



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE CIENCIAS

DIFERENCIA DE LA ACTIVIDAD ESPONTÁNEA EN EL  
SUBCAMPO POSTEROMEDIAL DE BARRILES (PMBSF)  
EN RATAS ENUCLEADAS AL NACIMIENTO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
BIÓLOGO

P R E S E N T A:

DANIEL PÉREZ TORRES



DIRECTOR DE TESIS:  
DRA. BERTHA PRIETO GÓMEZ

2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Hoja de datos del jurado

### 1. Datos del alumno

Pérez

Torres

Daniel

57455645

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Ciencias

Biología

300071014

### 2. Datos del tutor

Dra

Bertha

Prieto

Gómez

### 3. Datos del sinodal 1

Dra

Gertrudis Hortensia

González

Gómez

### 4. Datos del sinodal 2

Dr

Gabriel

Gutiérrez

Ospina

### 5. Datos del sinodal 3

Dra

Tatiana

Fiordelisio

Coll

### 6. Datos del sinodal 4

M en C

Enrique

Moreno

Sáenz

### 8. Datos del trabajo escrito

Diferencia de la actividad espontánea en el  
subcampo posteromedial de barriles (PMBSF)  
en ratas enucleadas al nacimiento

32 p

2013

“El conocimiento genuino se perfecciona a sí mismo cuando deja de ser una esencia abstracta y se convierte en un simple impulso humano, en voluntad... revelándose en una nueva configuración con cada acción, aniquilándose y construyéndose a sí mismo cada día, como lo hace un individuo libre y único.”

Max Stirner

“La creatividad es un desafío. Requiere que seamos individuos plenos –autónomos y comprometidos, independientes como interdependientes. La creatividad es la unión del conflicto entre nuestra individualidad y nuestra sociabilidad. Exalta la comunidad de nuestra especie, a la vez que nos mantiene como individuos únicos.”

Greg Graffin

“La observación nos provee de datos empíricos que usamos para formar nuestras conclusiones, generando emociones para las que no hay sustitutos –entusiasmo, sorpresa y placer, los cuales son impulsos necesarios para la construcción de la imaginación. Estos impulsos encienden la chispa de la maquinaria cerebral, cuyo brillo es necesario para la formación de la intuición y las hipótesis razonables.”

Santiago Ramón y Cajal

## Agradecimientos

Agradezco a mi madre por no darme dirección y dejarme encontrar en la casualidad los caminos que me han permitido construir mi individualidad, junto con esos abrazos perdidos que sin querer me dio para no dejarme caer.

Le sonrío a toda esa familia que he escogido libremente con la cual aprendí a creer en otras formas de pensar el mundo, y que su recuerdo me alegra por haber recorrido tantos pasos perdidos, pues, a pesar de que nuestros caminos nos separaron, les agradezco lo que soy ahora (Rene, Alejandro, Carlos □, Luis, Juan, Victor, y a los olvidados). A esa otra familia de los tiempos pasados y los más cercanos, agradeciendo su compañía y paciencia al escucharme desesperar (Diego y su familia, Christopher, Karina, Juan, Alex, Katharina, Issac, Vanessa, Martha y Melissa).

A mis compañeros de la UNAM con los que he aprendido otros caminos de entendimiento (Mónica, Priscilla, Rebeca, Leticia, Valeria, Ximena y Cenía). A Ivonne por esas charlas que generaron la crítica de cómo nos entendemos y nos vemos en relación al otro, generando autorreflexión a través del silencio.

En la búsqueda de establecer y abrir las posibilidades de mi responsabilidad social agradezco al Dr. Julio Muñoz, al Dr. Lev Jardón y al Dr. Diego por compartir su visión del conocimiento dialéctico como parte de mi formación académica. Desde luego a esos profesores singulares para los que la memoria no me alcanza, pero que aun me encuentro al vagar por la facultad.

A Eleonor y Chantal por su amistad y no dejar de escuchar, a los compañeros del grupo de evolución teórica (Alfonso, Laura, Victor, Ivonne y Eleonor), y a Tania por mostrarme que no hay determinaciones.

En cuanto a mis tutores, a la Dra. Bertha y la M en C. Mireya, gracias por soportarme y brindar un espacio y su apoyo para realizar este proyecto, además de las cantidades continuas de pastel. Al Dr Gabriel, por darme coincidencias en la academia como en la vida. Les agradezco dejar que este proceso de conocimiento fuese individual, generando reflexión constante en los procesos de entendimiento y posesión de la realidad. Desde luego agradezco a mis sinodales por su tiempo y atención en la revisión de la tesis, gracias.

“Por el cruce de caminos que le dan un vuelco a la vida”

Resumen .....	6
Introducción.....	7
Antecedentes.....	8
Ceguera y plasticidad intermodal en la corteza somatosensorial primaria de la rata: Fenomenología, causas próximas y consecuencias.....	8
Procesamiento de información y actividad espontánea cortical.....	10
Ceguera y actividad espontánea cortical .....	13
Planteamiento del problema.....	14
Hipótesis .....	14
Objetivos .....	15
Materiales y método .....	16
Animales.....	16
Enucleación.....	16
Prueba conductual.....	17
Registro electrofisiológico.....	18
Análisis de datos .....	20
Análisis de latencias en laberinto en T modificado .....	20
Análisis de frecuencias.....	20
Resultados.....	21
La enucleación modifica discretamente la frecuencia de la actividad neuronal espontánea en S1, pero significativamente su organización temporal.....	22
Frecuencia media de actividad espontánea en PMBSF.....	24
Discusión.....	26
Conclusiones .....	30
Perspectivas .....	30
Bibliografía.....	31

## RESUMEN

La pérdida parcial o total de la vista conduce a una reestructuración morfo-funcional del cerebro caracterizada por: 1) la expansión de las cortezas somatosensorial (S1) y auditiva primarias, 2) la reactivación del área cortical privada de la vista por aferentes relacionadas con la somestesia y la audición y 3) la disminución o el incremento de la transmisión sináptica excitatoria en las cortezas expandidas o en la corteza privada, respectivamente. Por años se ha asumido, no sin alguna controversia, que dichas modificaciones conducen a cambios de las habilidades perceptuales somestésicas y auditivas en los individuos invidentes. La somato-percepción, sin embargo, no sólo depende de la información sensorial entrante, sino también de la interacción de ésta con los patrones de actividad espontánea que ocurren en las redes neuronales responsables de procesarla. De esta forma, las diferencias senso-perceptuales relativas a las modalidades somestésica y auditiva reportadas entre los individuos que poseen una vista intacta y aquellos invidentes, podrían también resultar de modificaciones en los patrones de actividad cortical espontánea en los territorios expandidos. Con esto en mente, en el presente trabajo evaluamos y comparamos la actividad neuronal espontánea en la representación de las vibrisas faciales ubicadas en S1 de ratas adultas control y de aquellas cegadas al nacimiento. Estos grupos de ratas también fueron entrenadas para resolver una prueba de navegación espacial en un laberinto con la intención de explorar posibles relaciones entre la modificación en los patrones de actividad cortical espontánea y la ejecución de tareas de exploración espacial. Los resultados mostraron cambios en la organización temporal de los patrones de actividad neuronal entre ratas control y enucleadas. Dichos cambios no se acompañaron de diferencias en las habilidades exploratorias mostradas por ambos grupos de animales. Los resultados sugieren que la enucleación neonatal conduce a incrementos discretos de la actividad neuronal espontánea en S1, así como a una reorganización temporal de sus oscilaciones. Dichos cambios parecen susceptibles a ser modificados por procesos cognitivos, situación que sugiere pudiesen jugar un papel central en las diferencias de las habilidades senso-perceptuales reportadas entre individuos con visión intacta y aquellos con pérdida de la misma.

## INTRODUCCIÓN

La pérdida de los órganos sensoriales a lo largo de la vida postnatal conduce a una mayor reestructuración morfológica y funcional del cerebro conocida como plasticidad intermodal (Hamilton y Pascual-Leone, 1998; Pascual-Leone *et al.*, 2005). Así por ejemplo, en el caso de la visión, la pérdida de la retina al nacimiento promueve por un lado que las vías tálamo-corticales auditivas y somestésicas ocupen una mayor área de representación en la corteza cerebral, y por otro que las regiones corticales relacionadas con el procesamiento de la vista se tornen responsivas a estímulos auditivos y somestésicos (Bronchti *et al.*, 1992; Bavelier y Neville., 2002). En particular, en la corteza somatosensorial primaria (S1) de roedores, su expansión se acompaña de cambios en las propiedades receptivas a estímulos sensoriales provocados a través de las vibrisas mistaciales (Toldi, Rojik y Fehér., 1994; Bronchiti *et al.*, 1992; Toldi, Farfas y Volgyi., 1994). Estos resultados han llevado a la propuesta de que la respuesta plástica intermodal observada en individuos invidentes depende de la experiencia y por ello es de naturaleza compensatoria (Toldi *et al.*, 1996; Rauschecker y Korte, 1993; Izraeli *et al.*, 2002; Piché *et al.*, 2007).

No obstante la aceptación generalizada de la postura descrita, la percepción somestésica no sólo depende de la información entrante recabada a través de los órganos sensoriales. El filtraje, procesamiento e integración de ésta también dependen de la interacción de la actividad provocada con aquella generada de manera espontánea en los ensambles de neuronas que la procesan (Tsodycs *et al.*, 1999; Ringach, 2009). Así, el objetivo central del presente trabajo fue determinar si la enucleación perinatal modifica los patrones de actividad espontánea tálamo-corticales somatosensoriales y, de ser así, si dichos cambios mejoran la ejecución de tareas de navegación espacial.



## ANTECEDENTES

### Ceguera y plasticidad intermodal en la corteza somatosensorial primaria de la rata: Fenomenología, causas próximas y consecuencias.

En la rata, S1 contiene una representación corporal o “ratúnculo” constituida por unidades citoarquitectónicas denominadas barriles (Fig. 1; Woosley y Van der Loos H, 1970). En su mayoría, estos barriles reciben información de pelos sensoriales denominados vibrisas ubicados en el cojinete facial, en el arco supraorbitario, en el pabellón auricular externo y en las regiones interdigitales de las patas. Los cojinetes plantares y agrupaciones de mecanorreceptores distribuidos por debajo de la superficie corporal también son fuentes de información somatosensorial para el ratúnculo.

