



**XLVII LECCIÓN CONMEMORATIVA
JIMÉNEZ DÍAZ**

Madrid, 19 Mayo 2015

**“El proyecto BRAIN: mapeo de la
conectividad neuronal y su relevancia clínica”**

Dr. Rafael Yuste

Departamento de Ciencias Biológicas,
Universidad de Columbia, Nueva York



El proyecto BRAIN: mapeo de la conectividad neuronal y su relevancia clínica, Dr. Rafael Yuste

Texto modificado parcialmente de: El nuevo siglo del cerebro, Rafael Yuste y George M. Church, INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, mayo 2014.

A pesar de llevar un siglo de intensas investigaciones, los neurocientíficos siguen sin conocer el funcionamiento del cerebro, el órgano de apenas 1,5 kilogramos que constituye la base de nuestra actividad consciente. Muchos han intentado abordar el problema estudiando el sistema nervioso de organismos más sencillos. Establecer una relación entre la biología y el comportamiento humano reviste aún mayor dificultad. Los medios de comunicación informan a menudo sobre estudios que demuestran la activación de ciertas regiones cerebrales cuando nos sentimos rechazados o hablamos una lengua extranjera. Estas noticias pueden darnos la sensación de que la tecnología actual aporta datos fundamentales sobre el funcionamiento del cerebro, pero tal idea resulta engañosa.

La neurociencia ha llegado a una encrucijada. Ya tenemos medios para medir la actividad de neuronas individuales en humanos vivos. Pero para lograr avances importantes el campo necesita nuevas técnicas que permitan monitorizar y también modificar la actividad eléctrica de miles e incluso millones de neuronas. Tales técnicas deben ayudar a descifrar lo que el pionero neuroanatómista Santiago Ramón y Cajal llamó «las selvas tenebrosas en las que tantos exploradores se han perdido».

Los métodos avanzados permitirían, en principio, salvar la brecha de conocimiento entre el impulso nervioso y la cognición. En concreto, cómo se produce la percepción, la emoción, la toma de decisiones y, en último término, la consciencia en sí misma. Descifrar los patrones precisos de la actividad del cerebro ayudará a entender los fallos de los circuitos neurales en trastornos psiquiátricos y neurológicos como la esquizofrenia, el autismo, el alzhéimer o el párkinson. Solo podremos entender los mecanismos que intervienen en la percepción de una flor si examinamos la actividad eléctrica de los circuitos cerebrales, formados por miles de neuronas.

El cerebro quizá presente propiedades emergentes que no pueden conocerse a partir de la inspección de neuronas individuales o de una imagen de baja resolución de la actividad de un gran grupo de neuronas. La percepción de una flor o un recuerdo de la infancia solo pueden discernirse mediante la observación de las señales eléctricas transmitidas a lo largo de intrincadas cadenas de cientos o miles de neuronas. Aunque tales retos no resultan nuevos, aún no existen las herramientas para medir la actividad de los circuitos individuales que subyacen a la percepción o a un recuerdo, o que originan los comportamientos complejos y las funciones cognitivas.



Para realizar ese tipo de análisis, necesitamos métodos novedosos que midan la actividad eléctrica y vayan más lejos que los actuales. Estos últimos solo aportan una foto precisa sobre el funcionamiento de pequeños grupos de neuronas, o bien brindan imágenes que barren áreas cerebrales más amplias pero sin la resolución necesaria para identificar circuitos neurales que se activan o desactivan.

Para tener una idea de los patrones emergentes de la actividad cerebral hacen falta nuevos dispositivos que permitan analizar grupos de miles de neuronas. La nanotecnología, que trabaja con materiales a veces de menor tamaño que el de una molécula, puede ayudar a realizar registros a gran escala. Se han construido prototipos de matrices que incorporan más de 100.000 electrodos sobre una base de silicio; tales dispositivos permitirían medir la actividad eléctrica de decenas de miles de neuronas en la retina. Si se perfecciona la técnica, se podrán apilar las matrices en estructuras tridimensionales, reducir los electrodos para evitar el daño tisular y alargar las vías para llegar a zonas profundas de la corteza cerebral, la capa más externa del cerebro. Tales avances harían posible analizar miles de neuronas de un paciente e identificar a la vez las propiedades eléctricas de cada célula.

Los electrodos representan solo una de las maneras de estudiar la actividad de las neuronas. En los laboratorios se están empezando a emplear otros métodos no basados en sensores eléctricos. Los biólogos han tomado prestadas las técnicas desarrolladas por físicos, químicos y genetistas y están comenzando a visualizar neuronas vivas en animales despiertos que realizan sus actividades cotidianas.

