

# La mielinización como un factor modulador de los circuitos de memoria

Martín García-Montes, Inmaculada Crespo

**Introducción.** La mielina se ha conceptualizado durante muchos años como un componente estático que regula la velocidad de transmisión del impulso nervioso. Sin embargo, cada vez son más los trabajos que defienden un papel dinámico y dependiente de la experiencia. Esto ha permitido el desarrollo de un nuevo concepto denominado plasticidad mielínica, que contribuye, junto con la plasticidad sináptica, a los cambios a largo plazo que se dan en los circuitos neuronales durante el aprendizaje y la memoria. Por tanto, en esta revisión se abordarán los últimos datos publicados en relación con el papel de la mielinización con la memoria.

**Desarrollo.** La evidencia a partir de estudios de neuroimagen en humanos demuestra que la mielinización puede cambiar debido a la modulación dependiente de la actividad, de forma que los aprendizajes pueden modificar la mielinización de los axones. Alternativamente, también se ha demostrado que interferir sobre la mielinización, utilizando para ello modelos transgénicos de roedores, deteriora significativamente los procesos de memoria. Esto tiene importantes implicaciones en alteraciones tan graves como la enfermedad de Alzheimer, en la que comienzan a describirse cambios transcripcionales y en el fenotipo de las células asociadas al proceso de mielinización.

**Conclusiones.** Los nuevos descubrimientos apoyan el concepto de plasticidad mielínica y sus implicaciones con la memoria, lo que abre una nueva oportunidad para el tratamiento de los déficits que afectan a esta función cognitiva.

**Palabras clave.** Alzheimer. Célula precursora de oligodendrocito. Memoria. Mielinización. Oligodendrocito. Plasticidad mielínica.

## Introducción

La memoria es una de las funciones cognitivas más estudiadas y al mismo tiempo más complejas. Esta función favorece la adaptación al entorno de cualquier especie, pero también se asocia a facetas propias de los seres humanos, como es la creación de la propia identidad [1]. Para que haya memoria, la información debe adquirirse, procesarse y consolidarse, y todos estos procesos se asocian con cambios en el sistema nervioso central, que van desde aspectos moleculares, como la expresión génica, a aspectos macroanatómicos, como la remodelación de los circuitos nerviosos. Aunque se tiende a hablar de memoria como un concepto unitario, décadas de investigación han mostrado la existencia de memorias que se diferencian en el contenido y la función, así como en los sustratos neurofisiológicos [2].

La plasticidad sináptica ha sido, hasta hace poco, la piedra angular que posibilitaba este proceso neurocognitivo, a pesar de otros mecanismos explicativos complementarios, como la plasticidad mielínica. La mielinización es un proceso que se inicia al final de la gestación y se extiende a lo largo de toda la vida [3], igual que ocurre con la sinaptogénesis; por

tanto, ambos procesos son potencialmente útiles para sustentar la memoria, y además comparten características [4]. Gracias a las aportaciones de Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) y los nuevos datos experimentales basados en estudios de transcriptómica, celulares y electrofisiológicos, entre otros, se ha producido un cambio en el paradigma clásico. Durante muchos años, la mielina se ha caracterizado como un proceso pasivo y estático, que se desarrolla en etapas tempranas y se mantiene invariable a lo largo del tiempo. Sin embargo, los datos apuntan a que es un fenómeno activo, dinámico y modulado por la experiencia, de forma que los oligodendrocitos, las células encargadas de la mielinización, pueden sufrir cambios a lo largo de toda la vida en función de las demandas o características del medio ambiente [5-7].

Por tanto, el principal objetivo de esta revisión es presentar los datos más recientes y relevantes que relacionan la memoria con la mielinización, analizando el papel de los oligodendrocitos y sus células precursoras. Además, aunque desde hace décadas se ha investigado la relación entre los oligodendrocitos y múltiples enfermedades neurodegenerativas [8,9], se explorará cómo estos avances

CES Cardenal Cisneros (Universidad Complutense de Madrid) (M. García-Montes, I. Crespo). Departamento de Psicología. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid, España (M. García-Montes).

### Correspondencia:

Dra. Inmaculada Crespo. CES Cardenal Cisneros (Universidad Complutense de Madrid). Calle del General Díaz Porlier, 58. E-28006 Madrid.

### E-mail:

inmacrespo@  
universidadcisneros.es

### ORCID:

orcid.org/0000-0002-5706-7404 (M.G.M.).  
orcid.org/0000-0003-3086-9762 (I.C.).

### Aceptado tras revisión externa:

11.01.23.

### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### Cómo citar este artículo:

García-Montes M, Crespo I. La mielinización como un factor modulador de los circuitos de memoria. *Rev Neurol* 2023; 76: 101-9. doi: 10.33588/rn.7603.2022325.

© 2023 Revista de Neurología

han abierto nuevas líneas de investigación en patologías como la enfermedad de Alzheimer (EA), una demoleadora enfermedad cortical que culmina en la demencia y se caracteriza por fallos en procesos cognitivos, incluida la memoria.

## Desarrollo

### Más allá de la plasticidad sináptica: la plasticidad mielínica

La plasticidad neuronal fue un concepto propuesto por Santiago Ramón y Cajal basado en los cambios adaptativos de la estructura del cerebro adulto [10]. En la actualidad, el concepto se ha ampliado y puede definirse como la capacidad del sistema nervioso central para responder a estímulos intrínsecos o extrínsecos reorganizando su estructura, conexiones y función. Es un componente clave para el desarrollo neuronal normal del sistema nervioso central, ya que supone una modificación continua como respuesta al entorno [11]. Además, desde un enfoque cognitivo, permite modificar el funcionamiento de los circuitos neuronales a partir de la experiencia, repercutiendo así en los pensamientos, sentimientos y comportamientos. Dicha modificación es posible gracias a cambios electrofisiológicos o moleculares, entre otros, producidos en las células nerviosas.

