, Foroud & Kleim, 2003). Si bien la distancia de recorrido que realizaron todos los animales en el dispositivo que les competía en el presente estudio fue el mismo independientemente de su condición experimental, se sugiere que la naturaleza del desempeño motor y la demanda de actividad psiconeural es distinta en cada caso. Lo anterior lleva a los animales del grupo control a realizar el recorrido en un menor tiempo en todos los días de prueba.

Una de las principales razones por las cuales este trabajo fue propuesto, fue para identificar las variaciones plásticas observables a nivel de las espinas dendríticas en diferentes días en los que este trabajo sugiere que el aprendizaje motor se presenta. Efectivamente se presentan cambios que comprueban que durante 6 días de entrenamiento motor, al menos en la rata, se presentan cambios que permiten correlacionar los resultados morfológicos con el comportamiento desplegado por los animales. Si bien los resultados no muestran cambio alguno en cuanto al tiempo que les toma a los animales completar los ensayos en la prueba acrobática, sí se observaron cambios respecto al número total de errores cometidos durante los días de prueba, así como entre los ensayos uno y cuatro. En los trabajos de Black y sus colaboradores se utilizó como parámetro de comportamiento el tiempo en el cual los animales entrenados llevan a cabo una prueba motora acrobática durante un periodo prolongado de tiempo (30 días de prueba). Así como en el presente estudio, en estos trabajos los autores reportan una gran variabilidad de los datos en los primeros días de ejecución mostrando sin embargo una mejora en el desempeño conforme los días de entrenamiento progresan, mostrando una disminución de errores de manera marcada durante los primeros días de entrenamiento (Black y cols., 1990). Por otra parte, en trabajos en los que se han utilizado como parámetro el número de errores cometidos por los animales al realizar una prueba de entrenamiento motor similar (Lee, Jung, Arii, Imoto & Rhyu, 2007; González-Tapia, Velázquez-Zamora, Olvera-Cortés & González-Burgos, enviado), se observaron resultados concordantes con lo reportado en la presente investigación; es decir, obtuvieron una curva de

aprendizaje que muestra una disminución gradual del número de errores conforme al paso del tiempo y conforme el aprendizaje progresa. Cabe mencionar que de acuerdo a lo observado durante el entrenamiento motor de los animales empleados en la presente investigación, el número de errores representó un parámetro que permite evaluar el grado de certeza, precisión y control con el cual se lleva a cabo una tarea, esto es la eficiencia implícita para realizar una tarea que involucra un componente motor asociado a ella (González-Tapia, et al., en prensa). Si bien el tiempo en el cual se lleva a cabo una tarea motora representaría un parámetro de la eficiencia con la cual se ejecuta, lo cual tiene cierto valor adaptativo en el aprendizaje y en la ejecución como tal de una tarea motora de alta exigencia (Parrington, MacMahon & Ball, en prensa), la naturaleza de la prueba en cuestión compromete más las habilidades instrumentales a desarrollar (aprender), que lo que exige en función de realizarla más lenta o rápidamente.

Un resultado interesante a discutir tiene que ver con el mayor tiempo de ejecución mostrado por los animales del grupo control del primer día respecto a los demás días de prueba no acrobática. Durante el primer día de prueba los animales desconocen por completo las reglas de la tarea y tras un fenómeno de habituación al dispositivo, a partir del segundo día los valores son menores y se mantienen, pues no presentan diferencias entre ellos. Lo anterior podría ayudar a explicar por qué no se presentan diferencias en los animales entrenados acrobáticamente, pues a diferencia de los controles los grupos experimentales deben establecer patrones de conducta más elaborados, lo cual demanda mayor exigencia que lo que requiere la propia marcha del animal (González-Tapia, et al., en prensa). Lo anterior de hecho ha propiciado que algunos grupos de investigación se hayan centrado en este punto para el desarrollo de programas de rehabilitación de pacientes con disfunciones motoras (Lane, Ellis, Watson & Leng, 2014; Lauret, Fakhry, Fokkenrood, Hunink, Teijink & Spronk, 2014). Por otra parte, el ambiente enriquecido al que se expone a los animales experimentales podría demandar un mayor requerimiento atencional. Lo anterior está sustentado por

datos que han mostrado que un ambiente enriquecido tiene no sólo un efecto negativo respecto a la adecuada resolución de tareas de memoria de trabajo, sino en tareas que demandan un alto grado de actividad cognoscitiva (Rodríguez & Pandeirada, 2015; Stinchcombe, Gagnon, Zhang, Montembeault & Bedard, 2011). Esto apoya los resultados obtenidos en el presente estudio respecto a que los animales que son entrenados bajo influencia de factores que enriquecen el medio ambiente en el cual realizan el entrenamiento motor acrobático (grupos experimentales) tardan más tiempo en realizar la tarea, lo cual como fue mencionado en este trabajo tiene un correlato plástico en diferentes regiones del cerebro relacionado tanto con la arborización dendrítica como con la densidad de espinas (Kolb, Gorny, Söderpalm & Robinson, 2003; Kozorovitskiy, 2005). Finalmente, si bien la ejecución de movimientos que tienen una exigencia más alta podría demorar en términos generales el tiempo de ejecución, en el transcurso de los días de prueba estos movimientos se hacen cada vez más finos, precisos y controlados como lo demuestran algunos trabajos que emplearon paradigmas experimentales que evalúan el aprendizaje motor (Doyon & Benali, 2005; González-Tapia, et al., en prensa) lo cual se reflejaría en un menor número de errores en diferentes días del entrenamiento motor.

Los resultados de los grupos experimentales muestran una disminución de los errores en la ejecución conforme al paso de los días; los grupos control mostraron también menor número de errores, aunque considerando el tiempo de ejecución y asimismo se observaron cambios de todos los días con el día uno de prueba. Este fenómeno puede discutirse a la luz de lo comentado en el párrafo anterior. Los animales entrenados acrobáticamente desconocían las reglas de la tarea en el primer día de prueba lo cual los llevaría a cometer un mayor número de errores en comparación con los días sucesivos. Particularmente se observaron diferencias al comparar los días cinco y seis respecto al día dos. Estos resultados pueden explicarse a partir de los cambios plásticos observados en las espinas dendríticas, los cuales se discutirán más adelante; sin embargo, vale la pena

destacar que en términos generales se observa que los errores disminuyen al transcurrir los días de prueba.

Los resultados del presente estudio muestran que no existen diferencias conductuales en los días cinco y seis y no sólo eso, los valores son idénticos pese a las variaciones observadas en la dispersión de los datos. Lo anterior lleva a considerar dos aspectos: 1) que los primeros cinco días de entrenamiento se pueden considerar como los más relevantes para la comprobación de un paradigma de aprendizaje motor a corto plazo, y; 2) que si bien se observa una concordancia entre los días cinco y seis de prueba, también se observaron cambios morfológicos en las dos regiones de estudio (lóbulo paramediano cerebelar y corteza prefrontal medial) en cada uno de estos dos días. Como se discutirá más adelante esto podría indicar que los fenómenos psiconeurales que favorecen el aprendizaje siguen operando en el sistema nervioso pese a que no se observe necesariamente un cambio en la conducta. De hecho, a partir de estos datos, se sugiere en este trabajo que estos fenómenos podrían ocurrir en favor del establecimiento de los patrones de conducta adquiridos llegado este punto del aprendizaje, lo cual si bien ha sido ya sugerido en la literatura actual por autores que utilizan este modelo de aprendizaje motor (Lee, Jung, Arii, Imoto & Rhyu, 2007; González-Tapia, et al., en prensa), no se ha descrito este fenómeno plástico bajo un esquema de entrenamiento de menor duración.

Con la finalidad de aportar información que describa más detalladamente el fenómeno de aprendizaje motor, en este trabajo también se analizaron los errores cometidos por los animales entrenados acrobáticamente tanto en el primer ensayo como en el cuarto ensayo por cada día de prueba; el análisis anterior evalúa conductualmente la expresión del aprendizaje por cada sesión de entrenamiento. Los resultados mostraron que tanto en el primer día como en el quinto día de entrenamiento, los errores disminuyeron en el cuarto ensayo en comparación con el primero. Se ha propuesto que en tareas de aprendizaje motor, las habilidades a aprender pueden desarrollarse durante ensayos consecutivos de repetición de la

tarea (Newell, Liu, & Mayer-Kress, 2001; Karni et al., 1995); si bien existe evidencia de las implicaciones neurales que operan durante este fenómeno en el humano y primates (Rand, Hikosaka, Miyachi, Lu, Nakamura, Kitaguchi & Shimo, 2000; Doyon, Penhune & Ungerleider, 2003; Korman, Raz, Flash & Karni, 2003), la mejora progresiva entre ensayos en periodos cortos de aprendizaje no ha sido bien caracterizada en paradigmas de aprendizaje motor en la rata. Los resultados de esta investigación describen este fenómeno a lo largo del periodo que fue considerado crítico para evaluar el aprendizaje motor (seis días de entrenamiento motor acrobático) y en función de los resultados se interpreta lo siguiente: en el día uno se muestra un claro aprendizaje de las reglas de la tarea y progresivamente se muestra el grado de precisión y control en la ejecución motora representados por un menor número de errores en el día 5, lo que sugiere que los mecanismos psiconeurales que operan durante los ensayos de prueba, llevan a los animales a desplegar una conducta eficiente para lograr el aprendizaje de la tarea motora acrobática de manera efectiva.