Los barriles poseen un componente neuronal constituido por neuronas espinosas estelares glutamatérgicas e interneuronas inhibitorias GABAérgicas (Fig. 1; Lübke *et al.*, 2000; Porter *et al.*, 2001; Lübke y Feldmeyer, 2007; Schubert *et al.*, 2007; Sun *et al.*, 2006; Petersen, 2007). Además reciben aferentes provenientes del núcleo ventroposteromedial del tálamo (VPM) (Killackaey *et al.*, 1995) y del hemisferio contralateral (Olavarria *et al.*, 1984). Estos elementos se complementan con  $\square$ 10-15% de vasos sanguíneos (Riddle *et al.*, 1993) y  $\square$ 3-5% de astrocitos, éstos últimos más numerosos en las paredes de los barriles (Giaume *et al.*, 2009).

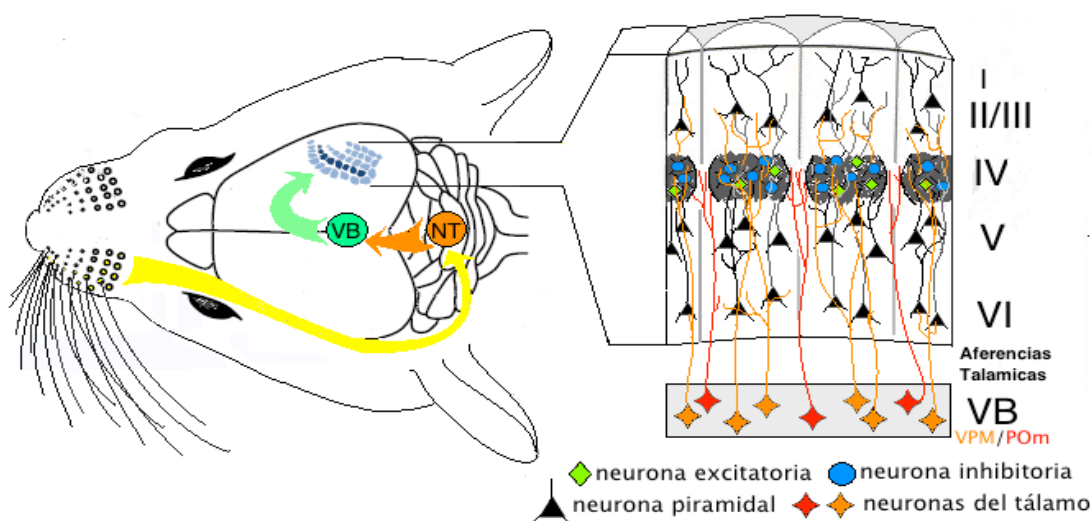


Figura 1. Vía somatosensorial que muestra el correlato entre las organización de las vibrisas en el cojinete contralateral y la organización del Subcampo Posteromedial de Barriles (PMBSF). En el campo de barriles se observa a nivel de la capa IV las unidades citoarquitectónicas multicelulares llamadas barriles, compuestas básicamente de neuronas excitatoria e inhibitorias. Tomado y modificado de Petersen, 2007.

Cuando la rata pierde la retina en los estadios temprano del desarrollo postnatal, la degeneración de las neuronas ganglionares y por consecuencia de sus proyecciones centrales (Bavelier y Neville, 2002; Kupers *et al.*, 2011) conduce a la expansión de S1 (Fig. 2; Bronchiti *et al.*, 1992; Rauschecker *et al.*, 1992; Toldi, Rojik y Fehér., 1994; Zheng y Purves, 1995; Bavelier y Neville, 2002; Bubic, *et al.*, 2010). Aunque se asume que la expansión de S1 es el resultado del incremento en el uso de las vibrisas durante el desarrollo postnatal (e.g., Zheng y Purves, 1995), estudios recientes retan esta postura al mostrar que la expansión ocurre como el resultado de la especificación temprana de S1, de una aceleración del crecimiento de las aferentes tálamo-corticales y el crecimiento exacerbado de éstas al menos en ratas enucleadas al nacimiento (Fetter-Pruneda *et al.*, 2013).

En el caso de animales que adquieren la deficiencia visual a mayor edad, se supone que la expansión de S1 ocurre como resultado del desenmascaramiento de conexiones redundantes preexistentes, cambios en el tono de la inhibición lateral (Kupers *et al.*, 2011); promoción de la facilitación sináptica asociada a incrementos en la disponibilidad de serotonina (Jitsuki *et al.*, 2011); formación de nuevas sinapsis relacionada con un rebrote de las aferentes tálamo-corticales y la reorientación de dendritas de las neuronas corticales (Toldi, Rojik, y Fehér., 1994; Bavelier y Neville, 2002; Noppeney, 2007); modificación de las propiedades funcionales de los campos receptivos (Diamond *et al.*, 1993; Lebedev *et al.*, 2000; Dinse y Boehmer, 2002; Benali *et al.*, 2008; Guic *et al.*, 2008; de Celis *et al.*, 2008); incrementos en la disponibilidad de BDNF, CREB (Fox K, 2009) y acetilcolina (Feldman y Brecht, 2005); modificación de los procesos de selección sináptica competitiva modulados por eventos de espiga-disparo (Foeller y Feldman, 2004), y cambios en la fuerza de conectividad sináptica al igual que en la selectividad de los botones axonales (Holmaat y Svoboda, 2009). Aparentemente, estos cambios anatomo-funcionales se asocian con aquellos relativos a las propiedades de procesamiento de información de los barriles, que en consecuencia modifican las habilidades somestésicas (ver abajo; también Rauschecker *et al.* 1992; Toldi *et al.*, 1996; Hamilton y Pascual-Leone, 1998; Bavelier y Neville, 2002; Kahn y Krubitzer, 2002; Newton *et al.*, 2002; Pascual-Leone *et al.*, 2005; Karlen *et al.*, 2006; Sadato *et al.*, 1996; Noppeney, 2007; Piché *et al.*, 2007; Kupers *et al.*, 2011). Así, en favor de la idea que sostienen que los cambios anatomo-fisiológicos descritos se asocian con modificaciones de las habilidades somestésicas en individuos invidentes, Toldi *et al.* (1994) mostraron que la expansión

de los campos receptivos de neuronas somatosensoriales (ver también Bronchiti *et al.*, 1992), se asocia con el incremento en la sensibilidad angular de las vibrisas a diferentes grados de flexión (Toldi, Farfas y Volgyi., 1994). En humanos con ceguera congénita, registros de potenciales somatosensoriales provocados mostraron la expansión cortical de las representaciones de los dedos usados en lectura Braille (Marabet y Pascual-Leone, 2010), mientras que estudios de estimulación táctil con y sin entrenamiento Braille mostraron la activación de áreas de la corteza visual (Sadato *et al.*, 1996; Cohen *et al.*, 1997; Sadato *et al.*, 2002; Renier *et al.*, 2010). En estas personas la activación de la corteza visual durante la demanda de tareas somestésicas se ha relacionado al aumento en discriminación táctil (Sadato *et al.*, 2002; Cohen *et al.*, 1997; Lewis *et al.*, 2010) expresada a través de disminución de umbrales táctiles, alta resolución espacial táctil y navegación espacial superior (Hamilton y Pascual-Leone, 1998; Bubic, *et al.*, 2010).

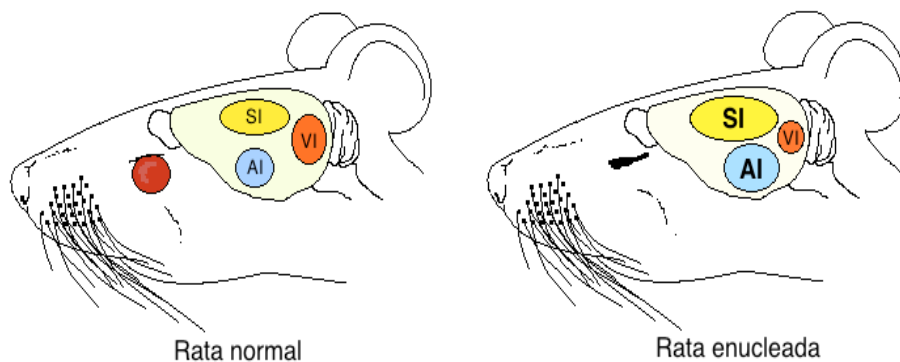


Figura 2. Degeneración de la corteza visual (V1) e hipertrofia de las cortezas sensoriales auditiva (A1) y somatosensorial (S1) debido a la enucleación.

### **Procesamiento de información y actividad espontánea cortical**

Desde hace ya varias décadas ha quedado claro que la actividad eléctrica espontánea, lejos de ser ruido, regula procesos fundamentales del desarrollo del sistema nervioso entre los que se incluyen la proliferación, la diferenciación y migración neuronal, el crecimiento axonal y dendrítico, la especificación fenotípica neuronal y la selección o construcción sináptica, entre otros (Peinado A, 2000; Corlew *et al.*, 2004; Spitzer, 2006; Moody y Bosma, 2005; Sun y Luhmann, 2007).

En animales maduros, la actividad espontánea en la corteza cerebral persiste incluso en ausencia de estimulación sensorial o de la generación de comandos motores (Yuste *et al.*, 1995; Klostermann y Wahle, 1999; Mao *et al.*, 2001; McCormick, 1999; Peinado, 2000; McCormick *et al.*, 2003; Petersen *et al.*, 2003; Petermann *et al.*, 2009; Fox y Raichle, 2007; Le Bon-Jego y Yuste, 2007; Ringach, 2009; Destexhe, 2011). Esta actividad, de naturaleza oscilatoria, se origina principalmente en las capas V y VI y se propaga a través de S1 consecutivamente a las capas IV, III y II (Fig. 3; Crochet y Petersen, 2009). Posee una estructura constituida por espigas unitarias y conjuntos de espigas o ráfagas (~1-5 espigas/seg en periodos de  $20s^{-1}$ ; Amit y Brunel, 1997) separados por periodos de bajas frecuencias. Estas espigas parecen ser generadas a través de la excitación reverberante relacionada con actividad sináptica excitatoria recurrente modulada por procesos inhibitorios y/o por corrientes catiónicas intrínsecas hiperpolarizantes (H), corrientes persistentes de  $Na^+$  ( $Na_p$ ) o de calcio dependientes de voltaje (Mao *et al.*, 2001; McCormick *et al.*, 2003).