Hasta hace relativamente poco, la plasticidad sináptica ha tenido un papel hegemónico en lo que se refiere a la modificación, dependiente de actividad, de la eficacia de la transmisión de información [11]. El sistema nervioso central puede mostrar plasticidad en respuesta a demandas fisiológicas, cambios en la actividad neuronal o daños en el tejido nervioso, interviniendo en la formación de redes durante el desarrollo y aprendizaje a lo largo de toda la vida. Esta plasticidad se ha sustentado en la regla de Hebb propuesta en 1949, cuyo autor se basó en las intuiciones y descripciones previas llevadas a cabo por Cajal y su discípulo Lorente de Nó [12], y que defiende que la eficiencia de una sinapsis aumenta si las neuronas están conectadas y se activan simultáneamente de forma repetida.

Sin embargo, en los últimos años se ha observado que la experiencia ambiental y la actividad funcional de los axones también pueden influir en la mielinización *de novo*, es decir, en la mielinización de axones previamente no mielinizados [5], o pueden generar cambios estructurales en la mielina preexistente, como, por ejemplo, los cambios en el número o longitud de los internodos, su grosor o la geometría nodal [7,13]. Los mecanismos de control

parecen ser tan amplios como los implicados en la plasticidad sináptica [4].

La mielina supone el 50% del peso del cerebro humano [14], y ha supuesto un rompecabezas tridimensional en el tiempo y el espacio hasta llegar al conocimiento actual [15]. Esta dificultad viene determinada, principalmente, por su complejidad estructural y química, y se han necesitado alrededor de tres siglos para comprender su génesis y funcionalidad.

La mielina es una sustancia blanca formada por componentes tanto proteicos como lipídicos gracias a los oligodendrocitos, unas células descritas a principios del siglo xx por Pío del Río-Hortega [16,17]. Al final del desarrollo embrionario, estas células se originan a partir de las células precursoras de los oligodendrocitos (OPC) en diferentes zonas germinales del tubo neural, y es allí donde proliferan y se diferencian en oligodendrocitos, la progenie dominante [18] (Figura 1a). Este proceso se desarrolla en distintas regiones, pero, focalizando la atención sólo en el telencéfalo, se ha observado que, en la etapa embrionaria en roedores, las primeras OPC se forman en la zona proliferativa del *subpallium*, concretamente en la eminencia ganglionar media. A continuación, comienzan a desarrollarse en la zona ventricular de la eminencia ganglionar lateral, y después del nacimiento lo hacen en la zona ventricular cortical (*pallium*) [7,13].

En humanos, el número de oligodendrocitos y el volumen de la mielina en la sustancia blanca se expanden después del nacimiento y empiezan a estancarse sobre los 5 años de edad; mientras que, en la sustancia gris, este incremento es mucho más lento, aunque se prolonga hasta la cuarta década de vida [19,20]. Existen diferencias en el intercambio de oligodendrocitos entre el ratón y los humanos, y la tasa de intercambio en la edad adulta es 100 veces menor en estos últimos, lo que lleva a pensar en la modulación de los oligodendrocitos maduros como mecanismo de plasticidad mielínica [7,13].

La función mejor conocida de la mielina es la de actuar como un aislante de los axones para modular la velocidad de conducción a través de mecanismos como la conducción saltatoria [7]. Sin embargo, otras funciones, como, por ejemplo, el apoyo metabólico por parte de los oligodendrocitos a los axones, influyen sobre el procesamiento de la información [21].

La funcionalidad que proporciona la mielina es clave tanto para las habilidades sensoriales y motoras como para la integración de funciones cognitivas [14,22], pasando de concebirse como una sus-

tancia estática y pasiva a una sustancia plástica y dinámica regulada por la actividad neuronal, influida por el tiempo y la plasticidad de los circuitos. Por tanto, comprender el papel de la mielinización y las funciones de las OPC y los oligodendrocitos es fundamental para entender las funciones cognitivas y su posible declive [22].

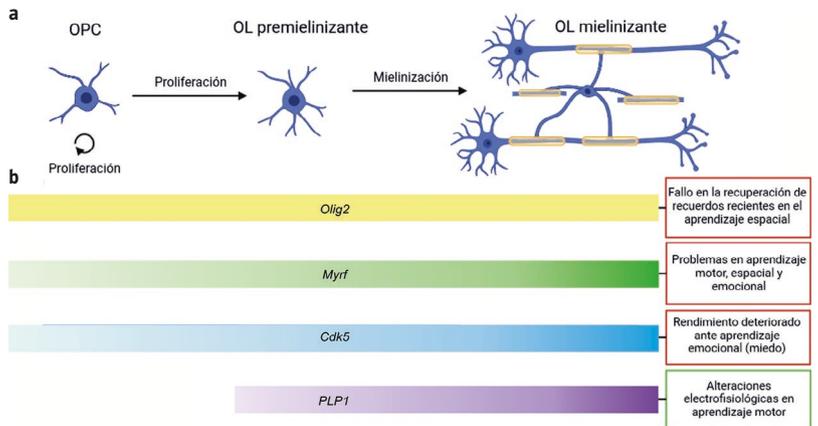
En este sentido, se han publicado estudios en roedores en los que el aprendizaje motor [23], espacial [24] o emocional [25] favorece la mielinización (Tabla I). En contraposición, la privación social [31,32] o sensorial [33,34] repercute negativamente sobre dicho proceso. En la misma línea, estudios de neuroimagen en humanos muestran cambios similares en pianistas [35] y bailarines profesionales [36], y durante el entrenamiento en lectura [37], además de observarse cambios concretos en pruebas específicas neuropsicológicas de memoria [38, 39], entre otros (Tabla II). De forma conjunta, la evidencia apoya el concepto de plasticidad mielínica, y es necesario conocer con mayor detalle los mecanismos subyacentes y la posibilidad de modificación, debido a sus importantes implicaciones terapéuticas.