Respecto a lo anterior, algunos trabajos han descrito que las habilidades motoras se logran a partir del balance corporal requerido para la ejecución adecuada del movimiento y más aún, proponen que esto se relaciona con componentes adaptativos que regulan su ejecución (Taubert, et al., 2010). Lo anterior es importante ya que como será discutido más adelante, en el presente estudio se encontraron cambios plásticos en regiones cerebrales como la corteza prefrontal que justamente se ha asociado con la rectificación de los esquemas motores que finalmente permiten el aprendizaje de los movimientos. En buena medida los cambios observados a nivel morfológico sustentan la expresión de la conducta en los días uno y cinco respecto al análisis conductual aquí discutido.

Cabe destacar que las comparaciones entre los ensayos uno y cuatro de cada día de prueba describen el aprendizaje en términos de la estabilización de los patrones de conducta a seguir para ejecutar adecuadamente la tarea, en un proceso de memoria de corto plazo que mejora la ejecución. Por otra parte las

posibles interpretaciones que pudieran hacerse acerca de la comparación entre los ensayos número uno de cada día no pueden correlacionarse con los resultados morfológicos que se exponen en este estudio, debido a que los animales fueron sacrificados luego del cuarto ensayo de cada día, de manera que los cambios plásticos que aquí serán discutidos estarán en función de lo ocurrido luego de la realización de la tarea motora acrobática y el cambio plástico asociado al aprendizaje del día en cuestión, pero no a las características morfológicas presentes al iniciar la prueba.

El sistema nervioso puede recurrir a mecanismos de plasticidad cerebral que van desde la modificación de la actividad génica (Barros-Nuñez, Rosales-Reynoso & Ochoa-Hernández, 2015) hasta el tipo de actividad electrofisiológica presente en una región circunscrita relacionada con el aprendizaje (Olvera-Cortés, Gutiérrez-Guzmán, López-Loeza, Hernández-Pérez & López-Vázquez, 2013), lo anterior en virtud de responder adecuadamente ante ciertos estímulos y modificar la conducta de los individuos o aprender nuevas conductas. Una de las hipótesis planteadas en este trabajo fue que en virtud de la relación funcional con la que se ha asociado tanto a la corteza prefrontal medial como al lóbulo paramediano del cerebelo en el procesamiento de información durante el aprendizaje motor, la densidad de las espinas dendríticas se incrementaría en alguno de los días de entrenamiento acrobático como un evento plástico subyacente. Este fenómeno efectivamente ocurrió en ambas regiones, lo cual en un principio indicaría la participación de estas dos regiones cerebrales en el proceso de aprendizaje motor, atribuible a la existencia de modificaciones plásticas relacionadas con el tipo de procesamiento sináptico de la información. Sin embargo lo anterior no excluye a otras regiones cerebrales como el tálamo, núcleos del puente y el núcleo rojo de sufrir modificaciones plásticas asociadas.

Cambios plásticos de las espinas dendríticas en las neuronas de Purkinje del lóbulo paramediano del cerebelo

En el caso del lóbulo paramediano se observó que la densidad de espinas dendríticas fue más alta en los días dos y seis de prueba. Estos cambios indicarían en un principio que durante estos días el nivel de excitación sináptica que recibe el cerebelo es más elevado que en otros días de prueba; existen trabajos en los que se asocia a este fenómeno plástico de incremento de espinas en las neuronas de Purkinje con una mayor cantidad de información aferente relacionados con diferentes aspectos de la motricidad incluyendo el aprendizaje motor (Nishiyama, 2014; González-Burgos, González-Tapia, Velázquez-Zamora, Feria-Velasco & Beas-Zárate, 2011; Kim, Kim, Lee, Lee, Park, Chun, Kim & Rhyu, 2002). Sin embargo como se discutirá más adelante, los cambios respecto a la densidad proporcional de acuerdo a los diferentes tipos de espinas dendríticas sustentan este cambio no únicamente en términos de la mayor actividad sináptica de esta región cerebral, sino en virtud del tipo de procesamiento con el que la información es tratada. En este trabajo se propone que, en el caso del cerebelo, un evento plástico de esta naturaleza implica que el cerebelo debe integrar más información propioceptiva de tal manera que se favorezca el aprendizaje de la tarea en cuestión, desde el punto de vista motriz. Esta interpretación tiene un sustento experimental por trabajos en los que se muestra que el lóbulo paramediano recibe información de la médula espinal y que esta información es integrada por las espinas dendríticas de las células de Purkinje para la adaptación del movimiento (Barlow, 2005), además de integrar información de circuitos sensoriomotores a nivel cortical para el movimiento voluntario (Proville, Spolidoro, Guyon, Dugué, Selimi, et al., 2014).

Pese a que el primer día de prueba no se observaron modificaciones en la densidad total, sí se observó un mayor número de espinas delgadas. Las espinas dendríticas de tipo delgadas se han asociado clásicamente con el de aprendizaje, particularmente debido a sus características morfométricas, las cuales las hacen

más aptas para el procesamiento rápido de información (Bourne & Harris, 2007; Kasai, et al., 2003; Matsuzaki, et al., 2004). Debido a que los animales entrenados acrobáticamente se ven expuestos a una experiencia novedosa el primer día y que muestran aprendizaje desde este momento se puede pensar que efectivamente se presentó un procesamiento rápido de información (Holtmaat, et al., 2005); este fenómeno es concordante con una mayor cantidad de espinas delgadas. De hecho, partiendo de esta premisa no es de extrañar que en una región relacionada con el aprendizaje motor como lo es el lóbulo paramediano, se hayan presentado en mayor proporción en otros días de prueba, lo cual indicaría un proceso activo de aprendizaje conforme el entrenamiento motor progresa. Vale la pena destacar que en el primer día de prueba, se observó una tendencia a un bajo número de espinas de tipo en hongo, que junto con las espinas delgadas y gordas representan la mayoría de las espinas presentes en esta región (González-Burgos, et al., 2011; Lee, Kim & Rhyu, 2005). Lo anterior podría al menos en parte explicar por qué no se observan cambios en la densidad en este día.

Aunado a lo anterior, la presencia de espinas delgadas en el primer día de prueba coincide con una menor incidencia de errores cometidos por los animales entrenados acrobáticamente al comparar el ensayo uno contra el ensayo cuatro. Como fue discutido previamente, este fenómeno conductual reflejaría un claro proceso de aprendizaje, lo cual tendría un sustento plástico a nivel de espinas dendríticas que apoya y fortalece esta interpretación. En este mismo sentido, se observó una eficiencia mayor en el día cinco de prueba al comparar el número de errores cometidos en el ensayo cuatro respecto al ensayo uno, a pesar de no estar sustentada por cambios significativos en la actividad plástica de las espinas dendríticas cerebelares. Lo anterior podría ser atribuido a la puesta en marcha de fenómenos plásticos homeostáticos (Turrigiano & Nelson, 2004) que eventualmente podría tener un efecto tan estabilizador que darían lugar a una mayor eficiencia conductual. Sin embargo, tal interpretación requiere de evidencia experimental.

También se presentaron cambios en la densidad proporcional de las espinas en el día tres; se observó un incremento de espinas delgadas e interesantemente se presentó una disminución en el número de espinas en hongo. Lo anterior puede dar pie a explicar dos cosas: en primer lugar que no existen modificaciones en la densidad total de espinas en este día de prueba, pues el incremento de espinas delgadas y la reducción del número de espinas en hongo podrían no permitir la apreciación de cambios en la densidad dada esta compensación numérica. Por otro lado, una menor cantidad de espinas en hongo, las cuales incluso desde un punto de vista molecular están relacionadas con el procesamiento sináptico de información lenta e implícita en los mecanismos de consolidación de información en la memoria (Bosch & Hayashi, 2012) indicaría que es en el tercer día de prueba en el cual se presenta un proceso preponderantemente tendiente a la especialización de los patrones motores característicos del aprendizaje en cuestión, dada una mayor cantidad de espinas delgadas y a una disminución de espinas en hongo.

Al día seis se observaron cambios tanto en la densidad total de espinas como en la proporción de espinas de tipo delgadas y de espinas anchas. La cantidad de estos dos tipos de espinas se incrementó, lo cual podría al menos en parte explicar que la densidad también se haya incrementado. Como se ha visto las espinas delgadas están asociadas al procesamiento rápido de información, sin embargo se ha propuesto que las espinas anchas participan como reguladoras de la excitabilidad al permitir el paso del impulso eléctrico de manera libre, esto es, sin oponer ninguna resistencia dada la carencia de cuello en el cuerpo de la espina. De esta manera las espinas anchas no participan en el procesamiento de la información desde un punto de vista mnemónico sino que actúan como reguladoras de la excitabilidad cuando existe una estimulación sináptica elevada que las neuronas no son capaces de procesar en su totalidad (González-Burgos, et al., 2011). Dicho lo anterior y bajo la premisa de que el lóbulo paramediano es una región que participa en el procesamiento de información relacionada con el aprendizaje motor, se propone aquí que al sexto día de realización de una prueba

motora acrobática y dados los resultados conductuales en los que se mostró que es entonces cuando posiblemente los animales ya han logrado cierto grado de habilidad motora, sigue habiendo una actividad sináptica tal que demande el procesamiento de información de alguna manera. Lo anterior ocurriría con un grado de exigencia plástico tendiente a una habilidad motora menos compleja pues los patrones de conducta fueron aprendidos con anterioridad; el proceso de aprendizaje se mantiene activo con la finalidad de refinar el movimiento, lo cual se propone que inicia a partir de observar un incremento de espinas delgadas en el sexto día de prueba. Estos resultados son concordantes con lo descrito por varias investigaciones en las que se muestra cómo la actividad de ciertas regiones cerebrales aumenta su actividad en virtud de los cambios plásticos asociados en estructuras como el cerebelo y otras en el circuito cortico-cerebelo-tálamo-cortical, durante el aprendizaje motor correspondiente a pocos días de entrenamiento (Dayan & Cohen, 2011; Doyon & Ungerleider, 2002).