Una muestra de lo que nos puede deparar el futuro la aportó Misha Ahrens, del Instituto Médico Howard Hughes en Ashburg, Virginia, tras obtener imágenes microscópicas del cerebro de una larva de pez cebra. Se trata de uno de los organismos favoritos de los neurobiólogos porque es transparente durante la fase larvaria, lo que permite una inspección fácil de sus entrañas, incluido el cerebro. En el experimento, las neuronas del pez fueron modificadas genéticamente para que emitieran luz fluorescente cuando los iones de calcio entraran en una célula que se había activado. Un tipo novedoso de microscopio proyectaba una lámina de luz sobre todo el cerebro mientras una cámara tomaba cada segundo fotos de las neuronas que iban iluminándose.

Esta técnica, conocida como obtención de imágenes del calcio (calcium imaging) y empleada por primera vez por nosotros (Yuste) para medir la actividad eléctrica de circuitos neurales, permitió examinar el 80 por ciento de las 100.000 neuronas del pez cebra. Cuando el animal se hallaba en reposo, numerosas regiones de su sistema nervioso se activaban y desactivaban siguiendo un misterioso patrón. Desde que Berger introdujera el empleo del EEG, se ha sabido que el sistema nervioso se halla casi siempre activo. El experimento con el pez cebra abre la esperanza de que nuevas técnicas puedan ayudar a encarar el mayor reto de la neurociencia: saber interpretar la excitación espontánea y persistente de grandes grupos de neuronas. El experimento del pez cebra es tan solo el comienzo, porque todavía se necesitan



mejores métodos para descubrir cómo la actividad cerebral da lugar al comportamiento. Hace falta diseñar nuevos microscopios que permitan visualizar de forma simultánea la actividad neural en tres dimensiones. Además, la técnica de imagen del calcio resulta demasiado lenta para seguir la rápida descarga de las neuronas y no puede medir las señales inhibitoras que aplacan su actividad eléctrica.

Algunos de estos métodos ópticos ya se han aplicado con éxito para examinar el cerebro de animales. Si se perfeccionan, podrían llegar a emplearse para mirar a través del cráneo. Sin embargo, no pueden penetrar lo suficiente en el cerebro como para detectar sus estructuras profundas. Pero una invención reciente ayudaría a solucionar esta dificultad. Mediante una técnica llamada microendoscopia, los neurorradiólogos insertan un tubo estrecho y flexible en la arteria femoral y lo hacen llegar a muchas partes del cuerpo, incluido el cerebro; de este modo, las microscópicas guías luminosas introducidas en el tubo pueden realizar su función. En 2010, un grupo del Instituto Karolinska de Estocolmo presentó un dispositivo (extroduser) que permite perforar con seguridad la arteria o el vaso por el que se introduce el endoscopio, lo que hace que cualquier parte del cerebro, no solo los vasos sanguíneos, sean accesibles a distintas técnicas de formación de imágenes o de registro eléctrico.

Debido a que se basa en la ingeniería genética, la ontogenética puede requerir largos protocolos de aprobación antes de que pueda ser ensayada o empleada en terapias para humanos. Una alternativa más práctica para determinadas aplicaciones consiste en unir neurotransmisores (las moléculas que regulan la actividad de las neuronas) a una sustancia fotosensible, denominada «jaula molecular». Esta se desintegra como consecuencia de la exposición a la luz, con lo que el neurotransmisor se libera y se vuelve operativo. En un estudio realizado en 2012, Steven Rothman, de la Universidad de Minnesota, en colaboración con el laboratorio de Yuste, empleó jaulas de rutenio asociadas con GABA, un neurotransmisor que disminuye la actividad neural. Las introdujo en la corteza cerebral expuesta de ratas a las que se provocaban crisis epilépticas mediante métodos químicos. Un pulso de luz azul sobre el cerebro producía la liberación de GABA y calmaba las crisis. Ya se están utilizando técnicas optogenéticas similares para investigar la función de determinados circuitos neurales. Si se desarrollan más, podrían servir para tratar algunos trastornos neurológicos y mentales.

Todavía hay un largo trecho entre la investigación básica y las aplicaciones clínicas. Cada nueva idea que surja para medir y manipular la actividad nerviosa a gran escala deberá ser comprobada primero en moscas del vinagre, parásitos intestinales y roedores, antes de ensayarse en humanos. Una intensa investigación podría llevar a visualizar y controlar una gran parte de las 100.000 neuronas del cerebro de la mosca del vinagre en quizás unos diez años. Algunas técnicas, como el uso de electrodos finos para corregir disfunciones en circuitos neurales de pacientes



deprimidos o epilépticos, podrían introducirse en la práctica clínica en unos pocos años, pero otras necesitarán una década o más.

