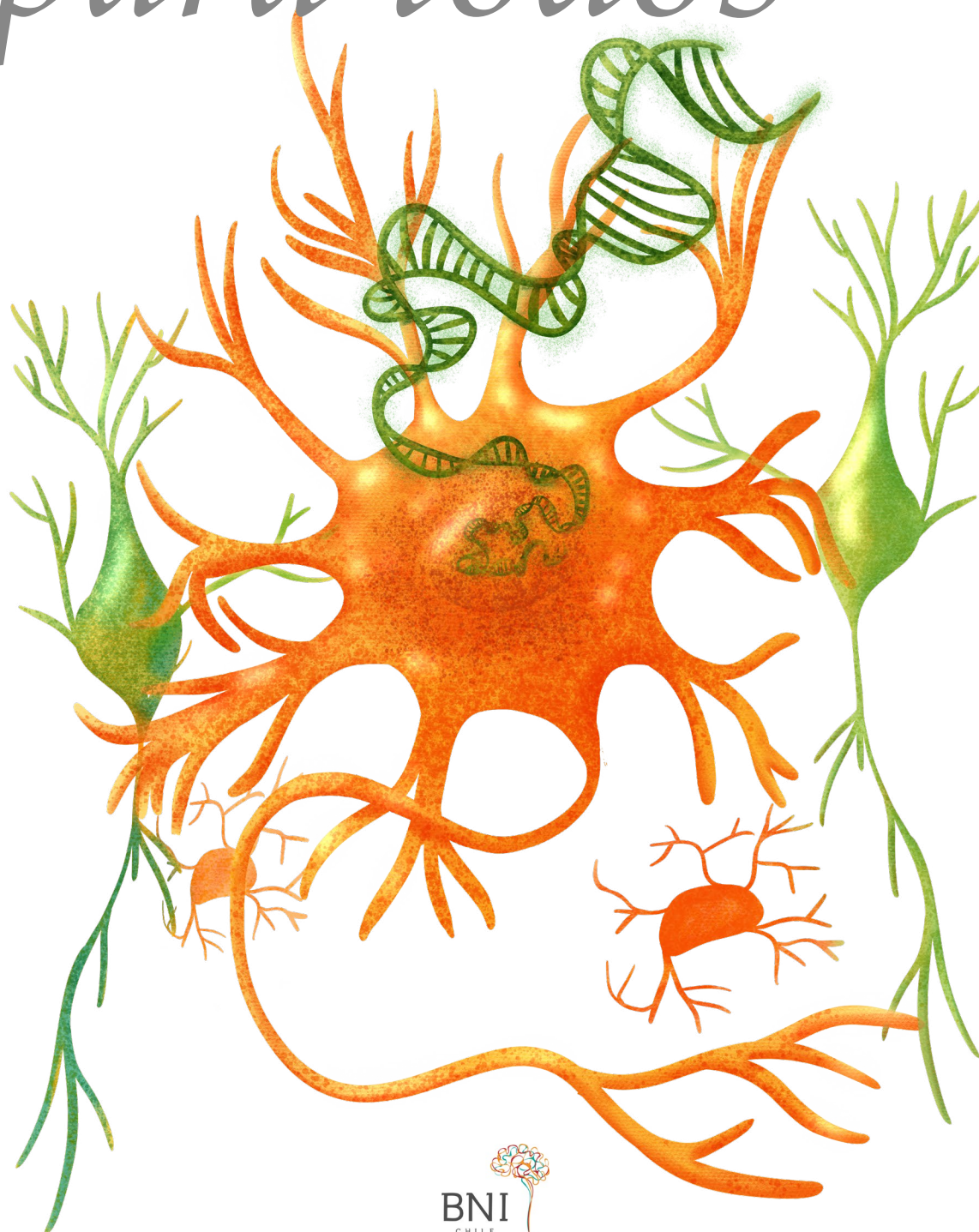




pappers

para todos



Papers para todos

Primera edición, Noviembre, 2021

Instituto de Neurociencia Biomédica (BNI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Independencia 1027, Santiago, Chile

Dirección editorial y corrección de textos: Felipe G. Serrano
Diagramación, ilustraciones y diseño de portada: Felipe G. Serrano

Agradecimientos

Esta revista fue financiada por la Iniciativa Científica Milenio a través de su concurso Proyección al Medio Externo 2020, adjudicado al Instituto de Neurociencia Biomédica (ICN09_015).

Impresión: Emotions SpA



Este material puede ser distribuido, copiado y exhibido por terceros si se muestra en los créditos y solo para fines educativos y de divulgación científica. No se puede obtener ningún beneficio comercial y las obras derivadas tienen que estar bajo los mismos términos de licencia que el trabajo original.



papers *para todos*



Créditos

• Directora del proyecto

Gabriela Martínez Bravo

• Directora de contenidos

Gabriela Martínez Bravo

• Diagramación y Diseño de portada

Felipe Serrano

• Ilustración e Infografías

Felipe Serrano

Equipo del proyecto

• Directora

Gabriela Martínez Bravo

• Edición

María Fernanda Álvarez

Gabriela Martínez Bravo

Yildy Utreras Mendoza

• Revisión de Contenido

Jimena Sierralta

Carolina Cubillos

• Asesoras Pedagógicas

María Fernanda Álvarez

Kimberling Correa

Roxana Nahuelcura

Eliana Pino

Constanza Villavicencio

Claudia Salazar.