En la corteza cerebral, distintos patrones de actividad espontánea se relacionan con diferentes estados mentales (Erchova y Diamond, 2004), estos patrones modulan las respuestas neuronales a estímulos discretos, regulan la transformación de la información aferente sensorial en respuestas motoras, incrementan la respuesta neuronal durante procesos relacionados con la atención y la operación funcional de vías de retroalimentación en la arquitectura cortical (McCormick *et al.*, 2003); parece también afectar la estabilidad de la membrana post-sináptica modulando la integración temporal de los estímulos (Shulz y Jacob, 2010), así como afectar los mecanismos sinápticos de potenciación y depresión de largo plazo (Crochet *et al.*, 2006). Por todo esto se piensa que la actividad espontánea juega un papel central en el procesamiento e integración de la información sensorial. En apoyo a esta idea, se ha reportado que la estimulación *in vitro* de una columna cortical somatosensorial conduce al decremento de la actividad espontánea en las capas IV, III/II en la columna estimulada, pero no en columnas adyacentes (Quairiaux *et al.*, 2007). Una situación similar se observa en la S1 de roedores en el que el movimiento de las vibrisas se ha sincronizado (Diamond *et al.*, 1993). La estimulación de las vibrisas en ratas conscientes también bloquea las descargas espontáneas corticales en S1 (Sachdev *et al.*, 2000). La interacción entre la actividad aferente y la espontánea local no es unidireccional, ya que se ha visto que las respuestas sensoriales corticales provocadas

registradas en las capas III/II de S1 pueden ser suprimidas por las ondas de actividad espontánea (Petersen *et al.*, 2003).

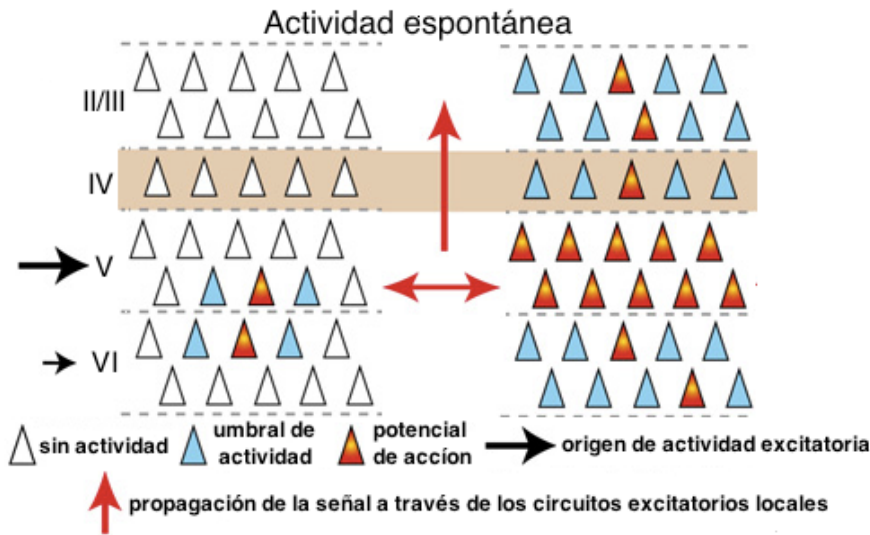


Figura 3. Modelo del origen y propagación de la actividad espontánea. La actividad espontánea se origina principalmente en la capa V, propagando su actividad excitatoria horizontalmente y verticalmente a las capas supragranulares IV y II/III. Tomado y modificado de Crochet y Petersen, 2009.

Como participa la actividad espontánea en el procesamiento e integración de la información neuronal en la corteza cerebral es aún poco claro (Le Bon-Jego y Yuste, 2007). No obstante, se ha propuesto que ésta actividad está compuesta de un estado a la baja o “DOWN” en el que el potencial de membrana permanece en una fase estable de  $\approx -75\text{mV}$  (estado de reposo neuronal) y un estado a la alta “UP” a  $\approx -55\text{mV}$  (estado activado neuronal) en el cual hay fluctuaciones importantes del potencial de membrana colocando a las neuronas cercanas al umbral de despolarización (Petersen *et al.*, 2003). En particular, se ha postulado que el estado “UP” es generado por la convergencia de potenciales postsinápticos excitatorios (EPSP) y potenciales postsinápticos inhibitorios (IPSP), cambiando las propiedades aferentes-eferentes de las neuronas corticales debido a las modificaciones en el potencial de despolarización, con el incremento en la conductancia y el incremento en el potencial de membrana, generando una facilitación de la respuesta neuronal (McCormick *et al.*, 2003; Destexhe A, 2011). En complemento de esto, y con relación a los procesos conductuales, la actividad espontánea parece estar involucrada en la modulación de respuestas discretas a estímulos sensoriales y a la

consolidación de los procesos de memoria que se generan en estados de vigilia (Steriade M, 2001; McCormick *et al.*, 2003). Otros estudios han postulado que esta actividad no se presenta como “ruido” en las redes neuronales sobre el cual se superpone la actividad provocada, sino actúa como un componente integrador del procesamiento sensorial (Fiser *et al.*, 2004) y que al interactuar continuamente con los estímulos sensoriales reestructura su distribución temporal generando un estado predictivo sobre las aferencias sensoriales (Fox y Raichle, 2007; Ringach, 2009; Berkes *et al.*, 2011). Además se ha propuesto que la actividad espontánea juega un papel importante en la generación de oscilaciones, sincronización, y distribución de la información córtico-cortical entre múltiples modalidades sensoriales (Petersen *et al.*, 2003; Petermann *et al.*, 2009; Takagaki *et al.*, 2008).

### **Ceguera y actividad espontánea cortical**

No obstante la evidencia que sugiere la participación de la actividad espontánea en procesos cognitivos y sensoriales, poco se sabe sobre su participación durante y después de la ocurrencia de procesos de reorganización cortical durante la plasticidad intermodal. Estudios electrofisiológicos realizados en el hámster, sin embargo, sugieren que la actividad espontánea registrada en la corteza visual es más elevada en los sujetos enucleados que en los sujetos control (Izraeli *et al.*, 2002). Aunque un resultado semejante ha sido reportado para humanos que sufren de ceguera temprana (Liu *et al.*, 2007), en ratas no se observaron diferencias significativas en la frecuencia de la actividad espontánea al compararse las cortezas auditiva y “visual” en sujetos enucleados (Piché *et al.*, 2007). ¿A qué se debe el incremento de actividad espontánea en la corteza “visual” reportada en individuos invidentes?, Liu *et al.* (2007), han sugerido que ello resulta de un incremento de la conectividad funcional de las áreas visuales.

A diferencia de lo observado en la corteza “visual” privada de sus aferentes principales, la información relativa a modificaciones en los patrones de actividad en S1 es escasa. Pese a esto se ha postulado, un decremento de la conectividad entre las cortezas “visual” y somestésica en individuos con ceguera temprana (Liu *et al.*, 2007), por lo que la predicción sería que la actividad espontánea en S1 estuviese reducida.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La pérdida de la vista conduce a modificaciones de las habilidades somatosensoriales en sujetos invidentes. Aún no se cuenta con un modelo neurofisiológico que permita entender las causas de este cambio. Debido a que la sensopercepción somestésica no sólo depende de la información extraída del ambiente a través de los mecanorreceptores periféricos sino también de acción de la actividad neuronal espontánea cortical, consideramos pues, que dicho modelo debe contemplar ambos elementos y explicar la forma en que interactúan. Desafortunadamente, aún desconocemos si existen modificaciones de los patrones de la actividad espontánea en S1 de individuos ciegos y, cómo es que estos cambios podrían actuar sobre la operación somatosensorial de un cerebro carente de información visual. Es por ello que el presente trabajo enfocó sus intereses a documentar las posibles modificaciones de la actividad espontánea en S1 de ratas enucleadas al nacimiento.

## **HIPÓTESIS**

Si la pérdida de visión genera un decremento en la conectividad cortico-cortical entre S1 y V1, entonces la enucleación postnatal disminuirá la frecuencia de actividad espontánea neuronal en S1.

Si la ceguera genera cambios neurofuncionales relacionados a las propiedades de integración sensorial somestésica, el desempeño en las tareas conductuales espaciales mejorará en ratas enucleadas.

Si la estimulación somestésica a través de las vibrisas en ratas promueve procesos plásticos dependientes de la experiencia, entonces la actividad espontánea neuronal en S1 de las ratas enucleadas aumentará de manera consecutiva a la resolución de tareas conductuales espaciales.

## **OBJETIVOS**

Registrar la frecuencia y organización temporal de la actividad espontánea neuronal en S1 de ratas control y enucleadas mantenidas bajo condiciones estándar de bioterio, con técnicas electrocorticográficas.

Determinar si existen diferencias significativas en latencias de conclusión de la prueba en el laberinto entre ratas control y enucleadas.

Registrar la frecuencia y organización temporal de la actividad espontánea neuronal en S1 de ratas control y enucleadas posterior a la aplicación de una prueba de navegación en un laberinto, a través de técnicas electrocorticográficas y el uso de un laberinto en T .



## MATERIALES Y MÉTODO

### Animales

Los experimentos se llevaron a cabo con ratas macho adultas de la cepa Wistar divididos en 4 grupos constituidos por 10 individuos cada uno de ellos (Cuadro 1). Los animales se mantuvieron en un cuarto con un fotoperiodo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad (3:00–15:00), a una temperatura de  $25 \pm ^\circ\text{C}$  y con acceso libre a agua y alimento (Purina Rat Chow). Las ratas fueron destetadas y separadas de las madres a los 21 días de edad. Los protocolos quirúrgicos, de manipulación y de registro conductual y electrofisiológico siguieron las guías de Manejo de Animales de Experimentación publicados por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos.

<b>Grupos experimentales</b>			
Ratas control		Ratas enucleadas	
<b>A: Ratas control</b> <b>n=10</b>	<b>B: Ratas control</b> laberinto <b>n=10</b>	<b>C: Ratas</b> enucleadas <b>n=10</b>	<b>D: Ratas enucleadas</b> laberinto <b>n=10</b>

Cuadro 1. Grupos experimentales

### Enucleación

El procedimiento de enucleación se realizó pasadas las primeras 6 horas desde el nacimiento, utilizando el protocolo descrito por Fetter-Pruneda *et al* (2013). Brevemente, previa anestesia por hipotermia, se realizó una incisión a lo largo de la comisura palpebral y se extrajo el tejido ocular con ayuda de una pinza. Terminada la enucleación, las crías fueron colocadas en un cojineté de algodón debajo de una lámpara incandescente hasta que recuperaron su movilidad, temperatura y color, hasta entonces fueron regresadas con sus madres. Las ratas control fueron sometidas al mismo procedimiento de anestesia por hipotermia y de recuperación sin que se les haya realizado la enucleación.