**Modelos neurocognitivos de la memoria**

La memoria es uno de los principales procesos cognitivos que favorecen la adaptación de los seres vivos a su entorno e incluye tanto el aprendizaje de la información (codificación) como su consolidación de a largo plazo. En roedores se han descrito diferentes tipos de memoria a largo plazo, los cuales pueden estudiarse a través de distintos test. Entre ellos, cabe destacar el aprendizaje de tareas motoras, que depende del sistema motor, y de tareas espaciales, controladas por el hipocampo, o la memoria emocional, dependiente del contexto, igualmente bajo el control del hipocampo [2]. En los humanos, estos aprendizajes también están presentes y comparten características con los roedores, aunque también muestran diferencias, especialmente en la memoria asociativa, en la que se incluye la memoria episódica dependiente del contexto y, por tanto, bajo el control del hipocampo, y la semántica independiente del contexto y del hipocampo [41].

Históricamente, la memoria se ha concebido de múltiples maneras, comenzando por los modelos estructurales, como el de Atkinson y Shiffrin, que propone que existe un primer almacén al que accede la información y se establece en la memoria a corto plazo, que posteriormente pasará a un almacén a largo plazo [42]; o el modelo de Tulving, que establece subdivisiones de la memoria en función

**Figura.** Representación esquemática de la mielinización e implicaciones sobre los procesos de memoria. a) Las células precursoras de los oligodendrocitos proliferan y se diferencian en oligodendrocitos premielinizantes; con el tiempo, estos maduran y mielinizan los axones de las neuronas del sistema nervioso central. Nótese cómo un solo oligodendrocito puede mielinizar varios axones; b) Expresión temporal de los genes comentados en esta revisión y efecto de su manipulación genética (caja roja: delección condicionada; caja verde: sobreexpresión). OL: oligodendrocitos; OPC: células precursoras de los oligodendrocitos. Figura creada parcialmente con BioRender.com.



del desarrollo filo- y ontogenético, y sitúa la más superior en la memoria episódica [43].

Sin embargo, en los últimos años se ha producido un cambio de paradigma hacia modelos más interactivos y modulares que suponen un avance que cuentan con mayor evidencia empírica. En este sentido, merece la pena nombrar el modelo de huellas múltiples, que explica cómo la formación y la consolidación de las huellas son procesos rápidos en los que cada vez que se recupera un recuerdo, se crea una huella de memoria en el mismo hipocampo, fortaleciendo la vieja [44]. Otro modelo interesante es el modelo de consolidación y reconstrucción, en el que se explica cómo las memorias experimentan un proceso de reconsolidación cada vez que son recuperadas (reactivadas). Este modelo explica cómo los recuerdos recuperados no son copias exactas a las experiencias iniciales, sino que son recuerdos que se van actualizando [45].

A pesar de los datos, este tema sigue debatiéndose y aparecen nuevas variables de estudio, como la similitud entre huellas de memoria [41]. En la actualidad, comienza a defenderse que los procesos de plasticidad, tanto sináptica como mielínica, que se producen para consolidar los recuerdos, son los que se producen también para estabilizar los patrones establecidos previamente [4,46]. Además, es importante destacar que en la memoria pueden asociarse varios procesos. Mientras que la adquisición es el proceso me-

**Tabla I.** Resumen de los principales estudios en roedores sobre mielinización y memoria.

	Paradigma de aprendizaje/ evaluación de la memoria	Resultados	Conclusiones	Referencia
Manipulación génica: deleción condicional de <i>Olig2</i> en las OPC	Aprendizaje espacial: laberinto acuático de Morris	Los animales pasan menos tiempo en la zona en la que estuvo la plataforma	La oligodendrogenia es necesaria para la recuperación del recuerdo reciente, pero no para el aprendizaje espacial inicial	[26]
Manipulación génica: deleción condicional de <i>Myrf</i> en las OPC	Aprendizaje motor: rueda compleja	Alteraciones en la velocidad de movimiento a corto y largo plazo	La oligodendrogenia es necesaria para el aprendizaje motor	[23,27]
Manipulación génica: deleción condicional de <i>Myrf</i> en las OPC	Aprendizaje espacial: laberinto acuático de Morris	Los animales pasan menos tiempo en la zona en la que estuvo la plataforma	La oligodendrogenia es necesaria para la recuperación de recuerdos remotos y recientes, pero no para el aprendizaje espacial inicial	[24,28]
Manipulación génica: deleción condicional de <i>Myrf</i> en las OPC	Aprendizaje de miedo: condicionamiento contextual al miedo	Menor tiempo de paralización en el contexto de miedo condicionado	La oligodendrogenia es necesaria para recuperar el recuerdo remoto, pero no es necesaria para el aprendizaje de miedo inicial	[25]
Manipulación génica: deleción condicional de <i>Cdk5</i> del linaje oligodendroglial, deteriorando la mielinización en fases tempranas	Aprendizaje espacial: laberinto T Aprendizaje de miedo: evitación pasiva y contextual ante señales de miedo condicionadas	Deterioro del rendimiento ante las claves contextuales de miedo	La mielinización es necesaria para tareas de aprendizaje dependientes del hipocampo	[29]
Manipulación génica: expresión de copias extras de PLP1	Aprendizaje motor: presión de palanca	Reducción en el porcentaje de éxito	La mielinización es clave para la sincronización electrofisiológica durante el aprendizaje motor	[30]

