



LOS NUEVOS RETOS DE LA NEUROCIENCIA

# Circuitos del cerebro

Múltiples y millonarios esfuerzos para mapear las conexiones entre neuronas se enfrentan a la gigantesca complejidad de las células cerebrales.

Por Ángela Posada-Swofford

**E**s imposible no maravillarse ante una neurona. Arracimados en árboles que crean selvas al interior de nuestro cerebro, estos pequeños prodigios del pensamiento viven dentro de una constante cacofonía, charlando entre sí por medio de su propio lenguaje secreto de química y electricidad. Transmitido a cientos de kilómetros por segundo con una energía de 80 milésimas de un voltio, este sutil y a la vez poderoso tráfico de recados, conocido como transmisión sináptica, es fascinantemente responsable de cada sensación, cada recuerdo y cada imagen que nos formamos a diario.

Pero si el funcionamiento de una neurona es complejo, el tratar de hacer un mapa de sus conexiones y a partir de allí entender cómo funcionan –y no funcionan– el cerebro y la mente, es el mayor reto de los neurocientíficos, y a la vez el reflejo de las limitaciones de la neurociencia actual.



**INICIATIVA.** Francis Collins en 2013 durante la presentación del proyecto BRAIN; atrás, el entonces presidente de EUA, Barack Obama.

Existen varios grandes proyectos a escala global para mapear en su totalidad los circuitos neuronales humanos. Esas iniciativas tienen diferentes áreas de experticia y alcance, sin embargo en diciembre de 2017 sus representantes se reunieron en Australia para declarar que ningún programa es capaz de enfrentarse por sí solo “al reto de medir, mapear, hacer imágenes, modelar, simular, entender, diagnosticar y curar el cerebro”.

Entonces, formaron la Global Brain Initiative, acordando que sus esfuerzos de ahora en adelante deben incluir a sus gobiernos, industria, academia, empre-

sarios y ciudadanos; que entienden que su misión es incluir al mundo en desarrollo, y que deben compartir conocimientos y herramientas para la causa común. La primera reunión oficial de la GBI tendrá lugar este año en Corea.

## Exquisitamente complejo

Un cerebro humano promedio tiene unos 85,000 millones de neuronas. Para cada una de ellas hay cientos de miles de conexiones posibles, con lo cual el número de sinapsis es literalmente de ➔

proporciones astronómicas. A modo de comparación, el cerebro de un ratón tiene apenas 70 millones de neuronas, cada una de las cuales tiene 45,000 conexiones. En este momento mapear al roedor es una tarea monumentalmente imposible.

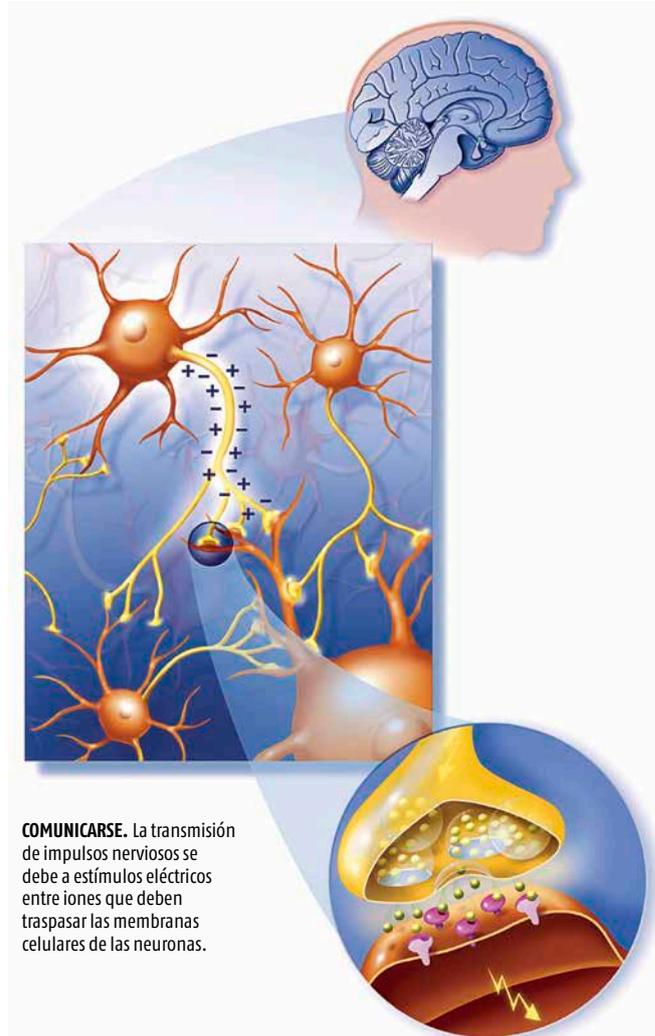
“Si todas las supercomputadoras que existen en el mundo se usaran para mapear una pequeña región del cerebro humano, tomaría miles de años calcular todas las conexiones posibles”, escribió en 2014 el neuropsiquiatra de Harvard Jon Lief.