## Prueba conductual

Con el objeto de evaluar las diferencias en las tareas conductuales de resolución espacial en ratas, se midió la latencia de recorrido y conclusión en un laberinto en T modificado (Figura 4). Para el registro de las latencias de recorrido de los grupos experimentales B y D (Cuadro 1), al laberinto se le colocó un acrílico rojo por encima con el fin de evitar distracción en los animales durante la prueba. Antes del registro de las latencias de recorrido las ratas fueron privadas de alimento durante un periodo de 48 horas, con el objetivo de inducir la motivación de búsqueda de alimento (el tiempo para la búsqueda de alimento se estableció en ratas de prueba), manteniéndolas sólo con agua. Los ensayos de recorrido fueron realizados durante la escotofase (fase de actividad de la rata) y se realizaron en un periodo de 24 horas.

Durante las pruebas conductuales cada individuo fue sometido a 15 ensayos de prueba con un periodo de reposo cada 5 ensayos, de tal manera que el tiempo de reposo de una rata (1) fue el tiempo que tardó la rata (2) en realizar los ensayos en el mismo día (no se midieron latencias de más de tres ratas por día). Los ensayos de recorrido realizado por los animales experimentales para el registro de la latencia en tiempo (minutos) fueron considerados como positivas sólo cuando las ratas tomaron el trozo de alimento el final del laberinto. El laberinto se limpió con jabón neutro al término de cada ensayo de recorrido.

Después de obtener los registros de las latencias de recorrido, los grupos de ratas B y D se colocaron en el laberinto 3 días a la semana por un tiempo de 10 minutos cada individuo (*estimulo periódico*), hasta 1 semana antes del registro electrofisiológico.

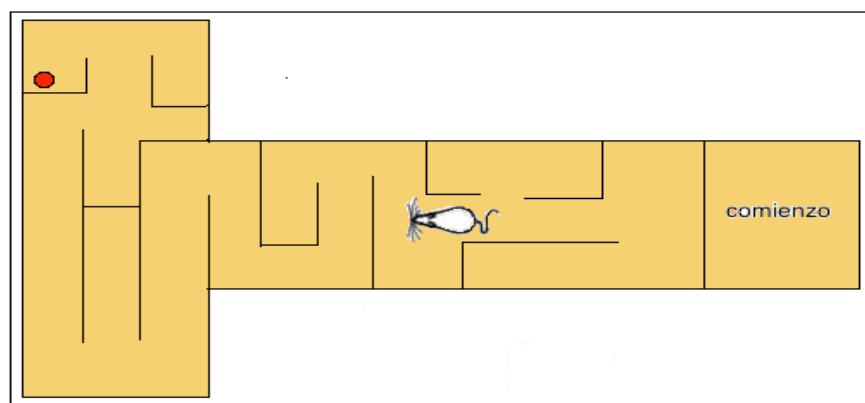


Figura 4. Laberinto en T modificado.

## Registro electrofisiológico

Con el objeto de evaluar la frecuencia y organización temporal de la actividad espontánea neuronal en S1, en una primera fase del proyecto se llevó a cabo el registro de la actividad espontánea neuronal (Cuadro 1: grupos A y C); en una segunda fase se registró la actividad espontánea neuronal de ratas que fueron entrenadas para resolver una prueba de navegación espacial en un laberinto (Cuadro 1: grupos B y D), con la intención de explorar posibles relaciones entre la modificación en los patrones de actividad cortical espontánea y la ejecución de tareas de exploración espacial.

En el registro electrofisiológico se emplearon 6 animales por grupo A, B, C y D con pesos que oscilaron entre 310–400 g, aproximadamente, de 80-90 días de edad. Los animales se anestesiaron con uretano (1.5 g/kg, en agua destilada) y se colocaron en el aparato estereotáxico (David Kopf), una vez montados se les colocó un colchón térmico por encima para mantener su temperatura corporal a  $36\pm$  °C.

Para el registro de la actividad neuronal se elaboraron micropipetas de vidrio (WPI TW150-3) en un estirador vertical (Narishige PE-2). Las micropipetas se llenaron con una solución de NaCl 4 M en verde rápido saturado, dentro de las pipetas se colocó un alambre de plata clorurada (electrodo) conectado a una sonda de alta impedancia (Grass HIP 511E). La impedancia del electrodo osciló entre 8–12 M $\Omega$ . La sonda de alta impedancia fue conectada a un amplificador de AC (Grass J510) a una frecuencia establecida de 30 Hertz cuya salida se conectó a un osciloscopio (KIKUSUI COS5021) que mostró la actividad neuronal. El amplificador también se conectó a un audiomonitor (Grass AM8), que ayuda en la localización de neuronas activas y a una ventana de discriminación (Winston Electronics CO), la cual permite establecer los límites inferiores y superiores del registro multi-unitario de actividad neuronal por unidad de tiempo, además de filtrar el registro de actividad basal (Velázquez-Paniagua, 2001).

Se realizó una incisión en la línea media de la cabeza y se retiraron los tejidos superficiales hasta dejar expuesto el cráneo. Una vez hecho esto, se tomaron como puntos de referencia la línea media del cráneo y bregma para localizar las coordenadas en la corteza donde se encuentra el subcampo posteromedial de barriles (PMBSF) en la capa IV dentro de la corteza somatosensorial (S1) de acuerdo a las coordenadas 4.5 a 7mm de la línea lateral y 0.5 a 4mm

posterior a bregma (Chapin y Lin, 1984), las cuales fueron marcadas con un compás de alta presión sobre el cráneo expuesto en el lóbulo derecho. Localizadas las coordenadas, se realizó una trepanación de 6 mm de largo x 3 mm de ancho, posteriormente se procedió a retirar la dura madre dejando expuesta la corteza cerebral correspondiente a las coordenadas del área de registro. Se colocó un tornillo de acero inoxidable de 3mm en un trepano adyacente (hemisferio izquierdo) del cráneo, situado en un punto anterior a bregma aproximadamente a 4mm de la línea media del cráneo, este tornillo como un electrodo indiferente cerraba el circuito.

Para descender al área de registro se tomó como punto cero el contacto de la punta del electrodo con la superficie de la corteza cerebral en las coordenadas de registro, el rango de la profundidad osciló entre 450 a 800  $\mu\text{m}$  (Li et al, 2005). Para realizar el registro de la actividad espontánea neuronal se introdujo la micropipeta en PMBSF en la capa IV dentro de la corteza somatosensorial (S1); para asegurar que el área de registro era la correcta (PMBSF) se estimuló a las vibrisas del área contralateral de registro, una vez obtenida la actividad provocada se dejó que la actividad regresara a su línea basal. Posteriormente se procedió a localizar la actividad espontánea de una neurona dentro del rango del área de interés (en un mapa vertical) hasta visualizar las espigas (potenciales de acción espontáneos) en el osciloscopio, si esta actividad persistía se procedía a registrar el número de espigas por neurona minuto a minuto en un periodo total de 50 minutos.

## **Análisis de datos**

### **Análisis de latencias en laberinto en T modificado**

Los datos de latencias de recorrido se analizaron en el programa estadístico Primer of Biostatistics versión 5.0, para saber si los datos presentaban una distribución normal. Debido a que los datos no presentaron una distribución normal, se realizó la prueba estadística Mann-Whitney para evaluar las diferencias en las latencias de recorrido entre ratas control y ratas enucleadas.

### **Análisis de frecuencias**

Una vez capturados los datos se procedió a realizar histogramas de frecuencia de la actividad espontánea correspondiente a cada grupo de ratas control (A y B) y ratas enucleadas (C y D).

Se calculó el cambio porcentual en la frecuencia de la actividad espontánea en el subcampo posteromedial de barriles (PMBSF) comparando a los grupos de ratas experimentales (Cuadro 1).

Los datos de las frecuencias neuronales de actividad espontánea del subcampo posteromedial de barriles (PMBSF) se analizaron en el programa estadístico Primer of Biostatistics versión 5.0, para saber si los datos presentaban una distribución normal. Para evaluar las diferencias en las frecuencias de actividad espontánea neuronal entre los grupos se utilizó la prueba “t” de Student.

Posteriormente se realizó una prueba de ANOVA post-hoc de Dunnet para comparar si había diferencias significativas en las frecuencias de actividad espontánea neuronal de los grupos B, C y D en comparación con A.

El valor de significancia para todas las pruebas se estableció en  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

### La enucleación no afecta ni el aprendizaje ni el desempeño conductual de las ratas al ejecutar pruebas de navegación en un laberinto en T modificado

Con el objeto de evaluar si la enucleación afectaba el aprendizaje y el desempeño de las ratas enucleadas con respecto a las control, se registró la latencia de resolución de la prueba de navegación espacial reforzada en ambos grupos de ratas. Como se puede observar en la figura 5, la máxima eficiencia en la resolución de la prueba fue alcanzada hacia el quinto ensayo en los dos grupos experimentales, mostrando una mejoría en la ejecución de la prueba similar entre el primer y el quinto ensayos, lo cual sugiere que la enucleación no altera la adquisición, ni el aprendizaje de esta tarea. El hecho de que no existan diferencias significativas entre los grupos de animales al comparar las latencias de resolución de la prueba a partir del quinto ensayo y hasta el quinceavo, sugiere que la enucleación tampoco altera la consolidación de la memoria.

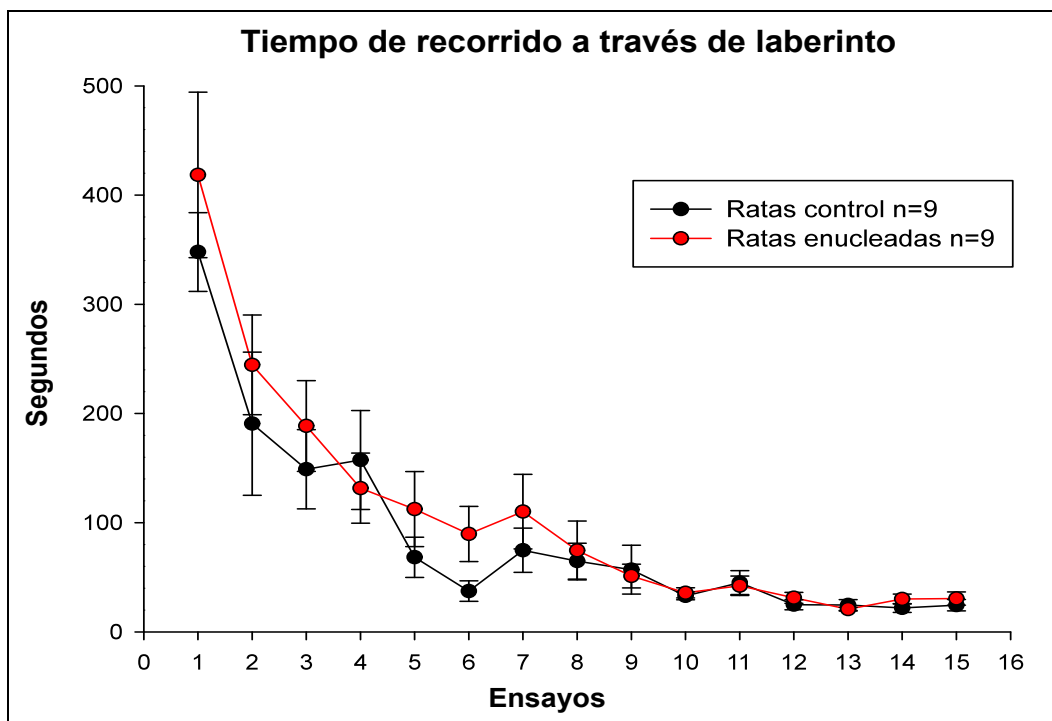


Figura 5. Gráfico que ilustra la curva de aprendizaje y el desempeño monitoreado a través de la latencia de recorrido de ratas controles y enucleadas sometidas a una tarea de navegación reforzada en un laberinto en T modificado. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos (Mann-Whitney test:  $p > 0.05$  para cada punto).