OPC: células precursoras de los oligodendrocitos.

diante el cual la información sensorial se transforma en un código neuronal, de forma que pueda incorporarse a la memoria, y que implica una escala temporal más corta, la consolidación es el proceso en el cual se produce una progresiva estabilización del trazo de la memoria después de la adquisición lo que conlleva tiempos mayores. Así se crean las representaciones, huellas de memoria o engramas [47,48].

Durante la adquisición de un recuerdo asociado a un contexto son fundamentales las conexiones que se establecen entre el hipocampo y el neocórtex, especialmente con la corteza prefrontal, de forma que, conforme la huella de memoria se consolida, pasa a depender únicamente de los patrones neocorticales y se vuelve independiente del hipocampo [49]. En este proceso son esenciales los cambios electrofisiológicos que favorecen la comunicación entre el hipocampo y la corteza prefrontal tras el aprendizaje, concretamente el acoplamiento de las oscilaciones hipocampales, conocidas como *sharp wave ripples*, con el huso cortical [50].

### Evidencias sobre el efecto de la plasticidad miélinica en la memoria

El proceso de mielinización se inicia al final de la gestación y se extiende hasta la edad adulta [51,52]. Sin embargo, a medida que se avanza en la edad adulta, aumentan las anomalías en la sustancia blanca, tanto en ratones [26] como en humanos [40,53,54], y en los humanos la reducción miélinica se cuantifica en torno a un 25% [55]. Esto se correlaciona con la presencia de distintos déficits neurocognitivos, especialmente en la memoria dependiente del hipocampo.

Para analizar el papel causal entre los oligodendrocitos y los problemas de memoria dependiente del hipocampo se han usado distintos modelos transgénicos. En primer lugar, se ha utilizado la deleción en las OPC de *Olig2*, un factor de transcripción clave en la determinación del linaje de los oligodendrocitos, y se han observado modificaciones en la memoria espacial y defectos en la mieliniza-

**Tabla II.** Resumen de los principales estudios en humanos sobre mielinización y memoria.

	Paradigma de aprendizaje/ evaluación de la memoria	Resultados	Conclusiones	Referencia
Análisis de la sustancia blanca mediante ITD	Pianistas profesionales frente a no músicos	Cambios en la AF en la cápsula interna, el cuerpo calloso y el lóbulo frontal	La práctica durante la infancia incrementa la AF	[35]
Análisis de la sustancia gris y blanca mediante IRM	Bailarinas profesionales	Reducción en la sustancia gris y blanca en bailarinas profesionales	Las bailarinas profesionales presentan cambios anatómicos en las regiones motoras	[36]
Análisis de la sustancia gris y blanca mediante IRM, IRMf e ITD	Entrenamiento en lectura en alfabetización tardía	Diferencias cerebrales estructurales y funcionales entre el grupo de alfabetización tardía y el analfabeto	El aprendizaje de la lectura en la edad adulta cambia la estructura del cerebro	[37]
Análisis de la sustancia blanca mediante IRM	Evaluación mediante la WAIS-III	Asociación entre hiperintensidad de la sustancia blanca y deterioro cognitivo para personas entre 70 y 80 años	El deterioro de la sustancia blanca tiene implicaciones en el deterioro de la inteligencia	[40]
Análisis de las propiedades de difusión de la materia blanca mediante IRM	Evaluación neuropsicológica de la memoria episódica (WJ)	Cambios en la materia blanca en las regiones de unión de los lóbulos frontales y temporales se asocian con mejor rendimiento en las pruebas de memoria episódica	Los cambios en la materia blanca se asocian con la memoria episódica	[38]
Medición de la materia blanca mediante IRM	Evaluación de la memoria neuropsicológica (CERAD), lista de palabras de recuerdo retardado, lista de palabras de reconocimiento, figura de recuerdo retardado	Peor desempeño general en las pruebas neuropsicológicas ante un daño en la sustancia blanca por edad	La integridad de la materia blanca se asocia positivamente con la memoria	[39]

AF: anisotropía fraccional; CERAD: batería neuropsicológica del Consorcio para el Establecimiento de un Registro de la Enfermedad de Alzheimer; IRM: imagen por resonancia magnética; IRMf: imagen por resonancia magnética funcional; ITD: imagen con tensor de difusión; WAIS-III: escala de inteligencia de adultos de Weschler; WJ: batería psicoeducativa Woodcock-Johnson revisada.

ción [26] (Figura 1b). Lo mismo ocurre con la eliminación del gen *Myrf*, que codifica un factor de transcripción que permite el mantenimiento de la vaina de mielina, en cuyo caso los ratones muestran déficits en el paradigma de miedo por condicionamiento contextual [25]. De forma similar, la eliminación condicional del gen *Myrf* también daña la oligodendrogenia y la consolidación de la memoria [24]. Otro gen manipulado es *Cdk5*, en cuyo caso, su eliminación condicional en el linaje celular de los oligodendrocitos lleva a peores rendimientos en el laberinto T espacial, el test de evitación pasiva y el test de miedo condicionado [29]. Así pues, se hace patente la importancia de la mielinización en la memoria dependiente del hipocampo.