Según Lief, la tecnología actual, a pesar de sus grandes esfuerzos, aún no permite observar neuronas individuales mientras están vivas y activas en el cerebro humano. La acción en milisegundos de los circuitos cerebrales no es observable porque los escáneres de resonancia magnética funcional (fMRI) sólo generan información en el marco de un segundo. Por otra parte, el tejido nervioso tiene varios otros tipos de células llamadas glías que, aunque no son neuronas (su función es proteger y nutrir a éstas), forman sus propias redes que operan a escalas diferentes al mismo tiempo. Mapear únicamente la actividad de las neuronas, entonces, es apenas la mitad de la película.

### En compañía de las neuronas

Las neuronas son células con una gran variedad de formas. Mientras que todas tienen dos extremidades, hay unas cuyos cuerpos parecen estrellas, otras semejan pirámides, y algunas son más bien redondas. Las hay de axones, o tallos largos y cortos; otras tienen una larga cabellera de dendritas que parecen las ramas de un árbol o el abundante pelo de una sirena, mientras que otras apenas si tienen un par de cortas extensiones.

Las neuronas se la pasan conversando y oyendo disimuladamente lo que dicen las vecinas. Para escuchar usan por lo general a las dendritas, y para hablar utilizan los axones y sus terminaciones nerviosas, aunque hay dendritas que también disparan mensajes. “Como señoras elegantes que se besan en el aire para no dañarse el maquillaje, las dendritas y los axones no llegan a tocarse físicamente”, describe bellamente Diane Ackerman en su libro *Magia y misterio de la mente: la alquimia del cerebro*. Son capaces de comunicarse hasta con 100,000 otras neuronas, algunas gritando su mensaje a



**COMUNICARSE.** La transmisión de impulsos nerviosos se debe a estímulos eléctricos entre iones que deben traspasar las membranas celulares de las neuronas.