El proceso antes descrito podría estar ocurriendo incluso en días previos al día seis pues se observó que al día cuatro de entrenamiento, los animales también mostraron un incremento exclusivo de espinas anchas. Este fenómeno podría ser el sustento plástico que antecede a la mejor ejecución en los días sucesivos (cinco y seis) al compararlos contra el día cuatro. No obstante, la carencia de cambios plásticos en cualquier otro tipo de espinas en el día cuatro no revela que la información que está siendo procesada lo sea en función de un tipo de procesamiento en específico, ya sea para la consolidación o el almacenamiento, o incluso de manera rápida.

Algo interesante a discutir es que en los días cuatro y seis, en los cuales se observó un incremento de espinas anchas, no se observan cambios en las espinas gordas. Este tipo de espinas, se han relacionado con el mismo tipo de procesamiento de información que las espinas anchas, el cual ya fue explicado en el párrafo anterior. Sin embargo es interesante hacer notar que en términos generales, la proporción de espinas gordas es prácticamente todas las regiones

cerebrales que poseen espinas dendríticas, incluyendo al cerebelo, es mayor que la de las anchas (Velázquez-Zamora, Martínez-Degollado & González-Burgos, 2011). Comúnmente se ha observado que al haber cambios en la proporción de espinas anchas bajo ciertos paradigmas experimentales, este viene acompañado de un cambio similar en las espinas gordas en paradigmas experimentales que evalúan la plasticidad sináptica y dada la mayor proporción de espinas gordas, algunas veces son estas últimas las que presentan cambios plásticos y estos no resultan observables en las espinas anchas (González-Burgos, et al., 2011). Se propone entonces en este trabajo que la preponderancia de espinas anchas podría estar en función de alcanzar una mejor ejecución en virtud del refinamiento de los patrones de conducta asociados al aprendizaje motor en días particulares del entrenamiento. Posiblemente los cambios plásticos de las espinas gordas bajo otras condiciones experimentales sean más específicos existiendo un procesamiento eficiente de la transmisión sináptica, lo cual, al menos de acuerdo a lo que aquí se muestra, no se ve reflejado en una mayor cantidad de espinas delgadas en este día; se sugiere entonces que las espinas anchas son más susceptibles a sufrir modificaciones plásticas bajo estas circunstancias de aprendizaje motor, al menos en el cerebelo. De hecho se ha comprobado que este fenómeno ocurre en neuronas de regiones cerebrales distintas al cerebelo tales como las neuronas piramidales de la corteza prefrontal. Estos cambios fueron observados por el abatimiento experimental de la neurotransmisión serotoninérgica, a lo cual las neuronas respondían plásticamente permitiendo el flujo de corriente hacia ellas propiciando la presencia de espinas anchas (Pérez-Vega, et al., 2000). Futuros trabajos apoyarían esta hipótesis y podrían aportar información útil para entender el papel que desempeñan las espinas anchas y/o gordas en el cerebelo y más específicamente en el aprendizaje motor.

Vale la pena hacer notar que en el día cuatro de prueba se observa que las espinas dobles se presentan en menor cantidad aunque no significativamente. La tendencia en todos los demás días indica lo contrario, es decir, que las espinas dobles se encuentran en mayor cantidad e incluso en el día cinco esto llega a

representarse de manera significativa. De manera interesante, este evento es coincidente con la mayor cantidad de espinas anchas; analizar en trabajos futuros esta relación podría resultar interesante para entender cómo estas dos espinas procesan información en este momento del entrenamiento motor.

Respecto a la densidad total de las espinas, no se observaron cambios en ninguno de los días de prueba entre los grupos control respecto al grupo testigo intacto. Lo anterior podría indicar que el entrenamiento acrobático tiene una base neurobiológica que es diferencial entre cualquiera de las otras dos condiciones experimentales, que en este caso lleva al aprendizaje motor. Este fenómeno se ha observado en otros trabajos que evalúan el aprendizaje motor en la misma región cerebelar aunque bajo condiciones de exposición a la tarea motora más prolongadas (Lee, Jung, Arai, Imoto, & Rhyu, 2007). Además, en el presente estudio se pudo apreciar una tendencia a la alza de la densidad de espinas dendríticas en el grupo entrenado acrobáticamente conforme los días de entrenamiento transcurren, principalmente en los días 2, 4 y 5 respecto al grupo testigo intacto, pero no respecto al grupo control. Si bien el lóbulo paramediano es una región relacionada con el aprendizaje motor, en términos generales el cerebelo es una estructura cerebral que participa activamente en diferentes aspectos de la motricidad como en la retroalimentación de señales motoras para el control del movimiento en circuitos neurales y la determinación del ritmo para una adecuada ejecución motora (Pisotta & Molinari, 2014; Ramnani, Tini, Passingham & Haggard, 2001). Lo anterior explicaría por qué se observan estos cambios de los animales entrenados acrobáticamente respecto al grupo testigo intacto. Además se observó que el entrenamiento no acrobático tenía un efecto en los animales del grupo control al observarse un ligero incremento, pero no significativo, en el número de espinas totales. El efecto del entrenamiento motor de cualquier magnitud entonces podría observarse en cambios plásticos a nivel de espinas dendríticas en el cerebelo dada su capacidad integrativa referente a aspectos motrices tanto de la ejecución como del aprendizaje.

Como ya fue comentado con anterioridad, se observó que en el primer día de prueba, la densidad de las espinas delgadas en el grupo experimental fue más alta. Sin embargo también en el primer día de prueba se observó una mayor densidad de espinas de tipo gordas en el grupo control respecto al testigo intacto. Este resultado resulta bastante interesante pues apoya el papel funcional del lóbulo paramediano en la integración de la información relacionada con el aprendizaje motor, pues el evento plástico más sobresaliente al menos en el primer día de prueba en el cual la información es novedosa es el surgimiento de espinas delgadas. Esto estaría en relación con un procesamiento rápido de información novedosa de manera activa, favoreciendo así el aprendizaje como se ha visto en otras regiones del cerebro (Segal, 2010; Bourne & Harris, 2007). Por su parte, dado que los animales del grupo control no realizan una prueba que se relacione con el aprendizaje motor sino con el movimiento de marcha estereotipado, al observar los cambios en una región relacionada con el aprendizaje de movimientos, el cambio observado está en función de la regulación de la excitabilidad pero no referente a una actividad funcional específica como el aprendizaje; esto probablemente explique la presencia de mayor cantidad de espinas gordas en esta región cerebelar.

Finalmente, haciendo referencia a la hipótesis planteada al respecto de la densidad proporcional de acuerdo a los tipos de espinas dendríticas, se pudo comprobar que en el primer día de entrenamiento motor acrobático se presentó un mayor número de espinas delgadas en el lóbulo paramediano del cerebelo. Si bien esta hipótesis se planteó en virtud de identificar un día en el cual ocurrieran cambios plásticos típicamente relacionados con el aprendizaje (dada la relación que se ha atribuido a la presencia de espinas delgadas con el fenómeno de aprendizaje), en este estudio se propone que es en el tercer día de entrenamiento motor en el cual ocurren los cambios plásticos que representan el sustrato plástico más característico del aprendizaje motor, al menos en el lóbulo paramediano del cerebelo.

Cambios plásticos de las espinas dendríticas en las neuronas de capa V de la corteza prefrontal

Así como ocurrió en el lóbulo paramediano del cerebelo, también se observaron cambios plásticos de las espinas dendríticas en las neuronas de corteza prefrontal medial de capa V. Los resultados que se discutirán a continuación se basan en la función que desempeña la corteza prefrontal en el procesamiento de información relacionada con los aspectos motores del comportamiento, principalmente con la rectificación de la información para lograr la automatización del mismo conforme el aprendizaje progresa (Bostan, et al., 2013; Doya, 2000).