Esta relación también se ha demostrado, de forma alternativa, a través del uso de estrategias promielinizantes con clemastina o a través de la eliminación del receptor muscarínico M1; en ambos casos se rescatan estos déficits de memoria depen-

diente del hipocampo [26]. Pero no sólo eso, se ha comprobado recientemente con un modelo alternativo al enfoque genético. En este caso, a través de la infusión de líquido cefalorraquídeo de ratones jóvenes en ratones de edad avanzada, se ha observado un aumento en la proliferación de las OPC, una mayor mielinización y una mejora en la memoria dependiente del hipocampo a través de la vía *Fgf17* [56], lo que abre una nueva estrategia terapéutica.

El papel de la mielinización se ha descrito también en otras formas de aprendizaje independientes del hipocampo, como el aprendizaje motor [23,27, 30]; sin embargo, mientras en este caso los efectos siguen una escala temporal de horas o días, en el caso del aprendizaje dependiente del hipocampo son mucho más lentos e implican períodos de semanas [24,25]. Esto indica que se está modulando el proceso de consolidación y recuperación, y no tanto el de adquisición, de forma que el efecto de la

mielinización sobre el aprendizaje puede seguir distintas escalas temporales.

Finalmente, para analizar el mecanismo subyacente a todos estos efectos, es necesario incidir en la importancia de la mielinización sobre el acoplamiento oscilatorio entre el hipocampo y la corteza prefrontal para que se consoliden los nuevos aprendizajes [57]. Así, cuando se inhibe la diferenciación de las OPC en oligodendrocitos, se daña este acoplamiento y, por tanto, la consolidación de la memoria [24]. Efectos similares se han encontrado en un modelo transgénico de ratón de EA. En este caso, los investigadores se han centrado en el estudio de las *sharp wave ripples* del hipocampo, las cuales estaban reducidas significativamente y cuyo efecto es reversible a través de la eliminación del receptor muscarínico M1 o del tratamiento con clemastina, los cuales favorecen la mielinización [58].

Por tanto, estos estudios apoyan una plasticidad alternativa no neuronal asociada especialmente a la memoria dependiente del hipocampo, en concreto al proceso de consolidación. Esto tiene importantes repercusiones, ya que abre acercamientos terapéuticos alternativos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas en las que se ve alterada la memoria episódica, como la EA.

### Nuevos datos asociados a la enfermedad de Alzheimer

La EA es una alteración asociada a la edad y caracterizada por pérdidas progresivas de las funciones cognitivas. En la actualidad no existe un tratamiento etiológico, en parte porque las causas de esta patología siguen discutiéndose. La hipótesis amiloidea, respaldada por la EA autosómica dominante, el síndrome de Down y los modelos transgénicos de roedor [59], defiende que un aumento del péptido beta-amiloide en forma monomérica, oligomérica o de placa tiene un papel relevante en el origen y el curso de la enfermedad [60]. No obstante, la formulación determinista de esta hipótesis no encaja con la EA esporádica, por lo que una alternativa es que sea sustituida por un modelo probabilístico en el que se tenga en cuenta el péptido beta-amiloide junto con otras variables [59].

En la EA, una de las funciones más deterioradas es la memoria, en especial la memoria dependiente del hipocampo, de forma que, en las fases iniciales de la EA, los pacientes desarrollan dificultades asociadas a este tipo de memoria [61]. Los modelos transgénicos de EA asociados a beta-amiloide presentan déficits en la memoria espacial [62] que pueden ser revertidos si se bloquea el procesamiento proamiloidógeno [63].

La relación entre la EA y los oligodendrocitos es algo que se viene estudiando desde hace tiempo [8] y que en los últimos años se ha intensificado [64,65]. Por eso, en la actualidad se buscan nuevos enfoques terapéuticos basados en los oligodendrocitos.

La relación entre los oligodendrocitos y la EA también se ha demostrado con análisis transcripcionales, ya que en modelos de ratón de EA se producen cambios en la expresión de genes de oligodendrocitos asociados a la mielinización, que se activan ante depósitos medios de beta-amiloide, pero se reducen ante una alta acumulación [58,66]. Una explicación a este efecto puede estar en el intento fallido de los oligodendrocitos para hacer frente a las lesiones por acumulación de depósitos de beta-amiloide [58]. Los cambios en la expresión de los genes relacionados con los oligodendrocitos también se han descrito en muestras de cerebros humanos que fueron diagnosticados con EA [58,67,68].

Junto con esto, a partir de los análisis celulares, los datos indican que las OPC asociadas a las placas de beta-amiloide presentan un fenotipo de senescencia tanto en pacientes con EA como en un modelo transgénico de esta enfermedad, y que el tratamiento *in vitro* con oligómeros de beta-amiloide desencadena un envejecimiento precoz de las OPC, las cuales dejan de diferenciarse en oligodendrocitos [6]. Además, se ha demostrado que el donepezilo, un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa usado en la EA leve y moderada, tiene como propiedad farmacológica adicional favorecer la diferenciación de las OPC en oligodendrocitos y la remielinización, independientemente de la inhibición de la acetilcolinesterasa [69]. Al mismo tiempo, los oligodendrocitos de un modelo transgénico de EA en ratón secretan moléculas proinflamatorias que contribuyen a la patología de la EA [6,70].