• Investigadores

Carlos Dankert

Christ Devia

Cristopher Farías

Silvia Gleitze

Hazel Lira

Pedro Lobos

Enrique Lorca

Pedro Maldonado

Gabriela Martínez Bravo

Ignacio Muñoz

Karla Padilla

Andrea Paula-lima

Iván Plaza

Joaquín Reyes

Katherine Sagredo

Ignacio Vega

• Producción y Gestión

Carolina Cubillos

• Audiolibro

Elizabeth Caballería

Manuel Ortíz

Natalia Saez

• Sonidista y músico

Manuel Rivadeneira

• Agradecimientos

Claudio Hetz

Roque Lillo

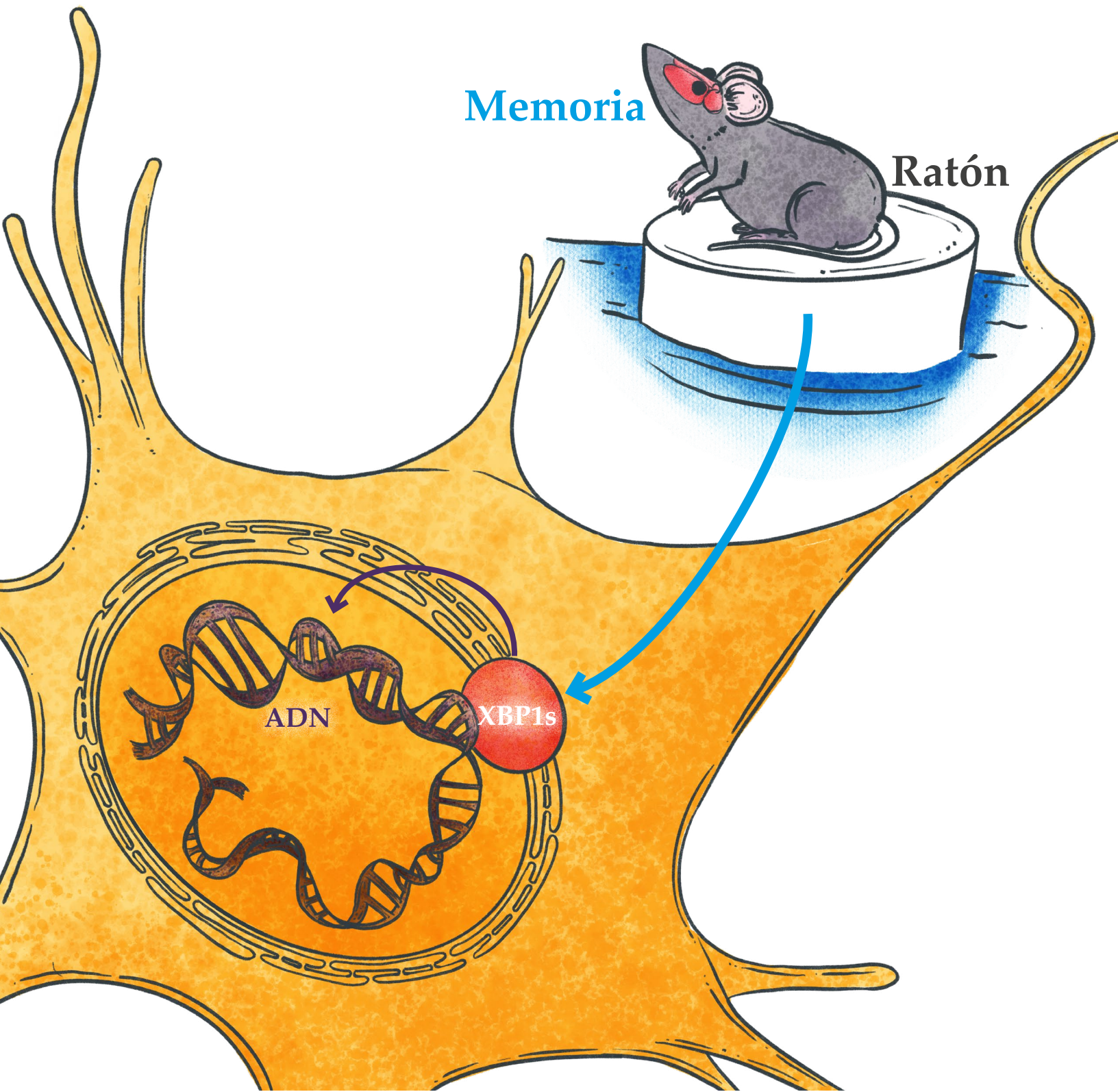
Evelyn Millar

Milangela Mogollón

Rodrigo Tapia Seaman

Ana Timmerman





Memoria

Ratón

ADN

XBP1s



¿PODEMOS MEJORAR NUESTRA MEMORIA?

El rol de XBP1 en la formación de la memoria

Adaptado por

Gabriela Martínez Bravo

Afiliación

Instituto de Neurociencia Biomédica, Facultad de Medicina, Departamento de Neurología y Neurocirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile

Autores

Gabriela Martínez^{a,b,c}, René L. Vidal^{a,c,d}, Pablo Mardones^{a,b,c}, Felipe G. Serrano^e, Alvaro O. Ardiles^f, Craig Wirth^g, Pamela Valdés^{a,b,c}, Peter Thielen^g, Bernard L. Schneider^h, Bredford Kerrⁱ, Jose Luis Valdés^{a,j}, Adrian G. Palacios^f, Nibaldo C. Inestrosa^e, Laurie H. Glimcher^{k} and Claudio Hetz^{a,b,c,g*}.*

Afiliación

^aBiomedical Neuroscience Institute, Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile,

^bProgram of Cellular and Molecular Biology, Institute of Biomedical Sciences, Center for Molecular Studies of the Cell, University of Chile, Santiago, Chile,

^cFONDAP Center for Geroscience, Brain Health and Metabolism, Santiago, Chile.