Se encontró que el primer día de entrenamiento motor acrobático, los animales del grupo experimental mostraron una mayor densidad de espinas dendríticas respecto al grupo control. Este dato podría sugerir en un inicio que existe una mayor cantidad de información aferente a la corteza prefrontal y adicionalmente a ello, se propone que esta información de carácter novedoso es procesada de manera rápida en función de una mayor cantidad de espinas de tipo delgadas, dada su característica de favorecer la eficiencia sináptica por la movilización de calcio en su interior (Bourne & Harris, 2007), fenómeno que fue observado también en este primer día de prueba –incremento de espinas delgadas-. Aunado a lo anterior, así como hubo cambios plásticos en el cerebelo que sustentaban la menor incidencia de errores entre los ensayos uno en comparación con los ensayos cuatro en este primer día de prueba, en el caso de la corteza prefrontal, puede hacerse una interpretación muy similar; el procesamiento de información rápida que corre a cargo de las espinas dendríticas delgadas se vería incrementado en el primer día de entrenamiento y dado que estas espinas se han relacionado preponderantemente con fenómenos de aprendizaje, sería posible que una mejor ejecución conductual estuviera acompañada de estos cambios plásticos. Por otra parte, una mayor densidad de espinas podría estar facilitando los procesos de rectificación de la información al

haber una mayor cantidad de información aferente a la corteza prefrontal a lo cual el sistema respondería con un evento plástico de espinogénesis. Lo anterior se apoya en evidencia experimental que demuestra por un lado que el circuito cortico-estriado-tálamo-cortical en el que participa esta región de la corteza prefrontal participa en el proceso de aprendizaje de las secuencias motoras que llevan a la automatización del movimiento en etapas tempranas del aprendizaje (Doyon, et al., 2003). Desde los primeros experimentos realizados por Black y sus colaboradores en los que se mostraba un incremento en el número de sinapsis luego de la realización de tareas motoras acrobáticas (Black, et al., 1990) y otros autores que se han centrado en el estudio de las bases moleculares y celulares subyacentes al aprendizaje motor (Diaz-Heijtj & Forssberg, 2015) se considera oportuno mencionar que en la literatura se menciona con frecuencia que el compromiso de una estructura que presenta neuronas espinosas en algún evento neural en particular, normalmente tiende a expresar una densidad más alta de espinas dendríticas en función de la cantidad de información aferente que esta recibe.

En el segundo día de entrenamiento se observó una menor cantidad de espinas dendríticas de tipo en hongo respecto al grupo control. Como ya fue mencionado en la discusión de los resultados observados en el lóbulo paramediano del cerebelo, las espinas en hongo están relacionadas con el procesamiento lento de información y su presencia se ha asociado con eventos relacionados con la consolidación de información (Kopec, Li, Wei, Boehm & Malinow, 2006; Matsuzaki et al., 2004). Esta menor cantidad de espinas en hongo podría indicar un correlato morfológico de la plasticidad que en este caso no es tendiente a procesar la información aferente que involucre la consolidación de información. Aunado a lo anterior podría inferirse una ausencia de fenómenos plásticos que favorezcan el tipo de actividad sináptica que propicia el desarrollo y la presencia de espinas en hongo como la potenciación de larga duración, misma que se ha demostrado que subyace a este tipo de espinas y da lugar a ellas. De hecho existen trabajos que han mostrado que la depresión de larga duración,

proceso electrofisiológicamente inverso a la potenciación de largo plazo que favorece la presencia de espinas en hongo, mantiene sin alterarse la generación de espinas dendríticas *de novo*, de igual manera que mantiene inestables a las espinas en hongo ya existentes (Hasegawa, Sakuragi, Tominaga-Yoshino & Ogura, 2015).

Al continuar analizando lo ocurrido al segundo día de entrenamiento, se encontró un mayor número de espinas ramificadas en el grupo entrenado acrobáticamente respecto al grupo control; existe evidencia que ha mostrado que el surgimiento de espinas ramificadas está precedido de espinas con cabeza grande (hongos) debido a un proceso conocido como perforación de la cabeza de la espina. Este proceso consiste en el hundimiento de la cabeza de la espina en la región de la densidad postsináptica cercana a la hendidura que provoca la partición de la espina dendrítica dando origen a una espina transicional (ramificada) entre la espina en hongo inicial y dos posteriores espinas delgadas; lo anterior se ha asociado con mecanismos específicos de plasticidad sináptica (Calverley & Jones, 1990). Dado este fenómeno al segundo día de prueba, es posible explicar la tendencia biológica a la expresión de espinas de tipo delgadas al tercer día de entrenamiento dado el mayor número de espinas ramificadas que las podrían anteceder. Lo anterior apoyaría la interpretación planteada acerca de lo ocurrido el primer día de prueba, en la que se observó un mayor número de espinas delgadas, como parte de un fenómeno biológico que se presenta en virtud de procesar información novedosa durante los primeros días en los que expone a los animales a esta prueba de aprendizaje motor. De hecho recordando que también hubo una menor cantidad de espinas en hongo en el segundo día de entrenamiento, se sugiere que las espinas en hongo podrían estar sufriendo modificaciones plásticas de perforación en la cabeza de la espina, lo cual podría derivar en un incremento de espinas ramificadas.

También se encontró que el día tres de entrenamiento fue caracterizado por una mayor cantidad de espinas dendríticas de acuerdo a la densidad. Al observar

los datos de densidad por cada tipo de espina, no se observaron diferencias significativas que indicaran un mayor o menor número de algún tipo, salvo para las espinas dobles. Sin embargo se observó una tendencia a que todos los demás tipos incrementaran su número respecto al grupo control. La posible sumatoria de estas diferencias podría verse reflejadas en una mayor densidad de espinas aunque es complicado emitir algún juicio acerca del procesamiento sináptico del cual esta información aferente está siendo objeto. Por otra parte, cabe mencionar que en la literatura científica actual no existe información suficientemente clara sobre el papel específico que juegan las espinas dobles en el procesamiento de información, no sólo en procesos cognoscitivos y regiones asociadas a estos fenómenos psiconeurales, sino en otros procesos como la emoción, la conducta sexual o motivacional o incluso la motricidad. Más aún, dado que estas espinas se presentan en proporciones tan pequeñas en todas las neuronas espinosas del sistema nervioso central, atribuir a la presencia de más espinas dendríticas dobles una implicación funcional en el procesamiento de información relacionada con los componentes rectificantes del aprendizaje de tareas motoras, no sería muy prudente; cabe mencionar que este mismo fenómeno en el que se observa una mayor cantidad de espinas dobles también fue observado al día dos de entrenamiento en los animales del grupo experimental.

Los días cinco y seis de prueba se caracterizaron por un cambio plástico en común; se observó que las espinas en hongo se presentaron en menor cantidad en los animales entrenados respecto al grupo control. Este mismo fenómeno ocurrió el día dos de prueba, sólo que en el caso de estos últimos días no se observaron cambios en las espinas ramificadas ni dobles. La explicación al menor número de espinas en hongo responde a los mismos principios funcionales explicados para el segundo día de prueba de acuerdo al papel de la corteza prefrontal en la rectificación de la información y explicaría en parte por qué en el día cinco de entrenamiento se vio que el número de errores entre el ensayo cuatro en comparación con el ensayo uno fueron menores de manera significativa. El menor número de espinas en hongo observadas en el día cinco de entrenamiento

se podría relacionar conductualmente en un menor número de errores conforme la sesión progresa, lo anterior bajo la premisa de que las espinas en hongo se han asociado a procesos de consolidación de información, los cuales no han sido bien establecidos hasta este punto del entrenamiento. Integrando estos datos, los presentes resultados aportan evidencia morfológica a la noción de que bajo este paradigma de aprendizaje motor no existe la participación de la corteza prefrontal en el procesamiento de información tendiente al almacenamiento de la misma sino a su rectificación. Tal aportación se refiere a modificaciones plásticas de las estructuras celulares, i.e., espinas dendríticas, que median la transmisión sináptica de la información aferente a la corteza prefrontal.

La información aferente a las regiones distales de las neuronas de capa V de la corteza prefrontal arriba a ella una vez que esta ha sido procesada en otras regiones del circuito cortico-estriado-tálamo-cortical, de manera que esta información no posee las mismas características previas a su salida desde la corteza (Herkenhan, 1979; Conde et al., 1990; Mitchell & Cauller, 2001). Esto podría indicar que la información que llega al corteza de regreso en el circuito es en efecto novedosa, tendiente a ser procesada de manera rápida; si bien la información que es procesada en el circuito implica el establecimiento de un trazo de memoria, la información es procesada de manera diferente cada vez que se rectifica en la corteza. En los días cinco y seis de prueba se observa una tendencia a un mayor número de espinas delgadas, lo cual implica el procesamiento rápido de la información que de acuerdo a lo anterior está siendo rectificada de manera constante. Vale la pena recordar que en lóbulo paramediano del cerebelo, que forma parte de un circuito diferente al cortico-estriado-tálamo-cortical, se observó también un mayor número de espinas de tipo delgadas en el día seis de entrenamiento aunado a una mayor densidad de espinas. Lo anterior supone la integración de información en circuitos diferentes para un fin específico, que en este caso es tendiente al desarrollo de habilidades motrices.

Otros datos mostraron que en los días uno, cuatro y seis la densidad de espinas delgadas y espinas en hongo, tanto para el caso del grupo experimental como para el control, fue diferente respecto al grupo testigo intacto. Las espinas delgadas se presentaron en menor número y las espinas en hongo se presentaron en mayor proporción en el presente estudio. Estos datos sugieren que independientemente del paradigma de entrenamiento motor utilizado la actividad motora en sí misma produce cambios plásticos en diferentes regiones asociadas al procesamiento de información motora, lo cual ya ha sido demostrado por trabajos previos utilizando otras metodologías y han descrito diferentes componentes de la actividad sináptica (González-Burgos et al., 2011; Ferreira, Real, Rodríguez, Alves & Britto, 2011; Ferreira, Real, Rodríguez, Alves & Britto, L.R, 2010).