Por tanto, es necesario seguir indagando en la relación entre la mielinización y la EA. Sería interesante no solo explorar el potencial de terapias que actúan sobre los oligodendrocitos, sino también analizar el papel de los oligodendrocitos en el curso de la enfermedad, así como la búsqueda de biomarcadores asociados a la mielinización que puedan contribuir al diagnóstico precoz de la EA.

### Conclusiones

En los últimos años, conocer el papel dinámico y dependiente de la actividad de la mielina ha permitido describir su implicación sobre funciones cognitivas como el aprendizaje y la memoria. Así, la plasticidad miélica comienza a adquirir más importancia

y, junto con la plasticidad sináptica, ambas modulan los cambios a largo plazo en las redes neuronales. En este sentido, se ha demostrado que las estrategias promielinizantes mejoran la memoria y, de forma inversa, el bloqueo de la mielinización repercute negativamente sobre esta función cognitiva.

Esto abre nuevas líneas de estudio y terapias para alteraciones tan devastadoras como la EA. Potenciar la remielinización a través de fármacos o estrategias no farmacológicas podría suponer una mejora en la calidad de vida de las personas con EA, las cuales cuentan con pocos tratamientos efectivos en la actualidad. Además, la búsqueda de biomarcadores tempranos relacionados con los oligodendrocitos podría adelantar el diagnóstico y, por tanto, la intervención. Es necesario que las investigaciones futuras se centren en el análisis molecular, celular y sistémico del proceso de mielinización para poder repercutir así sobre su conocimiento y sus potenciales aplicaciones.

#### Bibliografía

- Mahr J, Csibra G. Why do we remember? The communicative function of episodic memory. *Behav Brain Sci* 2017; 41: 1-93.
- Bonetto G, Belin D, Káradóttir RT. Myelin: a gatekeeper of activity-dependent circuit plasticity? *Science* 2021; 374: eaba6905.
- De Faria O Jr, Pama EAC, Evans K, Luzhynskaya A, Káradóttir RT. Neuroglial interactions underpinning myelin plasticity. *Dev Neurobiol* 2018; 78: 93-107.
- Lazari A, Salvan P, Cottaar M, Papp D, Rushworth MFS, Johansen-Berg H. Hebbian activity-dependent plasticity in white matter. *Cell Rep* 2022; 39: 110951.
- Hill RA, Li AM, Grutzendler J. Lifelong cortical myelin plasticity and age-related degeneration in the live mammalian brain. *Nat Neurosci* 2018; 21: 683-95.
- Zhang P, Kishimoto Y, Grammatikakis I, Gottimukkala K, Cutler RG, Zhang S, et al. Senolytic therapy alleviates A $\beta$ -associated oligodendrocyte progenitor cell senescence and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. *Nat Neurosci* 2019; 22: 719-28.
- Ford MC, Alexandrova O, Cossell L, Stange-Marten A, Sinclair J, Kopp-Scheinpflug C, et al. Tuning of Ranvier node and internode properties in myelinated axons to adjust action potential timing. *Nat Commun* 2015; 6: 8073.
- Scheltens P, Barkhof F, Valk J, Algra PR, Van der Hoop RG, Nauta J, et al. White matter lesions on magnetic resonance imaging in clinically diagnosed Alzheimer's disease. Evidence for heterogeneity. *Brain* 1992; 115: 735-48.
- Yamanouchi H, Nagura H. Neurological signs and frontal white matter lesions in vascular parkinsonism. A clinicopathologic study. *Stroke* 1997; 28: 965-9.
- Cajal SR. Degeneration and regeneration of the nervous system. Facsimile of the 1928 edition. London: Oxford University Press, Humphrey Milford; 1928: p. 236-45.
- Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 18-41.
- Maciunas K, Snipas M, Paulauskas N, Bukauskas FF. Reverberation of excitation in neuronal networks interconnected through voltage-gated gap junction channels. *J Gen Physiol* 2016; 147: 273-88.