^dNeurounion Biomedical Foundation, Santiago, Chile.

^eCARE, Faculty of Biology, P. Catholic University of Chile, Santiago, Chile.

^fCentro Interdisciplinario de Neurociencia de Valparaíso, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

^gDepartment of Immunology and Infectious diseases, Harvard School of Public Health, Boston MA, USA.

^hBrain Mind Institute, École Polytechnique Fédérale de Lausanne, 1015 Lausanne, Switzerland.

ⁱCentro de Estudios Científicos, Valdivia, Chile.

^jPrograma Disciplinario de Fisiología y Biofísica, Center for the Neuroscience of Memory, Iniciativa Científica Milenio, I.C.B.M, Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile.

^kWeill Cornell Medical College, New York 10065, USA.

1. Introducción

¿Cómo recordamos? ¿Cómo almacenamos nuestras memorias? han sido las preguntas que se ha realizado la humanidad a lo largo de la historia. Desde finales del 1800, distintos científicos han aportado con sus investigaciones y experimentos para desentrañar estos misterios, sin embargo, aún quedan muchas preguntas sin responder. Hoy sabemos que la capacidad de recordar depende del funcionamiento de nuestro cerebro, y por lo tanto de nuestro sistema nervioso central (SNC), específicamente el hipocampo. Esto fue descubierto por accidente en los años cincuenta al tratar un paciente llamado H.M, quien a los 7 años tuvo un accidente en bicicleta lo que le generó un diagnóstico de epilepsia. Durante años sufrió fuertes ataques que le impidieron tener una vida normal. A la edad de 27 años fue sometido a una **lobotomía** con el fin de terminar con los fuertes ataques, extirpando una región del cerebro, en este caso el **hipocampo** y unas pequeñas zonas cercanas. Luego de esta cirugía disminuyeron considerablemente los ataques, sin embargo, notaron que no lograba aprender o recordar nada nuevo. El paciente H.M. es conocido en el área de la neurociencia, como un actor clave en el descubrimiento de diversos componentes de la memoria y el aprendizaje (1).

La memoria se define como el proceso por el cual la nueva información

es consolidada y almacenada en el cerebro. De acuerdo con su temporalidad puede ser clasificada como memoria a corto plazo y memoria a largo plazo (2-4). La memoria de corto plazo consiste en la retención de información por un periodo corto de tiempo, sin la creación de nuevas conexiones entre neuronas y no requiere la expresión de nuevas **proteínas**. La memoria de largo plazo ocurre cuando luego del aprendizaje se generan nuevas conexiones neuronales, permitiendo que la información pueda ser recordada por semanas, meses e incluso años y es dependiente de la síntesis de nuevas proteínas que promoverán la consolidación de la memoria (5-10).

En este trabajo nos enfocaremos en XBP1, una proteína que actúa como un **factor de transcripción** (11, 12), que fue descrita en la década de los noventa en las células del sistema inmune, específicamente en las células encargadas de sintetizar o producir anticuerpos. Estudios posteriores demostraron que también era una proteína importante para la función del hígado, del páncreas y de las glándulas salivales (13-16). Una característica en común que poseen las células que componen estos órganos es que son altamente secretoras, es decir que producen muchas proteínas que son liberadas al medio que las rodea para que puedan cumplir con sus funciones.

Cuando iniciamos esta investigación

Glosario

Lobotomía: es un tipo de cirugía que consiste en la extirpación quirúrgica de una o más regiones del cerebro realizada en los años cincuenta y sesenta, que luego fueron prohibidas y reemplazadas, principalmente por tratamientos farmacológicos.

Hipocampo: El hipocampo es un área ubicada en el interior del lóbulo temporal del cerebro, que tiene estrecha relación con diversas regiones de la corteza cerebral.



sabíamos que XBP1 estaba presente en el cerebro, pero no sabíamos cuál era su función ¿por qué estaba ahí? ¿por qué durante los años de evolución se había mantenido su expresión en ese tejido? ¿Qué rol cumplía XBP1 en el cerebro? Sabíamos que, si la presencia de XBP1 disminuye en el SNC, las personas tienen riesgo de desarrollar enfermedades como el trastorno bipolar o la enfermedad de Alzheimer (17, 18). Por otra parte, sabemos que durante la formación de la memoria en el SNC ocurren cambios en las células para cumplir con su función, específicamente las neuronas se caracterizan por conducir el impulso nervioso y comunicarse a través de las **sinapsis**, a través de la secreción de diversas proteínas (1).

Considerando todos estos antecedentes y la función de XBP1 en otros tejidos con alta capacidad secretora, en este trabajo se propuso evaluar por primera vez el posible rol de XBP1 en el SNC, específicamente en las células neuronales.

2. Métodos

Para esta investigación se realizaron experimentos con animales, estos deben ser previamente aprobados por el comité de bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, de esta forma confirmar que los experimentos o tratamientos cumplen con las normas éticas definidas internacionalmente.