## **La enucleación modifica discretamente la frecuencia de la actividad neuronal espontánea en S1, pero significativamente su organización temporal**

Los estudios conductuales muestran que las ratas control y enucleadas se desempeñan de manera similar en las tareas de navegación a través del laberinto. Aunque esta situación pudiese sorprender a algunos debido a que la resolución de esta tarea es altamente dependiente de la integración de los estímulos somatosensoriales (Kimchi y Terkel 2004; Stanley, *et al.*, 1971) y a la sugerencia de que la expansión de S1 se acompaña de una mejora en las habilidades táctiles (Toldi *et al.*, 1996; Rauschecker *et al.*, 1992), la falta de la vista bien pudiese conducir a incrementos en la latencia de recorrido por falta de claves de navegación. Así, con la finalidad de evaluar si existen diferencias en la frecuencia y en la organización temporal de la actividad espontánea en S1 que pudiera asociarse a la falta de diferencias en el desempeño conductual entre ambos grupos de ratas, se llevó a cabo registros cortico-gráficos multi-unitarios en ratas controles y enucleadas sujetas o no (grupos de referencia) a la prueba de navegación reforzada.

Si bien la frecuencia de la actividad neuronal espontánea incrementó discretamente en las ratas enucleadas al ser comparadas con aquellas control en una y otra de las condiciones (Cuadro 2), las diferencias fueron más obvias en lo referente a la organización espacio temporal de la actividad. En verdad, las oscilaciones de la actividad neuronal espontánea fueron más frecuentes y amplias en S1 de las ratas enucleadas tanto en los registros obtenidos bajo condiciones de referencia como en aquellos obtenidos consecutivamente a la ejecución de la tarea de navegación, figura 6C y 6D respectivamente. Adicionalmente, en ambos grupos de animales se notó un ligero incremento en la frecuencia de la actividad espontánea, en el número de oscilaciones y en la coherencia de la actividad neuronal después de ejecutada la tarea, lo que sugiere una dependencia de estado (Cuadro 2, figura 6B y 6D).

Grupo	Actividad espontánea/minuto	Actividad espontánea/segundo
Ratas control	60-170 espigas	~1-2.8 espigas
Ratas enucleadas	100-190 espigas	~1.6-3.1 espigas
Ratas control en laberinto	100-200 espigas	~1.7-3.3 espigas
Ratas enucleadas en laberinto	120-240 espigas	~2-4 espigas

Cuadro 2. Frecuencia de actividad espontánea en S1.

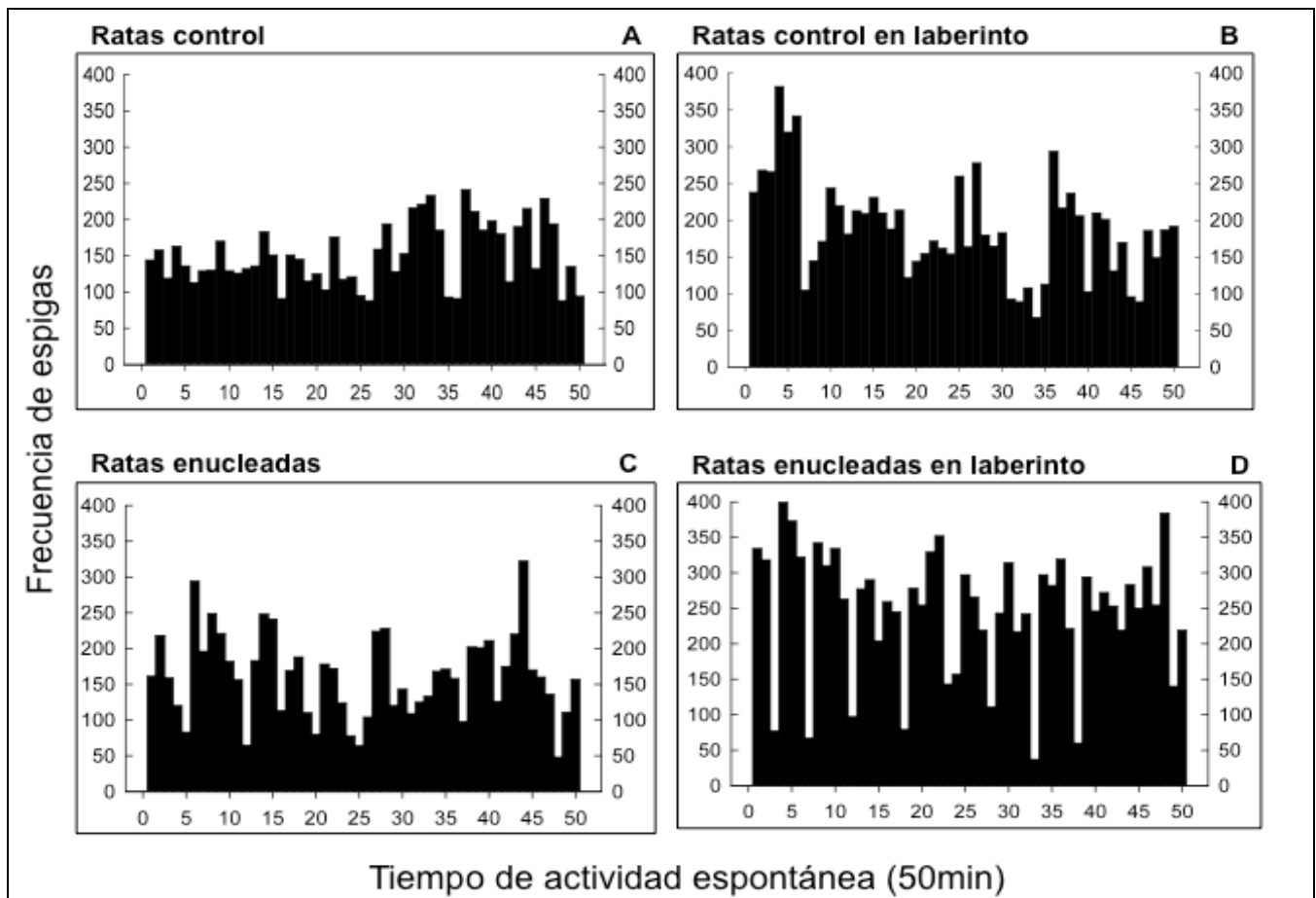


Figura 6. Histogramas representativos de frecuencia de la actividad espontánea de neuronas individuales en el subcampo posteromedial de barriles (PMBSF) correspondientes a cada grupo de estudio. Se observan diferencias en el número de espigas y la distribución temporal entre los periodos de alta y baja frecuencia de actividad espontánea entre los grupos de estudio (A vs C) y (B vs D).



## Frecuencia media de actividad espontánea en PMBSF

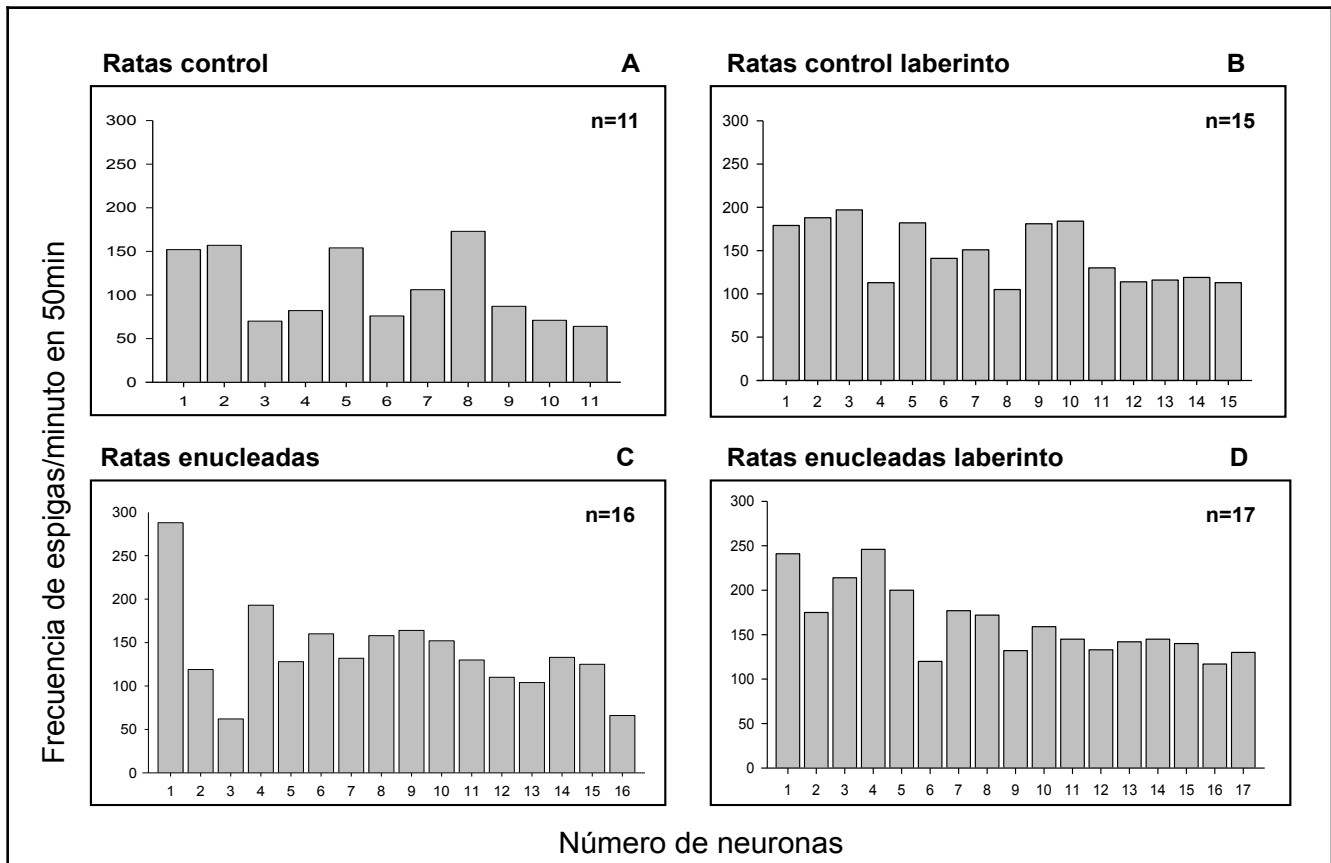


Figura 2. Histogramas de frecuencia media registrada (espigas/min) por un periodo de 50 minutos de actividad espontánea neuronal en el subcampo posteromedial de barriles (PMBSF) en ratas sin laberinto (A y C) y ratas con laberinto (B y D).