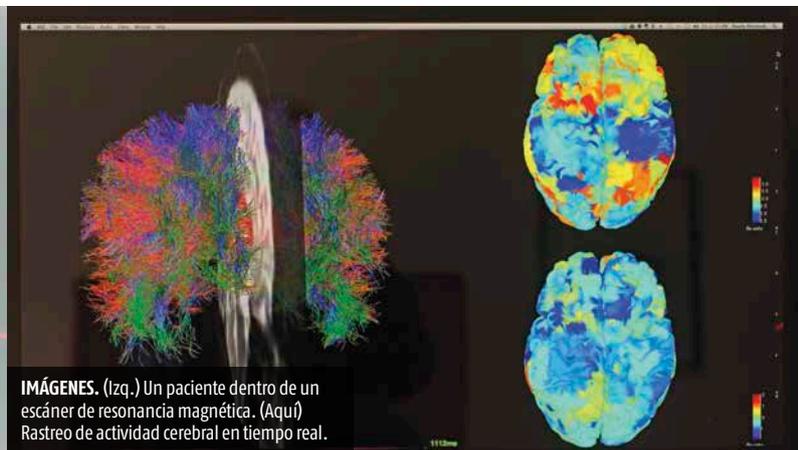
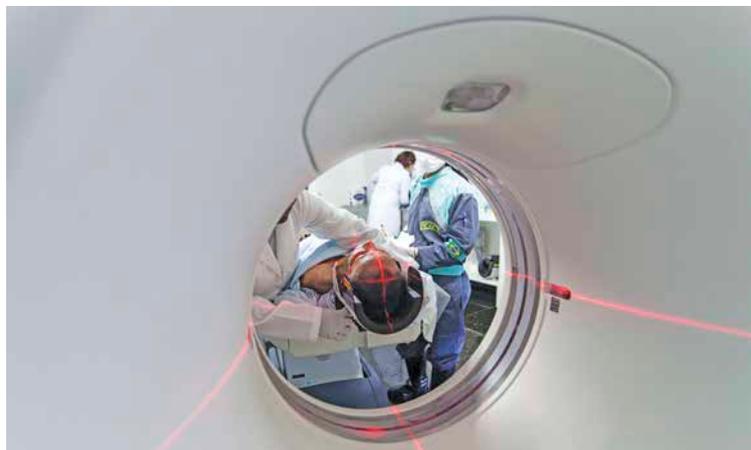
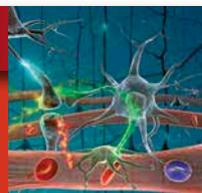
pleno pulmón, otras charlando sosegadamente entre sí. Cuando las sorprenden, o cuando están aprendiendo algo, germinan

nuevas y más largas cabelleras de dendritas, aumentando su alcance e influencia.

Las células del cerebro se comunican saludándose entre millones de diminutos puntos de contacto, que son delgados canales entre las células, llamados sinapsis (del griego “enlace”). El contacto sucede en menos de una milésima de segundo. Cuando la neurona habla con sus vecinas, libera unas moléculas especiales, o

### Sabías que...

Durante una descarga eléctrica pasan al interior de una neurona, a través de poros especializados en la membrana de esta célula, unas 15,000 partículas de calcio.

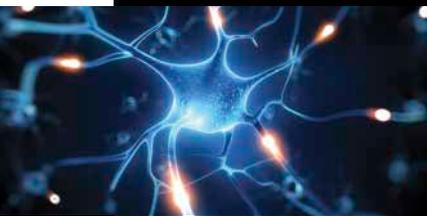


**IMÁGENES.** (Izq.) Un paciente dentro de un escáner de resonancia magnética. (Aquí) Rastreo de actividad cerebral en tiempo real.