A medida que los métodos ganen en complejidad, los investigadores necesitarán gestionar y compartir enormes conjuntos de datos. Visualizar la actividad de todas las neuronas de la corteza cerebral de un ratón podrá generar en una hora 300 teraoctetos de datos comprimidos. Pero ello no supone una tarea imposible. Construir instalaciones de investigación, similares a observatorios astronómicos, centros genómicos y aceleradores de partículas, permitirá adquirir, integrar y distribuir la ingente cantidad de datos. Así como el Proyecto Genoma Humano impulsó la bioinformática para que manejara los datos de la secuenciación genómica, la disciplina de la neurociencia computacional podría descodificar el funcionamiento de sistemas nerviosos enteros.

El análisis de petaoctetos de datos hará algo más que poner orden a la multitud de nueva información; podrá sentar las bases de nuevas teorías sobre cómo se traduce la cacofonía de impulsos nerviosos en la percepción, el aprendizaje o la memoria. También permitirá confirmar o deshacer hipótesis que anteriormente no podían ser comprobadas. Una teoría fascinante postula que las numerosas neuronas implicadas en la actividad de un circuito producen ciertas secuencias de impulsos, conocidas como atractores, que corresponderían a procesos cerebrales emergentes (un pensamiento, un recuerdo o una decisión). En un estudio reciente, un ratón debía decidir si atravesar una sección u otra en un laberinto virtual proyectado en una pantalla. La acción estimuló docenas de neuronas, las cuales exhibieron cambios dinámicos de actividad semejantes a los de un atractor.

Una mayor comprensión de los circuitos neurales podría mejorar el diagnóstico de enfermedades como el alzhéimer o el autismo y proporcionar un mayor entendimiento de sus causas. En lugar de diagnosticarlas y tratarlas solo por sus síntomas, los médicos podrían buscar las alteraciones en la actividad de los circuitos responsables de cada trastorno y administrar terapias para corregir esas anomalías. Sin duda, el conocimiento de las causas de las enfermedades conllevará beneficios económicos para la medicina y la biotecnología. Como ocurrió con el Proyecto Genoma Humano, habrá que resolver cuestiones éticas y legales, en especial si se llega a identificar y alterar los estados mentales (lo que precisará salvaguardar el consentimiento y la privacidad de los pacientes).

No obstante, para que los distintos proyectos sobre el cerebro tengan éxito, los científicos y sus patrocinadores deben centrarse en el objetivo de visualizar y controlar los circuitos neurales. La idea de la Iniciativa BRAIN surgió de un artículo publicado en la revista *Neuron* en junio de 2012. En él, nuestro grupo y otros autores sugerimos una colaboración a largo plazo entre físicos, químicos, nanocientíficos, biólogos moleculares y neurocientíficos para desarrollar un mapa



de la actividad cerebral, el cual se elaboraría tras aplicar nuevas técnicas que registraran y controlaran la actividad eléctrica de circuitos neurales completos. Insistimos en que, a medida que el ambicioso proyecto BRAIN evoluciona, se conserve nuestra idea inicial de crear métodos innovadores. El ámbito de investigación del cerebro es muy amplio, y la iniciativa podría fácilmente degenerar en una lista de deseos diversos que intentan satisfacer los intereses de las numerosas subdisciplinas de la neurociencia. Se convertiría entonces en poco más que un complemento a los proyectos que se están llevando a cabo en muchos laboratorios que trabajan de manera independiente.

Si así sucede, el progreso será puramente fortuito y los mayores retos técnicos podrían frustrarse. El desarrollo de instrumentos que permitan visualizar de forma simultánea la descarga eléctrica de millones de neuronas en regiones enteras del cerebro solo puede lograrse con el esfuerzo continuado de un gran equipo interdisciplinario. Las nuevas técnicas podrían entonces alojarse en grandes instalaciones, semejantes a un observatorio, para ser compartidas por la comunidad neurocientífica. Creemos que sin estas herramientas innovadoras, la neurociencia seguirá atascada y no será capaz de detectar las propiedades emergentes del cerebro que subyacen a un sinfín de comportamientos. La mejor capacidad para entender y usar el lenguaje de las neuronas es el modo más productivo de construir una gran teoría sobre el funcionamiento de la máquina más compleja de la naturaleza.