- Arancibia-Cárcamo IL, Ford MC, Cossell L, Ishida K, Tohyama K, Attwell D. Node of Ranvier length as a potential regulator of myelinated axon conduction speed. *Elife* 2017; 6: e23329.
- Salzer JL, Zalc B. Myelination. *Curr Biol* 2016; 26: R971-5.
- Boullenger AL. The history of myelin. *Exp Neurol* 2016; 283: 431-45.
- Fields RD, Stevens-Graham B. New insights into neuron-glia communication. *Science* 2002; 298: 556-62.
- Río-Hortega P. El 'tercer elemento' de los centros nerviosos. I. La microglía en estado normal. *Bol Soc Esp Biol* 1919; VIII: 67-82.
- Richardson WD, Kessaris N, Pringle N. Oligodendrocyte wars. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 11-8.
- Frisén J. Neurogenesis and gliogenesis in nervous system plasticity and repair. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2016; 32: 127-41.
- Bergles DE, Richardson WD. Oligodendrocyte development and plasticity. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015; 8: a020453.
- Moore S, Meschkat M, Ruhwedel T, Trevisiol A, Tzvetanova ID, Battefeld A, et al. A role of oligodendrocytes in information processing. *Nat Commun* 2020; 11: 5497.
- Noori R, Park D, Griffiths JD, Bells S, Frankland PW, Mabbott D, et al. Activity-dependent myelination: a glial mechanism of oscillatory self-organization in large-scale brain networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 13227-37.
- McKenzie IA, Ohayon D, Li H, De Faria JP, Emery B, Tohyama K, et al. Motor skill learning requires active central myelination. *Science* 2014; 346: 318-22.
- Steadman PE, Xia F, Ahmed M, Mocle AJ, Penning ARA, Geraghty AC, et al. Disruption of oligodendrogenesis impairs memory consolidation in adult mice. *Neuron* 2020; 105: 150-64.e6.
- Pan S, Mayoral SR, Choi HS, Chan JR, Kheirbek MA. Preservation of a remote fear memory requires new myelin formation. *Nat Neurosci* 2020; 23: 487-99.
- Wang F, Ren SY, Chen JF, Liu K, Li RX, Li ZF, et al. Myelin degeneration and diminished myelin renewal contribute to age-related deficits in memory. *Nat Neurosci* 2020; 23: 481-6.
- Xiao L, Ohayon D, McKenzie IA, Sinclair-Wilson A, Wright JL, Fudge AD, et al. Rapid production of new oligodendrocytes is required in the earliest stages of motor-skill learning. *Nat Neurosci* 2016; 19: 1210-7.
- Yu Y, Chen Y, Kim B, Wang H, Zhao C, He X, et al. Olig2 targets chromatin remodelers to enhancers to initiate oligodendrocyte differentiation. *Cell* 2013; 152: 248-61.
- Luo F, Zhang J, Burke K, Romito-DiGiacomo RR, Miller RH, Yang Y. Oligodendrocyte-specific loss of Cdk5 disrupts the architecture of nodes of Ranvier as well as learning and memory. *Exp Neurol* 2018; 306: 92-104.
- Kato D, Wake H, Lee PR, Tachibana Y, Ono R, Sugio S, et al. Motor learning requires myelination to reduce asynchrony and spontaneity in neural activity. *Glia* 2020; 68: 193-210.
- Liu J, Dietz K, DeLoyht JM, Pedre X, Kelkar D, Kaur J, et al. Impaired adult myelination in the prefrontal cortex of socially isolated mice. *Nat Neurosci* 2012; 15: 1621-3.
- Bonnefil V, Dietz K, Amatruda M, Wentling M, Aubry AV, Dupree JL, et al. Region-specific myelin differences define behavioral consequences of chronic social defeat stress in mice. *Elife* 2019; 8: e40855.
- Hughes EG, Orthmann-Murphy JL, Langseth AJ, Bergles DE. Myelin remodeling through experience-dependent oligodendrogenesis in the adult somatosensory cortex. *Nat Neurosci* 2018; 21: 696-706.
- Lazari A, Koudelka S, Sampaio-Baptista C. Experience-related reductions of myelin and axon diameter in adulthood. *J Neurophysiol* 2018; 120: 1772-5.
- Bengtsson SL, Nagy Z, Skare S, Forsman L, Forssberg H, Ullén F. Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1148-50.