FOTOS: GETTY IMAGES

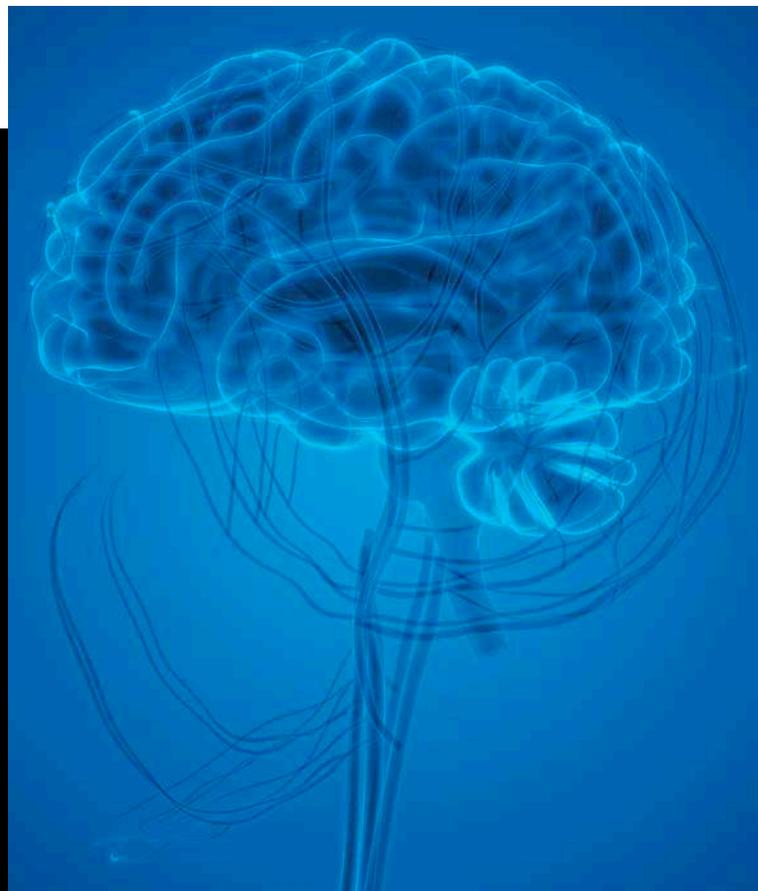
# Lo mismo pero más práctico

**E**n el análisis de las estructuras cerebrales se han encontrado semejanzas entre diversas especies animales. Por ejemplo, un estudio de la Universidad de Chicago reveló que algunas de las neuronas del cerebro de las aves forman el mismo tipo de 'circuitos' e incluso tienen la misma estructura molecular que ciertas células que permiten la conectividad entre diferentes áreas del neocórtex de los mamíferos. Otro hallazgo es que este tipo de células también



puede encontrarse en cocodrilos; aun cuando el cerebro de mamíferos, aves y reptiles tienen estructuras anatómicas muy distintas, pueden emplear el mismo tipo de células. El estudio encabezado por el neurobiólogo Clifton Ragsdale, publicado en la revista *Current Biology*, busca confirmar la hipótesis de que

estos tres tipos de cerebros usan la misma clase de células con semejante tipo de conexiones nerviosas, aunque con diferente clase de organización, esto según las necesidades evolutivas de las especies. Fuente: [uchospitals.edu](http://uchospitals.edu); [phys.org](http://phys.org)



neurotransmisores (de los cuales existen como cien), que pasan flotando a través de la pequeña grieta para pegarse a los receptores que hay en el otro lado.

Esos receptores son interruptores on/off que activan a la célula que sigue, como si fueran las llaves que encienden el motor de un automóvil. Pero una molécula sola no es suficiente para que pase el mensaje. Se necesitan muchas, cada una pegándose a su receptor en perfecta sincronía. Una vez que las puertas en la membrada de cada neurona se abren, entran y salen oleadas de iones de potasio, calcio, sodio y cloruro, creando una carga eléctrica en la neurona receptora, que la pasa a su vecina, y así sucesivamente hasta que el mensaje involucra a bosques enteros de células.

## Un cerebro humano promedio tiene unos 85,000 millones de neuronas. Para cada una de ellas hay cientos de miles de conexiones posibles.

### Difícil inventario

Quienes intentan hacer un mapa del funcionamiento de las redes de nuestro cerebro deben vérselas con todo lo anterior. Según Lief, una enorme complicación es que los circuitos neuronales disparan en un milisegundo, mientras que en el milisegundo siguiente la misma neurona puede participar en un circuito totalmente distinto. La célula en general es sumamente activa: sus propiedades eléctricas cambian, al igual que los tipos de neurotransmisores; hay muchos tipos de sinapsis y las conexiones son podadas a diario.

“Pero uno de los misterios más grandes es el número de especies de neuronas que existen y cómo definir las”, escribe Lief en su blog. “Hay muchas características funcionales –diferencias de arquitectura, densidad, tamaño, orientación, propiedades eléctricas, estructura de sus circuitos, y una montaña de disimilitudes entre las dendritas como, por ejemplo, el ángulo de las ramas y la tortuosidad del árbol-. En resumen, no es claro cuántas clases de neuronas existen, ni es obvio cuáles son sus características. Los estudios recientes demuestran que hay mucha más variedad de la que creíamos.”