Los experimentos fueron realizados

en ratones macho de entre 3 y 6 meses de edad que fueron mantenidos bajo ciclos de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad, con acceso libre a comida y agua.

¿Cómo evaluamos si un ratón puede aprender una tarea?

Para evaluar si es que los animales pueden recordar o aprender ciertas tareas, los científicos realizan diferentes experimentos que permiten identificar estos procesos. A continuación, detallamos los protocolos a los cuales sometimos a nuestros ratones.

Condicionamiento contextual al miedo (CCM): Esta tarea o paradigma conductual comprendió tres fases: habituación, entrenamiento y finalmente test o evaluación. La habituación se realiza el día 1 donde cada animal es colocado dentro de la cámara durante 5 min para que lo explore y se familiarice dentro del espacio, luego son devueltos a su caja de mantención.

El entrenamiento fue realizado el día 2, y consiste en ubicar el animal dentro de la misma cámara que contiene en la base una rejilla que produce un estímulo eléctrico. Dentro de la caja al animal se le permitió habituarse por 2 minutos y luego, fue expuesto a un sonido de 80 dB durante 30 segundos. Luego, de un intervalo de 2 segundos a los animales se les administró un choque eléctrico de 0.5 mA, que no les resulta dañino, el cual es

Glosario

Proteína: Las proteínas son macromoléculas compuestas de una o varias cadenas de aminoácidos, entre ellas podemos encontrar a las enzimas, los factores de transcripción, las hormonas, los anticuerpos, etc.

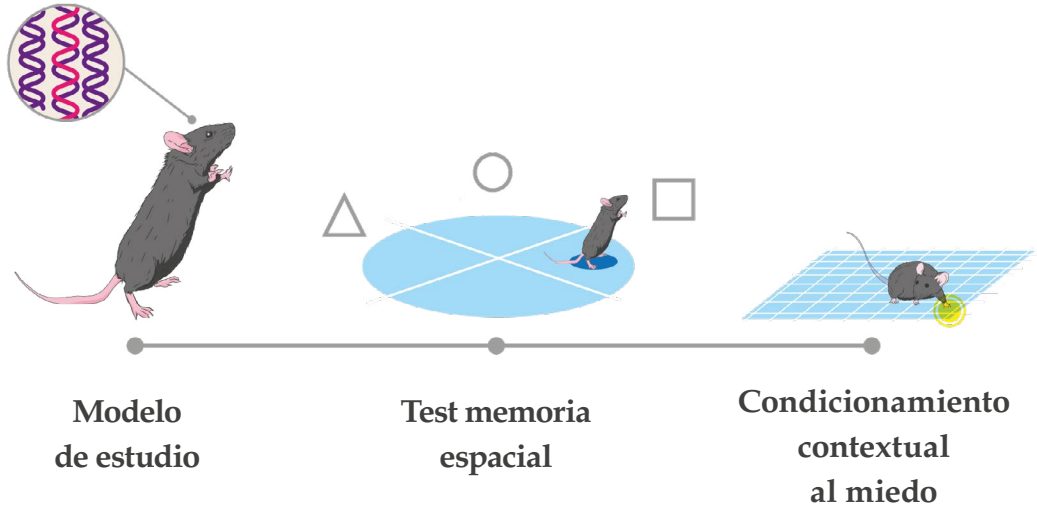
Factor de transcripción: Un factor de transcripción es una proteína que se une a una secuencia específica de ADN en el núcleo de la célula, controlando el proceso de transcripción de genes permitiendo la formación de ARN mensajero.

Sinapsis: Espacio entre el extremo de una neurona y otra célula, que se definen como presináptica y postsináptica respectivamente. El impulso nervioso ocurre en una sola dirección y se transmite a la célula postsináptica mediante sustancias químicas llamadas neurotransmisores.

Diseño experimental

Animales genéticamente modificados, ya sea que sobreexpresan o son deficientes para XBP1, fueron evaluados en tareas conductuales para evaluar su aprendizaje y memoria. Primero, se realizó el test de flexibilidad de memoria espacial. Luego estudió el condicionamiento contextual al miedo (CCM).

Ratón genéticamente modificado



designado como el estímulo no condicionado (ENC), repitiendo este proceso 5 veces. El entrenamiento le permite al animal asociar un contexto, el que consiste en la cámara junto al sonido y el estímulo eléctrico, que corresponde al estímulo negativo.

Al tercer día se realiza el test o evaluación del aprendizaje del animal a la tarea. Es decir, el animal al entrar a la cámara debería recordar que en ese lugar (contexto) el día anterior recibió el estímulo eléctrico, como respuesta al miedo los roedores permanecen inmóviles. Por lo tanto, el animal fue nuevamente introducido en la cámara original durante 5 minutos (300 segundos) y fue evaluado cuánto tiempo permaneció inmóvil, esto permite determinar la asociación del ENC con el contexto. La medición de la inmo-

vilidad se realiza de forma automática a través de un software apropiado (Med Associates; Burlington VT). En resumen, la capacidad de memoria a largo plazo fue evaluada 24 horas después del entrenamiento, mediante la comparación entre los distintos grupos experimentales del porcentaje de tiempo inmóvil del animal dentro de la cámara (contexto) al cual fue expuesto el día anterior.