Por otra parte se propone que estos cambios ocurren en tres días diferentes y para dos tipos de espinas en un paradigma como el que aquí fue utilizado. Podría resultar interesante tomar estos datos en cuenta para el diseño de paradigmas de rehabilitación o de esquemas de entrenamiento motor para diferentes fines experimentales o terapéuticos (Ferrer-Alcon, Winkler-Hirt, Madani, Perrin & Kato, 2008; Lui & Byl, 2009. Ridgel, Vitek & Alberts, 2009; Kamble, Netravathi & Pal, 2014).

Apoyando lo mencionado en el párrafo anterior, cabe hacer mención de un fenómeno muy particular observado al analizar las tendencias de las espinas gordas y anchas. En ambos casos, se observó que conforme transcurren los días de entrenamiento, los grupos experimentales tienden a presentar un menor número de estos dos tipos de espinas, mientras que en los grupos control se observa una tendencia a presentarse en mayor número. Se sugiere que estas tendencias se presentan en función del tipo de prueba motora que ambos grupos realizan, por lo que de nuevo se sugiere considerar estos resultados para la aplicación experimental o clínica de paradigmas de entrenamiento motor.

Con base en las hipótesis planteadas respecto a los cambios plásticos que se esperaban en la corteza prefrontal subyacentes al aprendizaje motor, que fue efectivamente demostrado a partir de los resultados conductuales en el paradigma utilizado, se observó que la densidad de espinas dendríticas en los animales entrenados acrobáticamente aumentó en los días uno y tres, lo que comprueba una de las propuestas hipotéticas planteadas en la que se sugería que este fenómeno se presentaría en alguno de los días de prueba. Por otra parte, se había propuesto que en alguno de los días, la densidad proporcional de acuerdo a los diferentes tipos de espinas tendería a la expresión de espinas tanto delgadas como en hongo; este cambio se esperaba dado el papel diferencial que ambos tipos de espinas tienen en el procesamiento de información. Así, el procesamiento rápido de información, clásicamente asociado al aprendizaje y a la presencia de espinas delgadas, así como la presencia de espinas en hongo relacionadas principalmente con la consolidación de información derivaron en la propuesta teórica que planteaba un incremento de estos dos tipos de espinas. Se proponía la ocurrencia de este fenómeno plástico partiendo del supuesto de que la rectificación de información pudiera involucrar el procesamiento de información característico de ambos tipos de manera simultánea durante el aprendizaje motor.

Si bien se observó que el primer día de prueba había un mayor número de espinas de tipo delgadas, este fenómeno plástico no se vio acompañado del incremento de espinas en hongo. Lo anterior apoya el conocimiento que se tiene acerca del papel de la corteza prefrontal en la rectificación de información y propone que este proceso no involucra un procesamiento lento de información que clásicamente se asocia a la presencia de espinas en hongo. Por el contrario, el sistema tiende a no presentar este tipo de espinas en un paradigma que comprometa el desarrollo de habilidades motoras como el que aquí se ha discutido.

Otras consideraciones

Es importante tener claro que los resultados morfológicos que aquí son presentados y la discusión sobre el tipo de procesamiento de información en la que participan las espinas dendríticas para una característica neuropsicológica como lo es el aprendizaje motor, se han centrado a describir cómo esto ocurre en las regiones apicales tanto de las células de Purkinje del lóbulo pamanediano del cerebelo, como de las neuronas piramidales de capa V de la corteza prefrontal. Lo anterior es relevante si se tiene en cuenta que ambos tipos de neuronas reciben y procesan información de manera diferente en regiones neuronales distintas y que la manera en la que esto ocurre tiene implicaciones funcionales diferentes a las que aquí se discuten. Se sabe por ejemplo que para el control de la excitabilidad de la neurona a través de la neurotransmisión inhibitoria, las neuronas piramidales de la corteza cerebral poseen receptores al neurotransmisor GABA en las partes proximales del tronco dendrítico y por otra parte, en las neuronas de Purkinje las fibras trepadoras y otros sistemas de neurotransmisión GABAérgica regulan la integración de información en la corteza cerebelar (Comeau y cols., 2010).

Por último, es complicado determinar qué relación funcional establecen el cerebelo y la corteza prefrontal a partir de los cambios plásticos observados conduciendo al aprendizaje motor, sin embargo resulta interesante llevar a cabo estudios que ayuden a dilucidar cuáles son los mecanismos que operan en otras regiones cerebrales implicadas en el aprendizaje motor y en otros procesos cerebrales que involucren a la actividad motora en función de entender las bases neurales y psicobiológicas de la motricidad. Se mencionó en este trabajo que otras estructuras cerebrales operan en coordinación con la corteza prefrontal para la rectificación del movimiento, entre ellas el caudado-putamen, el núcleo accumbens, el globo pálido y el tálamo ventromedial, todas ellas como parte del circuito cortico-estriado-tálamo-cortical (González-Burgos, 2015), por lo que caracterizar los fenómenos plásticos en ellas derivados del entrenamiento motor resulta de gran interés.

Así como la corteza prefrontal, el cerebelo también se conecta con otras estructuras que participan en el control y el aprendizaje del movimiento. Entre ellas se encuentran el núcleo rojo, los núcleos profundos del cerebelo y coincidentemente con la corteza prefrontal, el núcleo ventromedial del tálamo. En este sitio converge información del circuito encargado de la rectificación del movimiento en el que participa la corteza prefrontal medial e información proveniente del cerebelo para el aprendizaje motor (Bostan, Dum & Stick, 2013; Aumann & Horne, 1996). En relación a lo que fue mencionado con anterioridad, una posible manera de relacionar funcionalmente a estas dos estructuras podría ser a través del estudio de esta región talámica u otras asociadas a aspectos motores, no únicamente a través de las modificaciones plásticas a nivel de las espinas dendríticas, sino a partir de diferentes abordajes metodológicos que pudieran explicar los eventos genéticos, moleculares, bioquímicos, electrofisiológicos u otros asociados a la actividad motriz. Estas y otras propuestas quedan a consideración para futuros estudios.

Conclusiones

El dispositivo empleado para la medición de los parámetros conductuales permitió evaluar objetivamente el desempeño y el aprendizaje motor bajo un paradigma experimental de entrenamiento motor acrobático. Se recomienda su uso dada su fácil reproductibilidad, su fácil manejo y su previo uso por el experimentador que presentó este estudio y otros grupos de investigación.

Los hallazgos morfológicos derivados de la presente investigación muestran que el entrenamiento motor acrobático, como un paradigma de aprendizaje motor, es una actividad que compromete la participación de al menos dos estructuras relacionadas con dos componentes del procesamiento de información psicomotriz en el desarrollo de habilidades motoras: el lóbulo paramediano cerebelar y la corteza prefrontal. Los cambios plásticos observados a nivel de las espinas

dendríticas en ambas estructuras proporcionan información acerca de los eventos neurobiológicos que subyacen al aprendizaje motor.

En el primer día de entrenamiento existe una mayor densidad de espinas dendríticas en la corteza prefrontal, lo cual sugiere una mayor aferentación de información en circuitos que comprometen su rectificación para la adecuada ejecución motora. Por otra parte, tanto en la corteza prefrontal como en el lóbulo paramediano del cerebelo se sugiere que el procesamiento de la información novedosa en el primer día se da de manera rápida y eficiente dada la presencia de espinas delgadas, lo cual muestra un evento plástico característico del aprendizaje.

El tercer día de entrenamiento se caracterizó por fenómenos plásticos que incluyeron el incremento de espinas delgadas y la disminución de espinas en hongo en el lóbulo paramediano del cerebelo, estructura relacionada con el aprendizaje motor. Estos cambios plásticos podrían representar el sustrato morfológico que sugiere que no sólo la presencia de un mayor número de espinas delgadas (típicamente asociadas al aprendizaje) sino la disminución de espinas en hongo (típicamente asociadas a la memoria) de manera paralela, representarían el mecanismo plástico más característico del aprendizaje motor.

Bajo este paradigma experimental, es durante los primeros tres días de entrenamiento que el aprendizaje motor es más evidente en la rata, siendo el tercero de ellos en donde se presentan fenómenos plásticos que caracterizan más claramente al aprendizaje en virtud del tipo de procesamiento que se le da a la información en el lóbulo paramediano cerebelar.

Las espinas dendríticas delgadas se han asociado con el procesamiento rápido de la información y con la adquisición de información novedosa. Por otra parte, las espinas en hongo se relacionan con el almacenamiento de la información a largo plazo. De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio

se sugiere que el papel rectificador de la corteza prefrontal durante el aprendizaje motor es predominante en los primeros días de entrenamiento en virtud de la presencia de espinas delgadas y una mayor densidad. Los cambios plásticos que exhibe el cerebelo sugieren que el aprendizaje motor es más evidente en el tercer día de entrenamiento en función de un incremento de espinas delgadas, acompañado de una disminución de espinas en hongo.