### Cambio porcentual de la frecuencia de actividad espontánea en PMBSF

Hay un aumento de actividad espontánea neuronal de ratas enucleadas en laberinto del 25% en comparación con la actividad neuronal espontánea de ratas enucleadas, mientras que en ratas enucleadas comparadas con ratas control en laberinto mostraron un aumento de 11% en la actividad neuronal espontánea (figura 8).

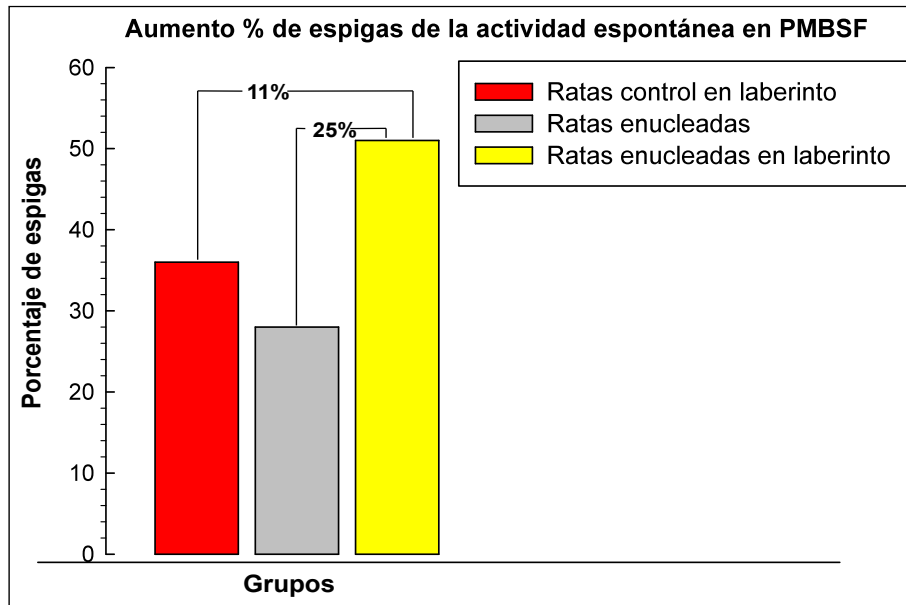


Figura 8. Histograma de aumento porcentual de la actividad espontánea en PMBSF en las diferentes condiciones de las ratas experimentales.

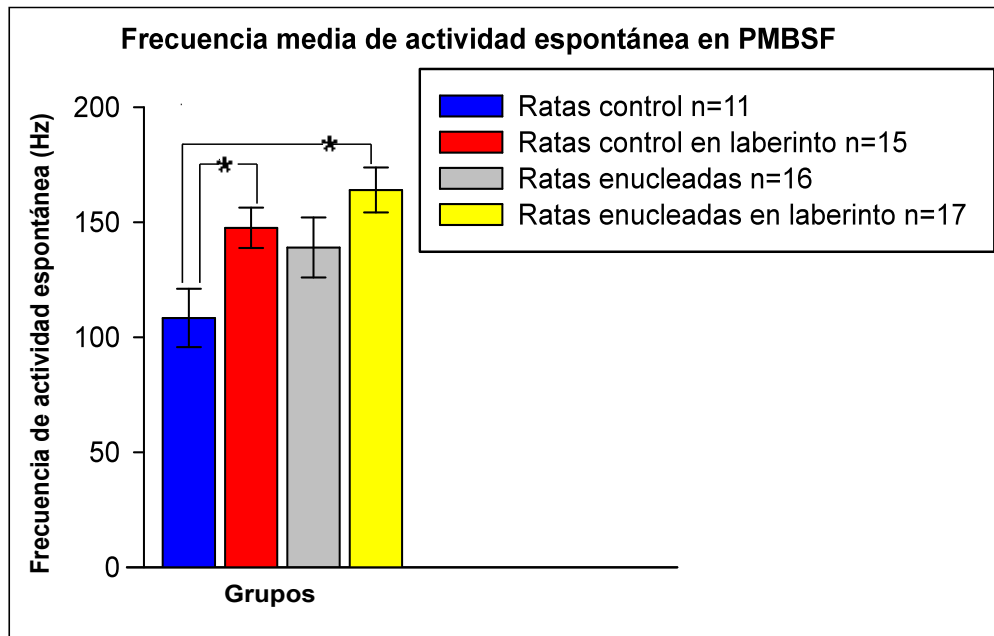


Figura 3. Promedio y el error estándar de la frecuencia de la actividad espontánea en PMBSF. La prueba *t* de Student mostró que hay diferencias significativas  $*p < 0.05$  entre ratas control en laberinto, ratas enucleadas en laberinto vs ratas control. No hubo diferencias significativas entre ratas control y ratas enucleadas, ni entre ratas control en laberinto y ratas enucleadas en laberinto.

## DISCUSIÓN

La ceguera promueve la expansión de S1 (Bronchiti *et al.*, 1992; Rauschecker *et al.*, 1992; Toldi, Rojik y Fehér.,1994). Esta expansión parece conducir a cambios de las habilidades somestésicas en individuos invidentes (Toldi *et al.*, 1996; Hamilton y Pascual-Leone, 1998; Bavelier y Neville, 2002; Newton *et al.*, 2002; Sadato *et al.*, 1996; Noppeney, 2007). Aunque modificaciones en la densidad y/o en los umbrales de respuesta de la innervación sensorial somática a nivel periférico podría explicar algunos de estos cambios (Toscano-Márquez *et al.*, 2008), el procesamiento de la información somatosensorial también involucra la interacción de la actividad neuronal aferente con aquella espontánea desplegada por las redes neuronales (Diamond *et al.*, 1993; Sachdev *et al.*, 2000; Petersen *et al.*, 2003; McCormick *et al.*, 2003; Fiser *et al.*, 2004; Quairiaux *et al.*, 2007; Fox y Raichle, 2007; Ringach, 2009; Berkes *et al.*, 2011). Esta circunstancia abre la posibilidad de que los cambios en las habilidades táctiles reportadas en individuos invidentes resulten también de modificaciones en las operaciones neuronales a nivel central. Una manera de empezar a estudiar esta posibilidad es la de indagar si existen cambios de la actividad espontánea cortical en sujetos invidentes, y de ser así, establecer si éstos muestran una dependencia de estado, es decir si se asocian con cambios en la expresión de procesos cognitivos dados. Es por ello que en el presente trabajo evaluamos la actividad espontánea en S1 en ratas adultas control y cegadas al nacimiento mantenidas en condiciones estándar de bioterio o sometidas a ensayos de navegación espacial reforzada.

Los estudios revelaron que las ratas enucleadas poseen una frecuencia discretamente elevada de la actividad espontánea en S1 al ser comparadas con sus contrapartes control, bajo condiciones de referencia o de manera subsiguiente a la ejecución de la prueba de navegación espacial. Además, las ratas enucleadas también mostraron una frecuencia y coherencia mayor de las oscilaciones de la actividad neuronal espontánea en S1 bajo las condiciones conductuales evaluadas. Es menester destacar que tanto los cambios en la frecuencia como en la organización espacial de la actividad espontánea observados tanto en las ratas control como en las enucleadas mostraron dependencia de estado, pues éstos se acentuaron después de la ejecución de las tareas de navegación espacial reforzada. De tal modo que nuestros resultados apoyan la noción de que las modificaciones de las habilidades táctiles documentadas en sujetos invidentes

podrían asociarse a cambios en las propiedades operativas de los niveles centrales (al menos a nivel cortical) del procesamiento e integración de la información somestésica. Esta relación podría explicar el porque la ejecución de la tarea de navegación espacial reforzada no muestra déficits como resultado de la enucleación neonatal.

Estudios previos han sugerido que las habilidades somestésicas mejoran en los individuos invidentes (Toldi, Farfas y Volgyi., 1994; Théoret *et al*, 2004; Sadato *et al.*, 1996; Cohen *et al.*, 1997; Hamilton y Pascual-Leone, 1998; Bubic, *et al.*, 2010; aunque ver Fetter-Pruneda *et al.*, 2013). Dicha mejora se ha relacionado, al menos hipotéticamente, con la expansión de S1 y a la transferencia de funciones somestésicas a la corteza “visual”. Sabemos que la actividad espontánea neuronal en la corteza “visual” de individuos invidentes se encuentra significativamente elevada (Izraeli *et al.*, 2002; Liu *et al.*, 2007), por lo que este cambio también podría estar relacionado con las mejoras psicofísicas de habilidades somestésicas en ellos. Nuestros resultados, sin embargo, contravienen esta idea. A pesar de que la frecuencia de la actividad espontánea neuronal en S1 fue más alta en las ratas enucleadas que en sus contrapartes control al ser comparadas bajo las condiciones de referencia o después de ejecutadas las tareas de navegación espacial reforzada, dicha elevación fue marginal. La diferencia entre las observaciones comentadas podría reflejar modificaciones de la densidad de conectividad en ambas cortezas como resultado de la reorganización cortical (Toldi, Rojik, y Fehér., 1994; Toldi *et al.*, 1996; Sorensen *et al.*, 2003; Bavelier y Neville, 2002; Noppeney, 2007; Karlen *et al.*, 2006; Kahn y Krubitzer, 2002) y/o necesidades adicionales relacionadas con la ejecución de operación bimodales en la corteza “visual” de los individuos cegados (Hamilton y Pascual-Leone, 1998; Kupers *et al.*, 2011). Estudios ulteriores deberán abordar los detalles de ambas propuestas.