Test de flexibilidad de la memoria: En este caso se utilizó una modificación del laberinto de agua de Morris, donde ratones macho de 3 a 6 meses, nadan en una piscina que presenta en los bordes claves visuales que les permiten encontrar una plataforma donde se deben subir para escapar. Las claves visuales les permiten armar un mapa mental, similar a lo



que nosotros utilizamos para encontrar una dirección. Específicamente, para esta tarea la plataforma cambia de lugar cada día, así el animal debe identificar la nueva posición y no insistir en la posición del día anterior, es como si el ratón se cambiara todos los días de casa, debiendo recordar la nueva dirección y no ir a la casa antigua. El éxito de la tarea se evalúa contando el número de intentos que necesita para alcanzar la plataforma antes de 60 segundos, durante tres veces seguidas, que se define como criterio de aprendizaje (19).

¿Cómo evaluamos el rol de XBP1 en el SNC?

Para evaluar el rol de una proteína en un tejido específico, generalmente lo que se realiza es una modificación genética que permita disminuir o aumentar su expresión en el tejido y de esta forma descubrir su impacto en las tareas conductuales previamente descritas.

Por lo tanto, en este trabajo utilizamos tres tipos de ratones:

- i) El ratón control (XBP1^{control}), se define como el animal que presenta niveles fisiológicos de expresión de XBP1, contra el cual se comparan los animales experimentales.
- ii) El ratón deficiente para XBP1 (XBP1^{deficiente}), corresponde a animales genéticamente modificados que no poseen la expresión de esta proteína específicamente en el SNC.

- iii) Los ratones transgénicos para XBP1 (XBP1^{sobreexpresado}), corresponden a un animal genéticamente modificado que posee un aumento en los niveles de expresión de esta proteína en el SNC. Este animal fue generado en el Centro de Estudios Científicos (CECS), Valdivia – Chile.

¿De qué manera podemos aumentar la expresión de XBP1 en el cerebro de animales adultos?

En los animales genéticamente modificados el cambio de la expresión, ya sea la deficiencia (XBP1^{deficiente}) o la sobreexpresión de XBP1 (XBP1^{sobreexpresado}) en el cerebro ocurre desde su gestación, es decir está presente desde el desarrollo embrionario. Por lo cual es importante determinar si los efectos observados en estos animales se deben realmente a la presencia o ausencia de XBP1, y no es debido a que otras proteínas o procesos compensen esta modificación. Por esta razón, decidimos utilizar una estrategia diferente que nos permitiera aumentar la expresión de XBP1 en el cerebro de animales adultos. Para esto generamos *virus adenoasociados* (AAV, del inglés adeno-associated virus) que contienen la secuencia del gen de XBP1 en su interior. Luego de generar los virus realizamos inyecciones en el hipocampo de ratones controles adultos con AAV(20). Un grupo de animales fue inyectado con AAV/XBP1 y otro grupo de animales control con AAV/Control.

Glosario

Virus Adenoasociados (AAV): constituyen un grupo de virus satélite de la familia Parvoviridae. Los AAV son virus que contienen ADN lineal de una sola hebra y pueden infectar células que no se realizan división celular, como por ejemplo las neuronas.

Durante tres días consecutivos posterior a la cirugía, se administraron medicamentos para evitar algún tipo de infección o inflamación. El tiempo de recuperación de ratones fue de 14 días antes de iniciar las sesiones de pruebas conductuales. Los AAV se han utilizado en el área de la terapia génica ya que poseen ciertas características que los hace idóneos para este propósito: poseen baja *inmunogenicidad*, es decir el organismo no los rechaza, son seguros y estables. Se ha demostrado que al realizar solamente una inyección con AAV, se puede observar su expresión 10 años después.

Análisis estadístico

Para comprobar si nuestros resultados no son por azar se realizan análisis estadísticos. En este trabajo los resultados presentados corresponden al promedio \pm error estándar del número de animales indicados. La significancia estadística de los datos fue calculada mediante el análisis de la prueba no paramétrico Mann Whitney o a través del análisis de ANOVA de dos vías cuando más de dos grupos experimentales o variables fueron comparados, seguido por el post-test de Bonferroni. Se consideró como límite de significancia estadística cuando los valores de p fueron menores a 0.05 y de esta forma podemos indicar que nuestros resultados no se deben al azar. La significancia estadística fue expresada de la siguiente manera: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ y *** $p < 0.001$.

3. Resultados

a) La deficiencia de XBP1 en el SNC disminuye el aprendizaje y la memoria en roedores.

Inicialmente, para evaluar el impacto de la deficiencia de XBP1 en el SNC los animales fueron sometidos a diversos análisis o test conductuales, para esto los animales fueron enviados al centro del estudio de conducta de roedores en CWRU (Case Western Reserve University, Estados Unidos), donde se midieron distintos componentes asociados a la función de nuestro SNC. Se evaluó el rendimiento motor, los componentes de memoria y aprendizaje dependientes del hipocampo, las respuestas reflejas y de ansiedad. Al comparar los animales deficientes para XBP1 en el SNC con el grupo de animales control no observamos diferencias significativas en los resultados obtenidos en las pruebas que evalúan el rendimiento motor, las respuestas reflejas y de ansiedad, indicando que nuestro modelo no presenta alteraciones en estas conductas.