REFERENCIAS

- Adrian, E.D., (1943). Afferent areas in the cerebellum connected with the limbs. *Brain*. (66) 289–315.
- Anderson, B.J., Li, X., Alcantara, A.A., Isaacs, K.R., Black, J.E. & Greenough, W.T., (1994). Glial hypertrophy is associated with synaptogenesis following motor-skill learning, but not with angiogenesis following exercise. *Glia*. (11) 73–80.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R., & Strick, P.L., (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neurosci.*, (9) 357-381.
- Allen, G., Azzena, G. B., & Ohno, T., (1974). Somatotopically organized inputs from fore- and hindlimb areas of sensorimotor cortex to cerebellar purkinje cells. *Exp. Brain Res*. (20) 255–272.
- Allen, G., & Tsukahara, N., (1974). Cerebrocerebellar communication systems. *Physiol. Rev*, (54) 957–1006.
- Andrew, D., Yilder, P. & Murphy, B., (EN PRENSA). Pursuit movement tasks lead to differential changes in early somatosensory evoked potentials related to motorlearning in comparison to typing tasks. *J. Neurophysiol*.
- Antúnez, L. (1980). *Anatomía funcional del sistema nervioso*. México, D.F: Editorial Limusa.
- Ashby, F.G., Turner, B.O. & Horvitz, J.C., (2010). Cortical and basal ganglia contributions to habit learning and automaticity. *Trends in Cognitive Sciences*. (14) 208–215.
- Aumann, T.D., & Horne, M.K., (1996). Ramification and termination of single axons in the cerebellothalamic pathway of the rat. *J. Comp. Neurol.*, (376) 420-430.
- Bailey, K.R., & Mair, R.G., (2006). The role of striatum in initiation and execution of learned action sequences in rats. *The Journal of Neuroscience*. 26, 1016-1025.

- Bannister, N.J. & Larkman, A.U., (1995). Dendritic morphology of CA1 pyramidal neurons from the rat hippocampus: II. Spine distributions. *J. Comp. Neurol.* (360) 161-71.
- Barlow, J.S., (2005). *The Cerebellum and Adaptive Control*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Barr, M.L., (1974). *The human nervous system. An anatomical Viewpoint*. USA: Harper International.
- Barros-Nuñez, P., Rosales-Reynoso, M.A. & Ochoa-Hernández, A.B., (2015) *Genética de la memoria. Neuroanatomía funcional de los Sistemas de Memoria*. En: González-Burgos, I. *Psicobiología de la memoria. Un enfoque interdisciplinario*. México: Bios Médica.
- Black, J.E., Isaacs, K.R., Anderson, B.J., Alcantara, A.A. & Greenough, W.T., (1990). Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (87) 5568–5572.
- Bolam, J.P., Hanley, J.J., Booth, P.A.C., Bevan, M.D., (1999). Synaptic organization of the basal ganglia. *J. Anat.*, (196) 527-542.
- Bosch, M., Hayashi, Y., (2012). Structural plasticity of dendritic spines. *Curr. Opin. Neurobiol.* 22(3) 383-388.
- Bostan, A.C., Dum, R.P., Strick, P.L., (2013). Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia. *Trends in Cognitive Sciences.* 17, 241-254.
- Bourne, J. & Harris, K.M., (2007). Do thin spines learn to be mushroom spines that remember? *Current Opinion in Neurobiology.* (17) 1–6.
- Calverley, R.K.S., Jones, D.G., (1990). Contributions of dendritic spines and perforated synapses to synaptic plasticity. *Bain Research Reviews.* (15) 215-249.
- Carey, M.R., (2011). Synaptic mechanisms of sensorimotor learning in the cerebellum. *Curr. Opin. Neurobiol.* (21) 609-615.
- Catalá-Carceló, J., (2002). The role of the basal ganglia in monitorization of frontal lobe function. *Rev. Neurol.* (34) 371-377.

- Celnik, P., (en prensa). Understanding and Modulating Motor Learning with Cerebellar Stimulation. *Cerebellum*.
- Comeau, W.L., McDonald, R.J. & Kolb, B.E., (2010). Learning-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology. *Behavioural Brain Research*. (214) 91-101.
- Conde, F., Audinat, E., Marie-Lepoivre, E., & Crepel, F., (1990). Afferent connections of the medial frontal cortex of the rat: A study using retrograde transport of fluorescent dyes. I. Thalamic afferents. *Brain Res. Bull.*, (24) 341-354.
- Dalley, J.W., Cardina, R.N., & Robbins, T.W., (2004). Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. (28) 771-784.
- Dayan, E. & Cohen, L.G., (2011). Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron*. 72(3) 443-454.
- Di Martino, A., Scheres, A., Margulies, D.S., Kelly, A.M., Uddin, L.Q., Shehzad, Z., Biswal, B., Walters, J.R., Castellanos, F.X., & Milham, M.P., (2008). Functional connectivity of human striatum: a resting state FMRI study. *Cereb. Cortex*. (18) 2735–2747.
- Diaz-Heijtz, R. & Forssberg, H., (2015). Translational studies exploring neuroplasticity associated with motor skill learning and the regulatory role of the dopamine system. *Dev. Med. Child Neurol*. 57 (2) 10-4.
- Doya, K., (2000). Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. *Current Opinion in Neurobiology*. (10) 732-739.
- Doyon, J. & Benali, H., (2005). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr. Opin. Neurobiol*. (15) 161–167.
- Doyon, J., Penhune, V. & Ungerleider, L.G., (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*. 41(3) 252-62.

- Doyon, J., & Ungerleider, L.G., (2002). Functional anatomy of motor skill learning. En: LR, S., D.L, S. *Neuropsychology of memory*, (págs. 225-238). New York: Guilford Press.
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U. & May, A., (2004). Neuroplasticity: Changes in grey matter induced by training. *Nature*. (427) 311–312.
- Draganski, B. & May, A., (2008). Training-induced structural changes in the adult human brain. *Behav Brain Res*. (192) 137–142.
- Exner, C., Weniger, G., & Irle, E., (2004). Cerebellar lesions in the PICA but not the SCA territory impair cognition. *Neurology*, (63) 2132–2135.
- Ferreira, A.F., Real, C.C., Rodrigues, A.C., Alves, A.S. & Britto, L.R., (2010). Moderate exercise changes synaptic and cytoskeletal proteins in motor regions of the rat brain. *Brain Res*. (1361) 31-42.
- Ferreira, A.F., Real, C.C., Rodrigues, A.C., Alves, A.S. & Britto, L.R., (2011). Short-term, moderate exercise is capable of inducing structural, BDNF-independent hippocampal plasticity. *Brain Res*. (1425) 111-22.
- Ferrer-Alcon, M., Winkler-Hirt, C., Madani, R., Perrin, F.E., Kato, A.C., (2008). Low intensity exercise attenuates disease progression and stimulates cell proliferation in the spinal cord of a mouse model with progressive motor neuronopathy. *Neuroscience* 152, 291–295.
- Floyer-Lea, A. & Matthews, P.M., (2005). Distinguishable brain activation networks for short- and long-term motor skill learning. *J. Neurophysiol*. (94) 512–518.
- Glickstein, M., Gerrits, N., Kralj-Hans, I., Mercier, B., Stein, J., Voogd, J., (1994). Visual pontocerebellar projections in the macaque. *J. Comp. Neurol*. (349) 51–72.
- Glickstein, M., Strata, P., & Voogd, J., (2009). Cerebellum: History. *Neuroscience*, (162) 459–559.

- González-Burgos, I., (2015). Neuroanatomía funcional de los Sistemas de Memoria. En: González-Burgos, I. Psicobiología de la memoria. Un enfoque interdisciplinario. México: Bios Médica.
- González-Burgos, I., González-Tapia, D. & Feria-Velasco, A., (2015). Plasticidad neuronal asociada al aprendizaje y la memoria. En: González-Burgos, I. Psicobiología de la memoria: Un enfoque interdisciplinario (págs.159-190). México: Bios Medica.
- González-Burgos, I., González-Tapia, D., Velázquez Zamora, D.A., Feria-Velasco, A., & Beas-Zárate., C., (2011). Guided motor training induces dendritic spine plastic changes in adult rat cerebellar purkinje cells. *Neurosci Lett.* (491) 216-220.
- González-Burgos, I., Feria-Velasco, A., (2011). Bases celulares de las alteraciones motoras asociadas a disfunción cerebelar. En: Jalisco en el mundo contemporáneo. Aportaciones de la época. Tomo III. (págs. 225-237). México: México: Universidad de Guadalajara, COECYTJAL.
- González-Tapia, D., Velázquez-Zamora, D.A., Olvera-Cortés, M.E. & González-Burgos, I., (en prensa). The motor learning induces plastic changes in dendritic spines of Purkinje cells from the neocerebellar cortex of the rat. *Restor. Neurol. Neurosci.*
- Grafton, S.T., Hazeltine, E. & Ivry, R.B., (2002). Motor sequence learning with the nondominant left hand, A PET functional imaging study. *Exp. Brain Res.* (146) 369–378.
- Gray, E.G., (1959). Electron microscopy of synaptic contacts of dendritic spines of the cerebral cortex. *Nature.* (183) 1592-4.
- Grimaldi, G., Argyropoulos, G.P., Bastian, A., Cortes, M., Davis, N.J., Edwards, D.J., et al., (en prensa). Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation (ctDCS): A Novel Approach to Understanding Cerebellar Function in Health and Disease. *Neuroscientist.*

- Guandalini, P., (2001). The efferent connections to the thalamus and brainstem of the physiologically defined eye field in the rat medial frontal cortex. *Brain Res. Bull.* (54) 175–86.
- Guardia, J. & Barrios, M., (2001). Relación del cerebelo con otras funciones cognitivas: evidencias neuroanatómicas, clínicas y de neuroimagen. *Rev Neurol.* (33) 582-591.
- Guevara, M.A., Hernández-González, M., & Ramos-Guevara, J.P., (2004). Especialización subregional de la corteza prefrontal en la rata: diferente actividad durante una tarea sexualmente motivada. En: Miguel Ángel Guevara Pérez, Marisela Hernández González & Pilar Durán Hernández, *Aproximaciones al estudio de la corteza prefrontal* (págs. 151-178). México: Universidad de Guadalajara.
- Harris, K.M., Jensen, F.E. & Tsao, B.H., (1989). Ultraestructure, 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: Chan-Palay, V., Choler, *The hippocampus – new vistas.* USA.
- Harris, K.M. & Stevens, J.K., (1989). Dendritic spines of CA1 pyramidal cells in the rat hippocampus: serial electron microscopy with reference to their biophysical characteristics. *J Neurosci.* (9) 2982-97.
- Hasegawa, S., Sakuragi, S., Tominaga-Yoshino, K., Ogura, A., (2015). Dendritic spine dynamics leading to spine elimination after repeated inductions of LTD. *Sci. Rep.* 9 (5) 7707.
- Herkenhan, M., (1979). The afferent and efferent connections of the ventromedial thalamic nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.* (183) 487-517.
- Hofer, S.B. & Bonhoeffer, T., (2010). Dendritic spines: the stuff that memories are made of?. *Curr Biol.* (23;20) 157-159.
- Holschneider, D.P., Yang, J., Guo, Y., & Maarker, J.M.I., (2007). Reorganization of functional brain maps after exercise: importance of cerebellar-thalamic-cortical pathway. *Brain Res.* (1184) 96-107.