Si bien el origen de los cambios observados en la frecuencia y organización temporal de la actividad espontánea en la S1 de las ratas enucleadas no se conoce, es probable que ellas en parte reflejen modificaciones del balance excitación-inhibición durante el desarrollo, particularmente un decremento del tono GABAérgico. En apoyo a ello, está la evidencia que muestra cómo los cambios observados en la actividad espontánea se presentan en las ratas enucleadas incluso antes de ser expuestas a las pruebas de navegación espacial reforzadas. También estudios de neuroquímica llevados a cabo por Martínez-Méndez (2008), documentaron que la relación de la concentración de aminoácidos excitatorios e inhibitorios en S1 es baja en los primeros días de

vida, pero esta tiende a subir (decrece significativamente la disponibilidad de GABA) con el avance de la edad en las ratas enucleadas, a diferencia de las control que mantienen una relación más equilibrada desde el nacimiento hasta la vida adulta. Finalmente, algunos autores reportan descensos en el número células GABAérgicas en la corteza auditiva de hamsters enucleados al nacimiento (Pallas, 2001; Kupers *et al.*, 2011; Desgent y Ptito, 2012) y cambios en la organización de las vías recíprocas cortico-talámicas que regulan los circuitos locales inhibitorios en hurones y hámster enucleados (Desgent y Ptito, 2012).

¿Cuál sería, pues, la ventaja de incrementar marginalmente la frecuencia de la actividad espontánea y reorganizar la distribución temporal de S1 en las ratas cegadas al nacimiento? La S1 es susceptible de experimentar fenómenos de modulación de la facilitación sináptica de manera dependiente de la experiencia sensorial (Rema *et al.*, 2006; Abraham y Bear, 1996; Ghazanfar y Nicolelis, 1997; Feldman y Brecht, 2005; Crochet *et al.*, 2006; Derdikman *et al.*, 2006). Se cree que dicha condición podría modificar los umbrales de respuesta y discriminación del sistema, así como sus capacidades de integración de la información (Shimegi *et al.*, 1999, Shimegi *et al.*, 2000). En este contexto, los incrementos en la frecuencia y organización temporal de la actividad espontánea en S1 asociados a la disminución del tono GABAérgico, incluso siendo discretos, podrían modificar las propiedades de filtraje, procesamiento e integración de la información somatosensorial en las ratas cegadas en su medio. Específicamente, la sincronía y frecuencia de los fenómenos oscilatorios de la actividad espontánea son profundamente influenciadas por el tono GABAérgico, además, de que un decremento de éste incrementa la frecuencia de los ciclos oscilatorios y aumenta la frecuencia de disparo neuronal (Destexhe, 1999; Corner *et al.*, 2006; Caillard, 2011). Así el incremento de las oscilaciones y de la frecuencia de la actividad neuronal espontánea de S1 en las ratas adultas enucleadas al nacimiento evitaría, al incrementar el filtrado, el sobre-flujo de la información neuronal somático-sensorial asociado con los estímulos en las redes neuronales de S1 (McCormick *et al.*, 2003; Destexhe A, 2011). En apoyo a esta posibilidad se encuentra el hecho de que tanto en ratas control como enucleadas, la actividad espontánea neuronal en S1 incrementó su frecuencia y sincronía consecutiva a la ejecución, y posiblemente al aprendizaje y memorización de la tarea de navegación espacial reforzada. Además, debido a que se han documentado fenómenos de facilitación en la vía motora que controlan el movimiento de las vibras faciales (Toscano-Márquez *et al.*, 2008) e incrementos en

la sensibilidad de las mismas (Toldi, Farfas, y Volgyi., 1994), la posibilidad de sobre-flujo de información somato-sensorial en ratas adultas enucleadas al nacimiento, no es lejana. Es claro que la confirmación de estas ideas requiere la ejecución de experimentos subsecuentes.

En conclusión, nuestro estudio revela que la enucleación neonatal conduce a incrementos discretos de la actividad neuronal espontánea en S1, así como a una reorganización temporal de sus oscilaciones. Dichos cambios parecen susceptibles a ser modificados por procesos cognitivos, situación que sugiere pudiesen jugar un papel central en las diferencias de las habilidades senso-perceptuales reportadas entre individuos con visión intacta y aquellos con pérdida de la misma.

## **CONCLUSIONES**

La enucleación genera un aumento discreto en la frecuencias de actividad espontánea, y una reorganización en la distribución temporal (patrones de actividad) de las oscilaciones, debido, probablemente a modificaciones del balance excitación-inhibición durante el desarrollo, particularmente a un decremento del tono GABAérgico.

La actividad espontánea tanto de las ratas control como en las enucleadas mostró dependencia de estado, acentuando la frecuencia y la organización temporal de esta actividad posiblemente como el reflejo de la interacción e integración entre los procesos de facilitación sináptica generados por experiencia sensorial y la actividad espontánea en S1, cambiando las propiedades operativas en el procesamiento e integración de la información somestésica.

El desempeño conductual de ratas cegadas en la tarea de navegación espacial parece estar relacionado a cambios en las propiedades operativas en S1, expresadas en la organización temporal de la actividad espontánea modificando la adquisición, integración y procesamiento de información somestésico, involucrando fenómenos de facilitación en la vía motora e incremento en la sensibilidad de las vibrisas faciales.

## **PERSPECTIVAS**

Debido a la interrelación entre los procesos de desarrollo y la actividad espontánea en la estructura de las redes neuronales corticales, estudios de los cambios en la expresión de la actividad espontánea relacionados a modificaciones en el balance de excitación e inhibición sobre las corrientes de calcio; cambios en los intervalos inter-espigas (potenciales de acción); y la presencia de actividad espontánea en ráfagas relacionadas a privaciones sensoriales en animales en desarrollo en varios niveles del sistema sensorial, nos ayudarían a entender e integrar los mecanismos del procesamiento sensorial en la expresión de la conducta.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abraham WC, Bear MF (1996). Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci.*19(4):126-30.
- Amit DJ, Brunel N (1997). Model of global spontaneous activity and local structured activity during delay periods in the cerebral cortex. *Cereb Cortex.* 7(3):237-52.
- Bavelier D, Neville HJ (2002). Cross-modal plasticity: where and how?. *Nat Rev Neurosci.* 3(6):443-52.
- Benali A, Weiler E, Benali Y, Dinse HR, Eysel UT (2008). Excitation and inhibition jointly regulate cortical reorganization in adult rats. *J Neurosci.* 28(47):12284-93.
- Berkes P, Orbán G, Lengyel M, Fiser J (2011). Spontaneous cortical activity reveals hallmarks of an optimal internal model of the environment. *Science.*331(6013):83-7.
- Bronchti G, Schönenberger N, Welker E, Van der Loos H. (1992). Barreldfield expansion after neonatal eye removal in mice. *Neuroreport.* 3(6):489-92.
- Bubic A, Striem-Amit E, and Amedi A (2010). Large-Scale Brain Plasticity Following Blindness and the Use of Sensory Substitution Devices (Ed. M.J. Naumer, J. Kaiser). *Multisensory Object Perception in the Primate Brain*, 351 Springer Science.
- Caillard O (2011). Pre & postsynaptic tuning of action potential timing by spontaneous GABAergic activity. *PLoS One.* 6(7):e22322.
- Chapin JK, Lin CS (1984). Mapping the body representation in the SI cortex of anesthetized and awake rats. *J Comp Neurol.*229(2):199-213.
- Cohen LG, Celnik P, Pascual-Leone A, Corwell B, Falz L, Dambrosia J (1997). Functional relevance of cross-modal plasticity in the blind humans. *Nature Rev.* 389: 180–3.
- Corlew R, Bosma MM, Moody WJ (2004). Spontaneous, synchronous electrical activity in neonatal mouse cortical neurons. *J Physiol.* 560(Pt 2):377-90.
- Corner MA, Baker RE, van Pelt J (2006). Homeostatically regulated spontaneous neuronal discharges protect developing cerebral cortex networks from becoming hyperactive following prolonged blockade of excitatory synaptic receptors. *Brain Res.*1106(1):40-5.
- Crochet S, Fuentealba P, Cissé Y, Timofeev I, Steriade M (2006). Synaptic plasticity in local cortical network in vivo and its modulation by the level of neuronal activity. *Cereb Cortex.*16(5):618-31.



- Crochet S, Petersen CC (2009). Cortical dynamics by layers. *Neuron*. 64(3):298-300.
- de Celis AB, Andrew SL, John PD, Kalok CL, Steven CR & Gerald T.F (2008). "Sensory inputs from whisking movements modify cortical whisker maps visualized with functional magnetic resonance imaging". *Cereb Cortex*. 18(6):1314-1325.
- Derdikman D, Yu C, Haidarliu S, Bagdasarian K, Arieli A, Ahissar E (2006). Layer-specific touch-dependent facilitation and depression in the somatosensory cortex during active whisking. *J Neurosci*. 26(37):9538-47.
- Desgent S and Ptito M. (2012). Cortical GABAergic interneurons in cross-modal plasticity following early blindness. *Neural Plast*.
- Destexhe A (1999). Can GABA<sub>A</sub> conductances explain the fast oscillation frequency of absence seizures in rodents?. *Eur J Neurosci*. 11(6):2175-81
- Destexhe A (2011). Intracellular and computational evidence for a dominant role of internal network activity in cortical computations. *Curr Opin Neurobiol*. 21(5):717-25.
- Diamond ME, Armstrong-James M, Ebner FF (1993). Experience-dependent plasticity in adult rat barrel cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 90(5):2082-6.
- Dinse HR and Boehmer G (2002). *Cortical Areas: Unity and Diversity. Plastic-Adaptive Properties of Cortical Areas*. CRC Press.
- Erchova IA, Diamond ME (2004). Rapid fluctuations in rat barrel cortex plasticity. *J Neurosci*. 24(26):5931-41.
- Feldman DE, Brecht M. (2005). Map plasticity in somatosensory cortex. *Science*. 310(5749):810-15.
- Fetter-Pruneda I, Geovannini-Acuña H, Santiago C, Ibarrarán-Viniegra AS, Martínez-Martínez E, Sandoval-Velasco M, Uribe-Figueroa L, Padilla-Cortés P, Mercado-Célis G, Gutiérrez-Ospina G (2013). Shifts in Developmental Timing, and Not Increase Levels of Experience-Dependent Neural Activity, Promote Barrel Expansion in the Primary Somatosensory Cortex of Rats ENUcleated at Birth. *PLoS ONE* 8(1): e54940. doi:10.1371/journal.pone.0054940.
- Fiser J, Chiu C, Weliky M (2004). Small modulation of ongoing cortical dynamics by sensory input during natural vision. *Nature*. 431(7008):573-8.
- Foeller E, Feldman DE. (2004). Synaptic basis for developmental plasticity in somatosensory cortex. *Curr Opin Neurobiol*. 14(1):89-95.
- Fox K (2009). Experience-dependent plasticity mechanisms for neural rehabilitation in somatosensory cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 364(1515):369-81.