Respecto a las tareas relacionadas a procesos de memoria y aprendizaje asociadas al hipocampo podemos mencionar el condicionamiento contextual al miedo o CCM(21). Como se observa en la **Figura 1A**, 24 horas después del entrenamiento evaluamos la formación de la memoria a largo plazo, donde determinamos que en los XBP1^{Deficiente} el porcentaje promedio

Glosario

Inmunogenicidad:

capacidad de distintas sustancias o moléculas para generar la activación de una respuesta inmune.



de inmovilidad equivale a 10%, valor significativamente menor comparado con el porcentaje promedio de 40% observado en los animales controles silvestres (XBP1^{Control}).

Para confirmar estos resultados que nos sugieren que la deficiencia de XBP1 afecta al rendimiento de los animales en tareas de aprendizaje y memoria asociado al hipocampo evaluamos una nueva prueba conductual, que ha sido descrito como una tarea dependiente de esta estructura, denominada prueba de flexibilidad de memoria espacial, que consiste en una modificación del test conductual del laberinto de agua de morris (del

inglés, Morris water maze)(19, 22). En cada lanzamiento se mide el tiempo que demora en encontrar la plataforma. Antes de realizar la prueba, confirmamos que los animales de ambos genotipos no presentaban problemas para nadar, y que la capacidad motora es similar entre ambos grupos. Al evaluar el paradigma conductual determinamos que el ratón XBP1^{Deficiente} desde el primer día requiere mayor número de intentos para alcanzar el criterio de aprendizaje respecto al ratón control, conducta que observamos a lo largo del desarrollo de la prueba conductual (Figura 1B). Estos resultados nos sugieren que el ratón XBP1^{Deficiente} presenta un déficit en el

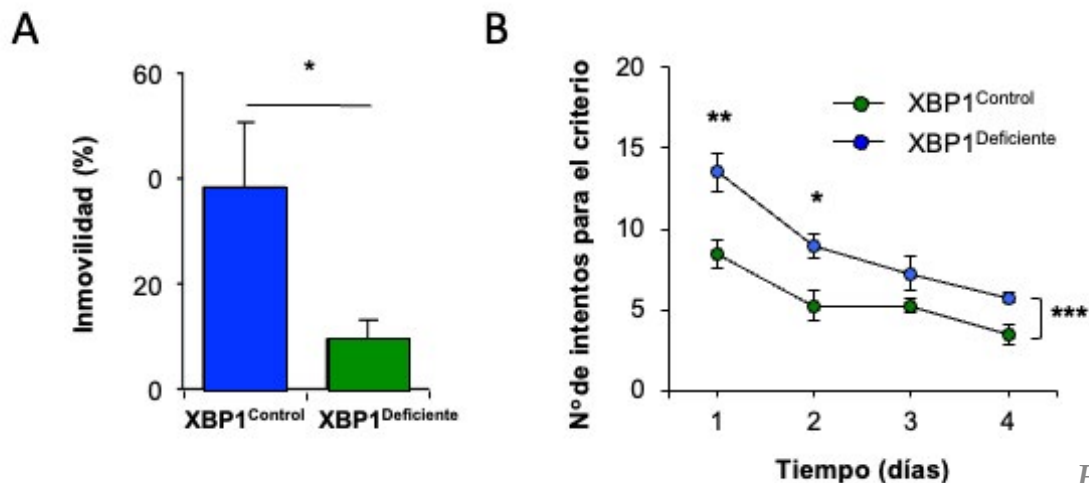


Figura 1.

Deficiencia de XBP1 en el SNC disminuye el aprendizaje y la memoria. (A) Un grupo experimental de 12 machos XBP1^{Control} y 12 machos XBP1^{Deficiente} fueron sometidos al test de condicionamiento contextual al miedo. En la figura se muestra la cuantificación del porcentaje de eventos de inmovilidad durante el test luego de 24 horas. Los valores mostrados corresponden a los promedios y al error estándar. Las diferencias significativas entre las mediciones fueron evaluadas por el test no paramétrico de mann-whitney (* $p < 0.05$). (B) Un grupo experimental de 4 animales machos XBP1^{Control} y cuatro animales machos XBP1^{Deficiente} fue sometido al test de flexibilidad de memoria espacial. El gráfico muestra el promedio y error estándar del número de intentos necesarios para alcanzar el criterio en el paradigma en 4 días consecutivos de evaluación. Las diferencias significativas entre las mediciones fueron evaluadas mediante el test de Anova de dos vías y el post-test de Bonferroni (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

proceso de memoria y aprendizaje dependiente del hipocampo.

b) La sobreexpresión de XBP1 en el SNC mejora los procesos de aprendizaje y la memoria en roedores.

De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro ratón XBP1^{Deficiente} donde observamos que la deficiencia de XBP1 impacta de forma negativa el rendimiento de los animales en tareas de aprendizaje y memoria, sugiriendo que aprenden menos. A continuación, nos preguntamos si ¿Podría la sobreexpresión de XBP1 en el hipocampo mejorar el rendimiento de los animales en tareas asociadas al aprendizaje?. Para ello, evaluamos a los ratones XBP1^{sobreexpresado}, que son animales que presentan un aumento

en la expresión de XBP1 en el SNC, mediante el test de flexibilidad de memoria espacial descrito anteriormente. Observamos que los animales que sobreexpresan XBP1 en el SNC, aumentan significativamente su rendimiento en la tarea. Como se observa en la **Figura 2A** los animales XBP1^{sobreexpresado} necesitan un menor número de intentos para lograr el criterio de aprendizaje comparados con los animales XBP1^{control}, lo que indica que estos animales presentan un mejor rendimiento y sugiere un aumento de sus capacidades cognitivas.