- Holtmaat, A., Trachtenberg, J.T., Wilbrecht, L., Shepherd, G.M., Zhang, X., Knott, G.W., y otros, (2005). Transient and persistent dendritic spines in the neocortex in vivo. *Neuron*. (45) 279–291.
- Holtmaat, A., Wilbrecht, L., Knott, G.W., Welker, E. & Svoboda, K., (2006). Experience-dependent and cell-type-specific spine growth in the neocortex. *Nature*. (441) 979–983.
- Honda, M., Deiber, M.P., Ibanez, V., Pascual-Leone, A., Zhuang, P. & Hallett, M., (1998). Dynamic cortical involvement in implicit and explicit motor sequence learning. A PET study. *Brain*. (121) 2159–2173.
- Jay, T., & Witter, M.P., (1991). Distribution of hippocampal CA1 and subicular efferents in the prefrontal cortex of the rat studied by means of anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *J. Comp. Neurol.* (313) 574–86.
- Kalmbach, B.E., Ohyama, T., Kreider, J.C., Riusech, F., & Mauk, M.D., (2009). Interactions between prefrontal cortex and cerebellum revealed by trace eyelid conditioning. *Learning and Memory*. (16) 86–95.
- Kamble, N., Netravathi, M. & Pal, P.K., (2014). Therapeutic applications of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in movement disorders: a review. *Parkinsonism Relat. Disord.* 20(7) 695-707.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., & Jessel, T.M., (2000). *Principles of Neural Science*. México, D.F: McGraw Hill.
- Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M.M., Turner, R. & Ungerleider, L.G., (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*. (377) 155–158.
- Kasai, H., Matsuzaki, M., Noguchi, J., Yasumatsu, N. & Nakahara, H., (2003). Structure–stability–function relationships of dendritic spines. *Trends in Neurosciences*. (26) 360–368.
- Kawaguchi, Y., Wilson, C.J., Emerson, P.C., (1990). Projection subtypes of rat neostriatal matrix cells revealed by intracelular injection of biocytin. *J. Neurosci.*, (10) 3421-3438.

- Kempo, J.M., & Powel, T.P.S., 1971. The esturcture of the caudate nucleus of the cat: Light and electron microscopic study. *Philos. Trans. R. Soc. London.*, (262) 383-401.
- Kim, H.T., Kim, I.H., Lee, K.J., Lee, J.R., Park, S.K., Chun, Y.H., Kim, H. & Rhyu, I.J., (2002). Specific plasticity of parallel fiber/Purkinje cell spine synapses by motor skill learning. *Neuroreport.* (16;13) 1607-1610.
- Kleim, J.A., Barbay, S., Cooper, N.R., Hogg, T.M., Reidel, C.N., Remple, M.S., Nudo, R.J., (2002). Motor learning-dependent synaptogenesis is localized to functionally reorganized motor cortex. *Neurobiol. Learn. Mem.* (77) 63–77.
- Kleim, J.A., Hogg, T.M., VandenBerg, P.M., Cooper, N.R., Bruneau, R. & Remple, M., (2004). Cortical synaptogenesis and motor map reorganization occur during late, but not early, phase of motor skill learning. *J. Neurosci.* (24) 628-633.
- Kleim, J.A., Swain, R.A., Armstrong, K.A., Napper, R.M., Jones, T.A., & Greenough, W.T., (1998). Selective synaptic plasticity within the cerebellar cortex following complex motor skill learning. *Neurobiology of Learning and Memory.* (69) 274–289.
- Kolb, B., Cioe, J. & Comeau, W., (2008). Contrasting effects of motor and visual spatial learning tasks on dendritic arborization and spine density in rats. *Neurobiology of Learning and Memory.* (90) 295-300.
- Kolb, B., Gorny, G., Söderpalm, A.H. & Robinson, T.E., (2003). Environmental complexity has different effects on the structure of neurons in the prefrontal cortex versus the parietal cortex or nucleus accumbens. *Synapse.* (48) 149–153.
- Kopec, C.D., Li, B., Wei, W., Boehm, J., Malinow, R., (2006). Glutamate receptor exocytosis and spine enlargement during chemically induced long-term potentiation. *J. Neurosci.* (26) 2000-2009.
- Kozorovitskiy, Y., Gross, C.G., Kopil, C., Battaglia, L., McBreen, M., Stranahan, A.M. & Gould, E., (2005). Experience induces structural and

biochemical changes in the adult primate brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. (102) 17478–82.

- Landi, S.M., Baguear, F., & Della-Maggiore, V., (2011). One week of motor adaptation induces structural changes in primary motor cortex that predict long-term memory one year later. *J Neurosci*. (31) 11808–11813.
- Lane, R., Ellis, B., Watson, L., Leng, G.C., (2014). Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst. Rev*. (18) 7.
- Lauret, G.J., Fakhry, F., Fokkenrood, H.J., Hunink, M.G., Teijink, J.A., Spronk, S., (2014). Modes of exercise training for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst. Rev*. (4) 7.
- Lee, K.J., Jung, J.G., Arai, T., Imoto, K. & Rhyu, I.J., (2007). Morphological changes in dendritic spines of Purkinje cells associated with motor learning. *Neurobiology of Learning and Memory*. (88) 445-450.
- Lee, K.J., Kim, H, Rhyu, I.M., (2005). The roles of dendritic spine shapes in Purkinje cells. *The cerebellum*. (4) 97-104.
- Lehéricy, S., Benali, H., Van de Moortele, P-F, Pélégriani-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K. & Doyon, J., (2005). Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proc. Natl. Acad. Sci*. (102) 12566–12571.
- Leiner, H.C., Leiner, A.L., & Dow, R.S., (1989). Reappraising the cerebellum:What does the hindbrain contribute to the forebrain? *Behavioral Neuroscience*, (103) 998–1008.
- Levesque, M., Magnon, S., Parent, A., & Deschenes, M., (1996). Axonal arborizations of corticostriatal and corticothalamic fibers arising from the second somatosensory area in the rat. *Cereb. Cortex*., (6) 756-770.
- Levesque, M., & Parent, A., (1998). Axonal arborization of corticostriatal and corticothalamic fibers arising from prelimbic cortex in the rat. *Cereb. Cortex*. (8) 602-613.

- Lui, A.J., Byl, N.N., (2009). A systematic review of the effect of moderate intensity exercise on function and disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Phys. Ther.* 33, 68–87.
- Matsuzaki, M., Honkura, N., Ellis-Davies, G.C.R. & Kasai, H., (2004). Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature.* (429) 761–766.
- May, A. & Gaser, C., (2006). Magnetic resonance-based morphometry: a window into structural plasticity of the brain. *Current Opinion in Neurology.* (19) 407–411.
- Middleton, F.A., & Strick, P.L., (2000). Basal ganglia and cerebellar loops: Motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews.* (31) 236–250.
- Mitchell, B.D., & Cauller, L.J., (2001). Corticocortical and thalamocortical projections to layer I of the frontal neocortex in rats. *Brain Res.*, (921) 68-77.
- Newell, K.M., Liu, Y.T. & Mayer-Kress, G., (2001). Time scales in motor learning and development. *Psychol. Rev.* 108 (1) 57-82.
- Nishiyama, H., (2014). Learning-induced structural plasticity in the cerebellum. *Int. Rev. Neurobiol.* (117) 1-19.
- Noback, C.R., & Demarest, R.J. (1967). *The human nervous system. Basic principles of neurobiology.* USA: McGraw Hill.
- Nudo, R.J., Milliken, G.W., Jenkins, W.M., Merzenich, M.M., (1996). Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J. Neurosci.* (16) 785–807.
- O'Halloran, C.J., Kinsella, G.J., & Storey, E., 2012. The cerebellum and neuropsychological functioning: A critical review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, (34) 35-56.
- Olvera-Cortés, M.E., Gutiérrez-Guzmán, B.E., López-Loeza, E., Hernández-Pérez, J.J. & López-Vázquez, M.A., (2013). Serotonergic modulation of hippocampal theta activity in relation to hippocampal information processing. *Exp. Brain Res.* (230) 407-426.