- Fox MD, Raichle ME (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci.* (9):700-11.
- Ghazanfar AA, Nicolelis MA (1997). Nonlinear processing of tactile information in the thalamocortical loop. *J Neurophysiol.* 78(1):506-10.
- Giaume C, Maravall M, Welker E, Bonvento G (2009). The barrel cortex as a model to study dynamic neuroglial interaction. *Neuroscientist*;15(4):351-66.
- Guic E, Carrasco X, Rodríguez E, Robles I, Merzenich MM (2008). Plasticity in primary somatosensory cortex resulting from environmentally enriched stimulation and sensory discrimination training. *Biol Res.* 41(4):425-37.
- Hamilton RH, Pascual-Leone A (1998). Cortical plasticity associated with Braille learning. *Trends Cogn Sci.* 1;2(5):168-74.
- Holmaat, A and Svoboda, K. (2009) Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nat.Rev. Neurosci.*10:647-58.
- Izraeli R, Koay G, Lamish M, Heicklen-Klein AJ, Heffner HE, Heffner RS, Wollberg Z (2002). Cross-modal neuroplasticity in neonatally enucleated hamsters: structure, electrophysiology and behaviour. *Eur J Neurosci.* 15(4):693-712.
- Jitsuki S, Takemoto K, Kawasaki T, Tada H, Takahashi A, Becamel C, Sano A, Yuzaki M, Zukin RS, Ziff EB, Kessels HW, Takahashi T (2011). Serotonin mediates cross-modal reorganization of cortical circuits. *Neuron.* 24;69(4):780-92.
- Kahn DM, Krubitzer L (2002). Massive cross-modal cortical plasticity and the emergence of a new cortical area in developmentally blind mammals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 20;99(17):11429-34.
- Karlen SJ, Kahn DM, Krubitzer L (2006). Early blindness results in abnormal corticocortical and thalamocortical connections. *Neuroscience.* 27;142(3):843-58.
- Killackey HP, Rhoades RW, Bennett-Clarke CA (1995). The formation of a cortical somatotopic map. *Trends Neurosci.* 18(9):402-7.
- Kimchi Tali and Terkel Joseph (2004). Comparison of the role of somatosensory stimuli in maze learning in a blind subterranean rodent and a sighted surface-dwelling rodent. *Beha Brain Res.*153: 389-395.
- Klostermann O, Wahle P (1999). Patterns of spontaneous activity and morphology of interneuron types in organotypic cortex and thalamus-cortex cultures. *Neuroscience.*92(4):1243-59.
- Kupers R, Pietrini P, Ricciardi E, Ptito M (2011). The nature of consciousness in the visually deprived brain. *Front Psychol*;2:19.

- Le Bon-Jego M, Yuste R (2007). Persistently active, pacemaker-like neurons in neocortex. *Front Neurosci.*1(1):123-9.
- Lebedev MA, Mirabella G, Erchova I, Diamond ME (2000). Experience-dependent plasticity of rat barrel cortex: redistribution of activity across barrel-columns. *Cereb Cortex.* 10(1):23-31.
- Lewis LB, Saenz M, Fine I (2010). Mechanisms of Cross-Modal Plasticity in Early-Blind Subjects. *J Neurophysiol.* 104 no 6. 2995-3008.
- Li L, Rema V, Ebner FF (2005). Chronic suppression of activity in barrel field cortex downregulates sensory responses in contralateral barrel field cortex. *J Neurophysiol.*94(5):3342-56.
- Liu Y, Yu C, Liang M, Li J, Tian L, Zhou Y, Qin W, Li K, Jiang T (2007). Whole brain functional connectivity in the early blind. *Brain.* 130(Pt 8):2085-96.
- Lübke J, Egger V, Sakmann B, Feldmeyer D (2000). Columnar organization of dendrites and axons of single and synaptically coupled excitatory spiny neurons in layer 4 of the rat barrel cortex. *J Neurosci.* 20(14):5300-11.
- Lübke J, Feldmeyer D (2007). Excitatory signal flow and connectivity in a cortical column: focus on barrel cortex. *Brain Struct Funct.* 212(1):3-17.
- Mao BQ, Hamzei-Sichani F, Aronov D, Froemke RC, Yuste (2001). Dynamics of spontaneous activity in neocortical slices. *R. Neuron.* 32(5):883-98.
- Martínez-Méndez Raquel. Determinación de aminoácidos neurotransmisores en la corteza somatosensorial de ratas enucleadas al nacimiento. Licenciatura en Investigación Biomédica Básica, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Año de Recepción: 2008
- McCormick DA (1999). Spontaneous activity: signal or noise?. *Science.* 285(5427):541-3.
- McCormick DA, Shu Y, Hasenstaub A, Sanchez-Vives M, Badoual M, Bal T. (2003). Persistent cortical activity: mechanisms of generation and effects on neuronal excitability *Cereb Cortex.*;13(11):1219-31.
- Merabet LB, Pascual-Leone A (2010). Neural reorganization following sensory loss: the opportunity of change. *Nat Rev Neurosci.* 11(1):44-52.
- Moody WJ, Bosma MM (2005). Ion channel development, spontaneous activity, and activity-dependent development in nerve and muscle cells. *Physiol Rev.*85(3):883-941.
- Newton JR, Sikes RW, Skavenski AA (2002). Cross-modal plasticity after monocular enucleation of the adult rabbit. *Exp Brain Res.* 144(4):423-9.

- Rema V, Armstrong-James M, Jenkinson N, Ebner FF (2006). Short exposure to an enriched environment accelerates plasticity in the barrel cortex of adult rats. *Neuroscience*. 140(2):659-72.
- Renier LA, Anurova I, De Volder AG, Carlson S, VanMeter J, Rauschecker JP (2010). Preserved functional specialization for spatial processing in the middle occipital gyrus of the early blind. *Neuron*. 68(1):138-48.
- Riddle Dr, Gutierrez G, Zheng D, White LE, Richards A, Purves D (1993). Differential metabolic and electrical activity in the somatic sensory cortex of juvenile and adult rats. *J Neurosci*;13(10):4193-213.
- Ringach DL (2009). Spontaneous and driven cortical activity: implications for computation. *Curr Opin Neurobiol*.19(4):439-44.
- Sachdev RN, Sellien H, Ebner FF (2000). Direct inhibition evoked by whisker stimulation in somatic sensory (SI) barrel field cortex of the awake rat. *J Neurophysiol*.84(3):1497-504.
- Sadato N, Okada T, Honda M, Yonekura Y. *Neuroimage* (2002). Critical period for cross-modal plasticity in blind humans: a functional MRI study.16(2):389-400.
- Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, Ibañez V, Deiber MP, Dold G, Hallett M (1996). Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature*.380(6574).
- Schubert D, Kötter R, Staiger JF (2007). Mapping functional connectivity in barrel-related columns reveals layer- and cell type-specific microcircuits. *Brain Struct Funct*. 212(2):107-19.
- Shimegi S, Akasaki T, Ichikawa T, Sato H (2000). Physiological and anatomical organization of multiwhisker response interactions in the barrel cortex of rats. *J Neurosci*. 20(16):6241-8.
- Shimegi S, Ichikawa T, Akasaki T, Sato H (1999). Temporal characteristics of response integration evoked by multiple whisker stimulations in the barrel cortex of rats. *J Neurosci*. 19(22):10164-75.
- Shulz DE, Jacob V (2010). Spike-timing-dependent plasticity in the intact brain: counteracting spurious spike coincidences. *Front Synaptic Neurosci*. 2:137.
- Sorensen SA, Jones TA, Olavarria JF. (2003). Neonatal enucleation reduces the proportion of callosal boutons forming multiple synaptic contacts in rat striate cortex. *Neurosci Lett*. 6;351(1):17-20.
- Spitzer NC (2006). Electrical activity in early neuronal development. *Nature*. 444(7120):707-12.

- Stanley F., Marshak RA., Michael C., Scheff S., Trace R, and Niemand D. (1971). Effects of successive and simultaneous lesions of somatosensory cortex on tactile discrimination in the rat. *Journal of comparative and physiological psychology*, 77(2), 221.
- Steriade M (2001). Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *J Neurophysiol*. 86(1):1-39.
- Sun JJ, Luhmann HJ (2007). Spatio-temporal dynamics of oscillatory network activity in the neonatal mouse cerebral cortex. *Eur J Neurosci*.
- Sun QQ, Huguenard JR, Prince DA (2006). Barrel cortex microcircuits: thalamocortical feedforward inhibition in spiny stellate cells is mediated by a small number of fast-spiking interneurons. *J Neurosci*. 26(4):1219-30.
- Takagaki K, Zhang C, Wu JY, Lippert MT (2008). Crossmodal propagation of sensory-evoked and spontaneous activity in the rat neocortex. *Neurosci Lett*. 431(3):191-6.
- Théoret H, Merabet L, Pascual-Leone A (2004). Behavioral and neuroplastic changes in the blind: evidence for functionally relevant cross-modal interactions. *J. Physiology*: 221-233.
- Toldi J, Farkas T, Völgyi B (1994). Neonatal enucleation induces cross-modal changes in the barrel cortex of rat. A behavioural and electrophysiological study. *Neurosci Lett*. 167(1-2):1-4.
- Toldi J, Fehér O, Wolff JR (1996). Neuronal plasticity induced by neonatal monocular (and binocular) enucleation. *Prog Neurobiol*. 48(3):191-218.
- Toldi J, Rojik I, Fehér O. (1994). Neonatal monocular enucleation-induced cross-modal effects observed in the cortex of adult rat. *Neuroscience*. 62(1):105-14
- Toscano-Márquez B, Martínez-Martínez E, Manjarrez E, Martínez L, Mendoza-Torreblanca J, Gutiérrez-Ospina (2008). Late onset muscle plasticity in the whisker pad of enucleated rats. *G.Proc Natl Acad Sci U S A*.105(41):15973-8.
- Tsodyks M, Kenet T, Grinvald A, Arieli A (1999). Linking spontaneous activity of single cortical neurons and the underlying functional architecture. *Science*.286(5446):1943-6.
- Woolsey TA, Van der Loos H (1970). The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. *Brain Research* 17:205-242.
- Yuste R, Nelson DA, Rubin WW, Katz LC (1995). Neuronal domains in developing neocortex: mechanisms of coactivation. *Neuron*.14(1):7-17.
- Zheng D, Purves D (1995). Effects of increased neural activity on brain growth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 92(6):1802-6.