Debido a que los ratones XBP1^{sobreexpresado} y los ratones XBP1^{Deficiente} que estudiamos tienen disminuida o aumentada la expresión de XBP1 en todo el SNC, y desde el desarrollo embriónico

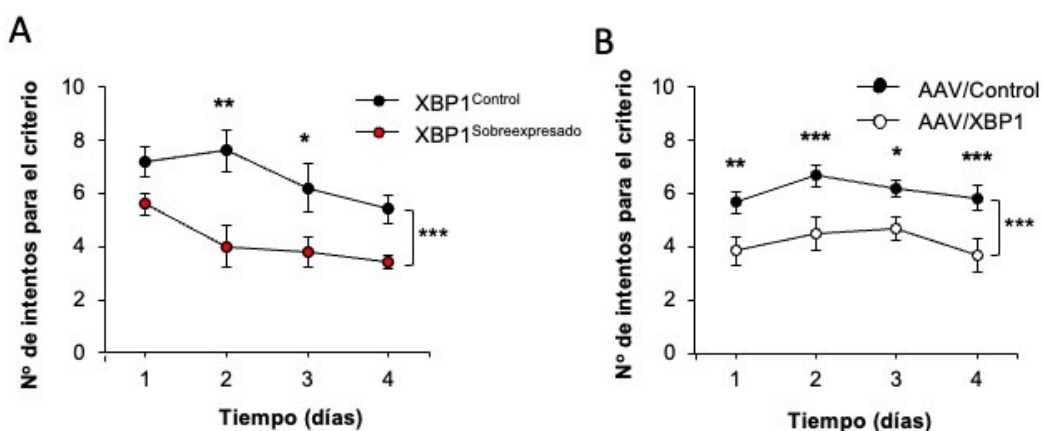


Figura 2.

Sobreexpresión de XBP1 en el SNC aumenta el proceso el aprendizaje y la memoria. (A) Un grupo experimental de cinco animales XBP1^{Control} y cinco animales XBP1^{sobreexpresado} fueron sometidos a la prueba de flexibilidad de memoria espacial. El gráfico muestra el promedio del error estándar del número de intentos necesarios para alcanzar el criterio en el paradigma en 4 días consecutivos de evaluación. (B) Se realizaron inyecciones bilaterales en el hipocampo con AAV/XBP1 y AAV/Control. Las coordenadas utilizadas fueron: AP: -1.94 mm, ML: 2.1 mm y DV: -1.7 mm. Un grupo experimental de 6 animales AAV/Control y 6 animales AAV/XBP1 fue sometido a la prueba de flexibilidad de la memoria espacial el gráfico muestra el promedio y el error estándar del número de intentos necesarios para alcanzar el criterio en el paradigma en 4 días consecutivos de evaluación. Las diferencias significativas entre las mediciones fueron evaluadas mediante el test de Anova de dos vías y el post-test de Bonferroni (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).



nario, nos preguntamos si ¿Podría la sobreexpresión de XBP1s localizada en el hipocampo de animales adultos mejorar el rendimiento en tareas asociadas al aprendizaje?

Para esto realizamos terapia génica, donde se transfieren genes a una célula mediante un **vector**. En este caso el vector utilizado fue el virus adeno-asociado (AAV, del inglés adeno-associated virus) que contienen el gen XBP1 en su interior. Los AAV/XBP1s fueron inyectados mediante estereotaxia en el hipocampo de ratones adultos de 3 meses de edad, que si lo relacionamos con la edad humana corresponde a un adulto de 20 a 30 años de edad. Como grupo control del tratamiento, animales de 3 meses de edad fueron inyectados con el virus sin XBP1 (AAV/Control). Luego de 14 días posteriores a la inyección los animales fueron evaluados en el test de flexibilidad de memoria espacial. Los ratones en los que XBP1 fue expresado localmente en el hipocampo adulto necesitaron menor número de intentos para alcanzar el criterio de aprendizaje en la tarea (**Figura 2B**). Si comparamos las diferencias obtenidas en los animales XBP1^{sobreexpresado} (**Figura 2A**) con los animales inyectados con AAV/XBP1, observamos que son similares. Es decir, que la sobreexpresión de XBP1 a través de la terapia génica genera resultados similares a los animales transgénicos para XBP1, sugiriendo que la sobreexpresión de esta proteína

induce una mejora en la memoria y el aprendizaje.

4. Discusión

Las áreas de la biología, la medicina y la neurociencia se han enfocado en identificar y entender los mecanismos relacionados con el proceso de aprendizaje y memoria. A lo largo de estos años se han identificado proteínas claves en este proceso, sin embargo, aún queda mucho por descubrir.

En este trabajo hemos definido por primera vez un rol fisiológico del factor de transcripción XBP1 en el cerebro. A través de tareas conductuales complementarias donde evaluamos la ganancia y pérdida de función de XBP1, mediante la utilización de modelos experimentales de roedores genéticamente modificados, logramos modular la formación de la memoria y aprendizaje (23). Se demostró que XBP1 es un nuevo componente que regula el proceso de la memoria a largo plazo dependiente del hipocampo (19, 21, 24).