- Parrington, L., MacMahon, C., Ball, K., (en prensa) How Task Complexity and Stimulus Modality Affect Motor Execution: Target Accuracy, Response Timing and Hesitations. *J. Mot. Behav.*
- Pascual-Leone, A., Nguyet, D., Cohen, L.G., Brasil-Neto, J.P., Cammarota, A. & Hallett, M., (1995). Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J. Neurophysiol.* (74) 1037–1045.
- Paxinos, G., (2004). *The Rat Nervous System*, third ed. China: Elsevier Academic Press.
- Paxinos & Watson en figura 4, poner bien la referencia en la figura
- Pérez-Vega, M.E., Feria-Velasco, A. & González-Burgos, I., (2000). Prefrontocortical serotonin depletion results in plastic changes of prefrontocortical pyramidal neurons, underlying a greater efficiency of short-term memory. *Brain Res Bull.* (53) 291-300.
- Pisotta, I., Molinari, M., (2014). Cerebellar contribution to feedforward control of locomotion. *Front Hum Neurosci.* 25(8) 475.
- Poldrack, R.A., (2000). Imaging Brain Plasticity: Conceptual and Methodological Issues - A Theoretical Review. *Neuroimage.* (12) 1–13.
- Proville, R.D., Spolidoro, M., Guyon, N., Dugué, G.P., Selimi, F., Isope, P., Popa, D., Léna, C., (2014). Cerebellum involvement in cortical sensorimotor circuits for the control of voluntary movements. *Nat Neurosci.* 17(9) 1233-1239. doi: 10.1038/nn.3773.
- Ramnani, N., & Passingham, R.E., (2001). Changes in the human brain during rhythm learning. *J. Cog. Neurosci.* 13 (7) 952-66.
- Ramnani, N., Tini, I., Passingham, R.E., & Haggard, P., (2001). The cerebellum and the parietal cortex play a specific role in coordination: a PET study. *Neuro Image*, (14) 899-911.
- Rand, M.K., Hikosaka, O., Miyachi, S., Lu, X., Nakamura, K., Kitaguchi, K. & Shimo, Y., (2000). Characteristics of sequential movements during early learning period in monkeys. *Exp. Brain Res.* 131 (3) 293-304.

- Ridgel, A.L., Vitek, J.L., Alberts, J.L., (2009). Forced, not voluntary, exercise improves motor function in Parkinson's disease patients. *Neurorehabil. Neural Repair* 23, 600–608.
- Rodrigues, P.F. & Pandeirada, J.N., (2015). Attention and working memory in elderly: the influence of a distracting environment. *Cogn. Process.* (1) 97-109.
- Rose, J.E., & Wosley, C.N., (1948). The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat. *Research Publications-Association for Research in Nervous and Mental Disease.* (27) 210-232.
- Royce, G.J., (1983). Cortical neurons with colateral projections to both caudate nucleus and centromedian-parafascicular thalamic complex: A fluorescent retrograde double labeling study in the cat. *Exp. Brain Res.* (50) 157-165.
- Rubin, M., Safdieh, J. & Netter, F., (2007). *Netter's Concise Neuroanatomy.* Elsevier. USA. ISBN: 978-1-933247-22-9
- Sakai, K., Hikosaka, O., Miyauchi, S., Sasaki, Y., Fujimaki, N. & Putz, B., (1999). Presupplementary motor area activation during sequence learning reflects visuo-motor association. *J. Neurosci.* (19) RC1.
- Schmahmann, J. D., & Pandya, D. N., (1997). The cerebrocerebellar system. En: J.D., Schmahmann. *The Cerebellum and Cognition.* San Diego: Academic Press.
- Segal, M., (2010). Dendritic spines, synaptic plasticity and neural survival: activity shapes dendritic spines to enhance neural viability. *Eur. J. Neurosci.* 31(12) 2178-2184.
- Sherry, D., & Schacter, D. (1987). The evolution of multiple memory systems. *Psychol. Rev.*, 439-454.
- Stinchcombe, A., Gagnon, S., Zhang, J.J., Montembeault, P. & Bedard, M., (2011). Fluctuating attentional demand in a simulated driving assessment: the roles of age and driving complexity. *Traffic. Inj. Prev.* (12) 576-87.

- Sweatt, J.D. (2003). *Mechanisms of memory*. China: Elsevier Academic Press.
- Tarelo-Acuña, L., Olvera-Cortés, E. & González-Burgos, I., (2000). Prenatal and postnatal exposure to ethanol induces changes in the shape of the dendritic spines from hippocampal CA1 pyramidal neurons of the rat. *Neurosci Lett.* (286) 13-6.
- Taubert, M., Draganski, B., Anwander, A., Müller, K., Horstmann, A., Villringer, A., y otros. (2010). Dynamic properties of human brain structure: Learning-related changes in cortical areas and associated fiber connections. *Journal of Neuroscience*, 11670-11677.
- Thach, W.T., (1996). On the specific role of the cerebellum in motor learning and cognition: clues from PET activation and lesión studies in humans. *Behav. Brain Sci.* (19) 411-431.
- Thach, W.T., Goodkin, H.P., & Keating, J.G., (1992). The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Annual Review of Neuroscience*, (15) 403–442.
- Tranel, D., & Damasio, A.R. (1995). Neurobiological foundations of human memory. En: A.D., Baddeley, B.A., Wilson, & F.N., Watts, *Handbook of memory disorders* (págs. 27-50). USA: John Wiley & Sons.
- Tulving, E., (2000). Concepts of memory. En: E. Tulving, & F. Craik, *The Oxford handbook of memory* (págs. 33-57). USA: Oxford University Press.
- Turrigiano, G.G. & Nelson, S.B., (2004). Homeostatic plasticity in de developing nervous system. *Nat. Rev. Neurosci.* (5) 97-107.
- Van Heden, C.G., Lamme, V.A.F., & Uylings, H.B.M., (1992). Heterotopic cortical afferents to the medial prefrontal cortex in the rat. A combined retrograde and anterograde tracer study. *Eur J Neurosci.*, (4) 77–97.
- Velázquez-Zamora, D.A., García-Segura, L.M. & González-Burgos, I., (2012). Effects of selective estrogen receptor modulators on allocentric working memory performance and on dendritic spines in medial prefrontal cortex pyramidal neurons of ovariectomized rats. *Hormones and Behavior.* (61) 512-517.

- Velázquez-Zamora, D.A., Martínez-Degollado, M., González-Burgos, I., (2011) Morphological development of dendritic spines on rat cerebellar Purkinje cells. *Int. J. Dev. Neurosci.* 29(5) 515-520.
- Verwer, R.W.H., Meijer, R.J., Van-Uum, H.F.M., Witter, M.P., (1997). Collateral projections from the rat hippocampal formation to the lateral and medial prefrontal cortex. *Hippocampus.* (7) 397–402.
- Whishaw, I.Q., Gorny, B., Foroud, A. & Kleim, J.A., (2003). Long-Evans and Sprague-Dawley rats have similar skilled reaching success and limb representations in motorcortex but different movements: some cautionary insights into the selection of rat strains for neurobiologicalmotor research. *Behav Brain Res.* (145) 221-32.
- Willingham, D.B., (1998). A neuropsychological theory of motor skill learning. *Psychol Rev.* (105) 558–584.
- Xerri, C., Merzenich, M.M., Peterson, B.E., Jenkins, W., (1998). Plasticity of primary somatosensory cortex paralleling sensorimotor skill recovery from stroke in adult monkeys. *J. Neurophysiol.* (79) 2119–2148.
- Xu, C.C., Wilson, C.J., & Emerson, P.C., (1989). Restoration of the corticoestriatal projection in rat neostriatal grafts: Electron microscopic analysis. *Neuroscience.*, (29) 539-550.
- Xu, T., Yu, X., Perlik, A.J., Tobin, W.F., Zweig, J.A., Tennant, K., Jones, T. & Zuo, Y., (2009). Rapid formation and selective stabilization of synapses for enduring motor memories. *Nature.* (462) 915–919.

ACTA DE COMITÉ DE ÉTICA



**UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS
BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS**

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

COMITÉ DE ÉTICA

**DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA AL PROYECTO DE
INVESTIGACIÓN**

Plasticidad de espinas dendríticas en neuronas cerebelares y prefrontales,
asociada al aprendizaje motor, en ratas adultas.

CON NÚMERO DE REGISTRO ET062013-148

RESPONSABLE Dra. Marisela Hernández González

APROBADO SIN MODIFICACIONES

RECHAZADO

SUGERENCIAS:

RECHAZADO DEBIDO A: _____

En caso de haber sido evaluado con sugerencias, se requiere someter a re-evaluación el proyecto de investigación al Comité de Ética en un lapso máximo de 2 semanas a partir de esta fecha.

Se emite el presente DICTAMEN el día 8 de Diciembre
de 2013, firmando los integrantes del Comité de Ética
del Instituto de Neurociencias.

Presidente


Dr. Alfredo Feria Velasco

Secretaria

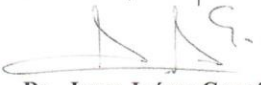

Dra. Marisela Hernández González

Vocales:


Dr. Jacinto Bañuelos Pineda


Dr. Luis Francisco Cerdán Sánchez

Dr. Andrés A. González Garrido


Dr. Jorge Juárez González

Cep. Archivo