36. Hänggi J, Koeneke S, Bezzola L, Jäncke L. Structural neuroplasticity in the sensorimotor network of professional female ballet dancers. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 1196-206.
37. Carreiras M, Seghier ML, Baquero S, Estévez A, Lozano A, Devlin JT, et al. An anatomical signature for literacy. *Nature* 2009; 461: 983-6.
38. Bender AR, Prindle JJ, Brandmaier AM, Raz N. White matter and memory in healthy adults: coupled changes over two years. *Neuroimage* 2016; 131: 193-204.
39. Kynast J, Lampe L, Luck T, Frisch S, Arelin K, Hoffmann KT, et al. White matter hyperintensities associated with small vessel disease impair social cognition beside attention and memory. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018; 38: 996-1009.
40. Garde E, Mortensen EL, Krabbe K, Rostrup E, Larsson HB. Relation between age-related decline in intelligence and cerebral white-matter hyperintensities in healthy octogenarians: a longitudinal study. *Lancet* 2000; 356: 628-34.
41. De Oliveira-Alvares L, Do-Monte FH. Understanding the dynamic and destiny of memories. *Neurosci Biobehav Rev* 2021; 125: 592-607.
42. Atkinson RC, Shiffrin RM. The control of short-term memory. *Sci Am* 1971; 225: 82-90.
43. Tulving E. Multiple memory systems and consciousness. *Hum Neurobiol* 1987; 6: 67-80.
44. Sutherland RJ, Lee JQ, McDonald RJ, Lehmann H. Has multiple trace theory been refuted? *Hippocampus* 2020; 30: 842-50.
45. Nader K, Schafe GE, LeDoux JE. The labile nature of consolidation theory. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1: 216-9.
46. Kerrén C, Linde-Domingo J, Hanslmayr S, Wimber M. An optimal oscillatory phase for pattern reactivation during memory retrieval. *Curr Biol* 2018; 28: 3383-92.e6.
47. Ruffino C, Truong C, Dupont W, Bouguila F, Michel C, Lebon F, et al. Acquisition and consolidation processes following motor imagery practice. *Sci Rep* 2021; 11: 2295.
48. Roy DS, Park YG, Kim ME, Zhang Y, Ogawa SK, DiNapoli N, et al. Brain-wide mapping reveals that engrams for a single memory are distributed across multiple brain regions. *Nat Commun* 2022; 13: 1799.
49. Buzsáki G. The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex* 1996; 6: 81-92.
50. Siapas AG, Wilson MA. Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron* 1998; 21: 1123-8.
51. Monje M. Myelin plasticity and nervous system function. *Annu Rev Neurosci* 2018; 41: 61-76.
52. Gilmore JH, Knickmeyer RC, Gao W. Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19: 123-37.
53. Prosser L, MacDougall A, Sudre CH, Manning EN, Malone IB, Walsh P, et al. Predicting cognitive decline in nondemented elders using baseline metrics of AD pathologies, cerebrovascular disease, and neurodegeneration. *Neurology* 2022 [Epub ahead of print].
54. Beydoun MA, Noren Hooten N, Weiss J, Maldonado AI, Beydoun HA, Katzell LI, et al. Plasma neurofilament light as blood marker for poor brain white matter integrity among middle-aged urban adults. *Neurobiol Aging* 2022; 121: 52-63.
55. Pelvig DP, Pakkenberg H, Stark AK, Pakkenberg B. Neocortical glial cell numbers in human brains. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 1754-62.
56. Iram T, Kern F, Kaur A, Myneni S, Morningstar AR, Shin H, et al. Young CSF restores oligodendrogenesis and memory in aged mice via Fgf17. *Nature* 2022; 605: 509-15.
57. Pajevic S, Basser PJ, Fields RD. Role of myelin plasticity in oscillations and synchrony of neuronal activity. *Neuroscience* 2014; 276: 135-47.
58. Chen JF, Liu K, Hu B, Li RR, Xin W, Chen H, et al. Enhancing myelin renewal reverses cognitive dysfunction in a murine model of Alzheimer's disease. *Neuron* 2021; 109: 2292-307.e5.
59. Frisoni GB, Altomare D, Thal DR, Ribaldi F, Van der Kant R, Ossenkoppele R, et al. The probabilistic model of Alzheimer disease: the amyloid hypothesis revised. *Nat Rev Neurosci* 2022; 23: 53-66.
60. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 101-12.
61. Trelle AN, Carr VA, Wilson EN, Swarovski MS, Hunt MP, Toueg TN, et al. Association of CSF biomarkers with hippocampal-dependent memory in preclinical Alzheimer disease. *Neurology* 2021; 96: e1470-81.
62. Dong YX, Zhang HY, Li HY, Liu PH, Sui Y, Sun XH. Association between Alzheimer's disease pathogenesis and early demyelination and oligodendrocyte dysfunction. *Neural Regen Res* 2018; 13: 908-14.
63. Esteve P, Rueda-Carrasco J, Inés Mateo M, Martín-Bermejo MJ, Draffin J, Pereyra G, et al. Elevated levels of secreted-frizzled-related-protein 1 contribute to Alzheimer's disease pathogenesis. *Nat Neurosci* 2019; 22: 1258-68.
64. Bartzokis G. Alzheimer's disease as homeostatic responses to age-related myelin breakdown. *Neurobiol Aging* 2011; 32: 1341-71.
65. Dean DC 3rd, Hurley SA, Kecskemeti SR, O'Grady JP, Canda C, Davenport-Sis NJ, et al. Association of amyloid pathology with myelin alteration in preclinical Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2017; 74: 41-9.
66. Xu DE, Zhang WM, Yang ZZ, Zhu HM, Yan K, Li S, et al. Amyloid precursor protein at node of Ranvier modulates nodal formation. *Cell Adh Migr* 2014; 8: 396-403.
67. Grubman A, Chew G, Ouyang JF, Sun G, Choo XY, McLean C, et al. A single-cell atlas of entorhinal cortex from individuals with Alzheimer's disease reveals cell-type-specific gene expression regulation. *Nat Neurosci* 2019; 22: 2087-97.
68. Mathys H, Davila-Velderrain J, Peng Z, Gao F, Mohammadi S, Young JZ, et al. Single-cell transcriptomic analysis of Alzheimer's disease. *Nature* 2019; 570: 332-7.
69. Cui X, Guo YE, Fang JH, Shi CJ, Suo N, Zhang R, et al. Donepezil, a drug for Alzheimer's disease, promotes oligodendrocyte generation and remyelination. *Acta Pharmacol Sin* 2019; 40: 1386-93.
70. Zhou Y, Song WM, Andhey PS, Swain A, Levy T, Miller KR, et al. Human and mouse single-nucleus transcriptomics reveal TREM2-dependent and TREM2-independent cellular responses in Alzheimer's disease. *Nat Med* 2020; 26: 131-42.

### Myelination as a modulating factor in memory circuitry

**Introduction.** Myelin has been understood for many years as a static component that regulates the speed of electrical impulse transmission. However, multiple works defend a dynamic role dependent on experience. This has allowed the development of a new concept called myelin plasticity that contributes, together with synaptic plasticity, to the long-term changes that occur in neuronal circuits during learning and memory. Therefore, this review will address the latest published data regarding the role of myelination with memory.

**Development.** Evidence from human neuroimaging studies demonstrates that myelination can change due to activity-dependent modulation, such that learning can modify the axon myelination. Alternatively, it has also been shown that interfering with myelination, using transgenic rodent models, significantly impairs memory processes. This has important implications in alterations as severe as Alzheimer's disease, where transcriptional changes and in the phenotype of cells associated with the myelination process begin to be described.

**Conclusions.** The new knowledge supports the concept of myelin plasticity and its implications for memory, which opens a new opportunity for the treatment of deficits that affect this cognitive function.

**Key words.** Alzheimer's disease. Memory. Myelination. Myelin plasticity. Oligodendrocyte. Oligodendrocyte progenitor cell.