A partir de los resultados observados en los animales transgénicos para XBP1 y en los animales inyectados con el AAV/XBP1 en estado adulto, éstos podrían ser aplicados en el futuro como una posible terapia para aumentar los niveles de XBP1 en el cerebro para tratar problemas asociados a la memoria, como ustedes sabrán distintas películas de Hollywood han abordado este tema y han mostrado en la ficción la posibilidad de mejorar

Glosario

Vector: *Un vector es un agente u organismo que en su interior lleva un gen extraño o modificado y que se utiliza para transferir material genético a otra célula. Un vector viral utiliza un virus modificado para realizar esta tarea.*

nuestras capacidades cognitivas. Como mencionamos previamente, sabemos que la disminución de la expresión de XBP1 se asocia con el desarrollo de trastornos psiquiátricos y de la enfermedad de Alzheimer. La generación de la terapia génica basada en los AAV/XBP1, podría tener implicaciones importantes para el tratamiento de estas patologías.

En otros experimentos desarrollados en este trabajo (datos no mostrados) identificamos que XBP1 al ser un factor de transcripción regula la expresión de la proteína llamada BDNF (del inglés brain derived neurotrophic factor), una proteína clave en el fortalecimiento de la memoria y el aprendizaje. Sin embargo, aún quedan muchas preguntas por responder, ¿sólo regula a BDNF?, ¿puede interactuar con otras proteínas para cumplir su rol? y ¿muchas otras!, lo apasionante de realizar investigación es que cada descubrimiento y pregunta que respondemos abre nuevas perspectivas y áreas de investigación.

Referencias

1. E. R. Kandel, Principles of neural science. (McGraw-Hill Medical, New York, ed. 5th, 2013), pp. 1, 1709 p.
2. C. M. Alberini, Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity. *Physiological reviews* 89, 121-145 (2009).
3. E. R. Kandel, The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 294, 1030-1038 (2001).
4. L. R. Squire, Memory and brain. (Oxford University Press, New York ; Oxford, 1987), pp. xii, 315 p.
5. C. M. Alberini, The role of protein synthesis during the labile phases of memory: revisiting the skepticism. *Neurobiology of learning and memory* 89, 234-246 (2008).
6. H. P. Davis, L. R. Squire, Protein synthesis and memory: a review. *Psychological bulletin* 96, 518-559 (1984).
7. P. Goelet, V. F. Castellucci, S. Schacher, E. R. Kandel, The long and the short of long-term memory--a molecular framework. *Nature* 322, 419-422 (1986).
8. E. Klann, T. E. Dever, Biochemical mechanisms for translational regulation in synaptic plasticity. *Nature reviews. Neuroscience* 5, 931-942 (2004).
9. J. L. McGaugh, Time-dependent processes in memory storage. *Science* 153, 1351-1358 (1966).
10. L. R. Squire, B. Knowlton, G. Musen, The structure and organization of memory. *Annual review of psychology* 44, 453-495 (1993).
11. H. C. Liou et al., A new member of the leucine zipper class of proteins that binds to the HLA DR alpha promoter. *Science* 247, 1581-1584 (1990).



12. M. Calfon et al., IRE1 couples endoplasmic reticulum load to secretory capacity by processing the XBP-1 mRNA. *Nature* 415, 92-96 (2002).
13. A. M. Reimold et al., An essential role in liver development for transcription factor XBP-1. *Genes Dev* 14, 152-157 (2000).
14. A.-H. Lee, G. C. Chu, N. N. Iwakoshi, L. H. Glimcher, XBP-1 is required for biogenesis of cellular secretory machinery of exocrine glands. *The EMBO journal* 24, 4368-4380 (2005).
15. N. N. Iwakoshi et al., Plasma cell differentiation and the unfolded protein response intersect at the transcription factor XBP-1. *Nat Immunol* 4, 321-329 (2003).
16. A. M. Reimold et al., Plasma cell differentiation requires the transcription factor XBP-1. *Nature* 412, 300-307 (2001).
17. C. Kakiuchi et al., Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder. *Nat Genet* 35, 171-175 (2003).
18. S. Y. Liu et al., Polymorphism -116C/G of Human X-box-Binding Protein 1 Promoter is Associated with Risk of Alzheimer's Disease. *CNS Neurosci Ther*, (2013).
19. G. Chen et al., A learning deficit related to age and beta-amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature* 408, 975-979 (2000).
20. G. Paxinos, K. B. J. Franklin, K. B. J. Franklin, *The mouse brain in stereotaxic coordinates*. (Academic Press, San Diego, ed. 2nd, 2001).
21. J. J. Kim, R. A. Rison, M. S. Fanselow, Effects of amygdala, hippocampus, and periaqueductal gray lesions on short- and long-term contextual fear. *Behavioral neuroscience* 107, 1093-1098 (1993).
22. M. S. Arrazola et al., Calcium/calmodulin-dependent protein kinase type IV is a target gene of the Wnt/beta-catenin signaling pathway. *Journal of cellular physiology* 221, 658-667 (2009).
23. G. Martinez et al., Regulation of Memory Formation by the Transcription Factor XBP1. *Cell Rep* 14, 1382-1394 (2016).
24. R. E. Clark, N. J. Broadbent, L. R. Squire, Hippocampus and remote spatial memory in rats. *Hippocampus* 15, 260-272 (2005).



Esta revista fue financiada por la Iniciativa Científica Milenio a través de su concurso Proyección al Medio Externo 2020, adjudicado al Instituto de Neurociencia Biomédica (ICN09_015).