¿Es posible que cada neurona sea un individuo único y ligeramente distinto de los miles de millones que hay en el cerebro humano? ¿Pueden nuevos tipos de neuronas evolucionar y crecer dentro de cerebros individuales? Éstas son dos interesantes preguntas que habrá que contestar antes de mapear el cerebro. ➔

FOTOS: FIGHT FOR SIGHT; GETTY IMAGES



**INVESTIGADOR.** Profesor en neurociencias Matteo Garandini, del University College London.



**PIEZAS.** (Arriba) El doctor canadiense Alan C. Evans, investigador y director de Centro McGill de Neurociencia Integrativa, ha desarrollado junto con su equipo (izquierda) un método para crear modelos en 3D del cerebro humano, los más precisos al momento.

◀ Otro problema fundamental en la neurociencia actual es que en el cerebro no existe, o no se ha encontrado, un centro donde reside la experiencia subjetiva de la persona. El punto donde se coaligan en nuestra mente cosas como la palabra papagayo, o la sensación de sumergirnos bajo el agua.

Según Matteo Carandini, del University College London, la mayoría de los científicos simplemente evita la pregunta de lo que puede ser la mente porque por el momento la respuesta parece imposible con las teorías moleculares actuales. La mayoría asume que de alguna manera las redes de impulsos eléctricos neuronales crean la experiencia subjetiva de la mente.

“Cuando el público general lee resultados de estudios en el escáner fMRI que describen un comportamiento asociado con la iluminación de alguna parte del cerebro, tienden a tomar esa información como una explicación sin ninguna duda”, escribió Carandini en *Nature Neuroscience* en 2012. “Pero la mayoría de los neurocientíficos estará de acuerdo en que, salvo algunas notables excepciones, la relación entre los circuitos neuronales y el comportamiento no se ha establecido aún”.

De hecho, dice Lieff, hay poca evidencia directa de que el fMRI como se emplea actualmente mide la actividad neuronal. “Lo que cada punto de luz en las pantallas del fMRI captura es la circulación sanguínea en una región de aproximadamente 80,000 neuronas y cuatro millones de sinapsis. Pero ésta es una correlación aproximada de la actividad de las neuronas. No es algo exacto”.

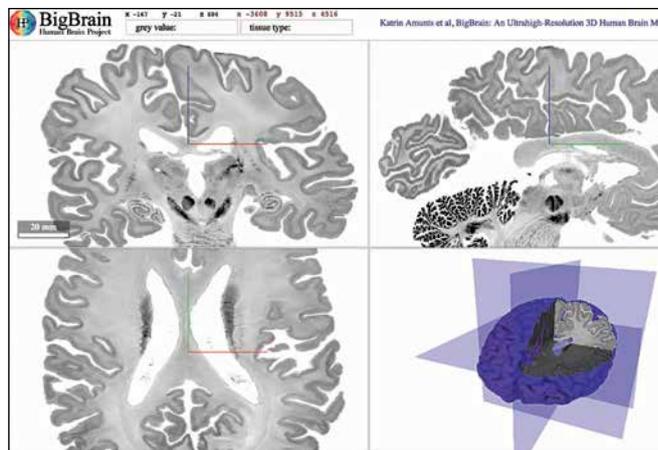
## Un atlas asombroso

A pesar de dificultades como éstas, hay algunos proyectos de mapear y visualizar el cerebro humano que avanzan como locomotoras. En el Human Brain Project, por ejemplo, un equipo internacional de investigadores encabezados por científicos alemanes y canadienses creó un atlas del cerebro que tiene 50 veces más resolución que los anteriores. Para lograrlo, tuvieron que cortar un cerebro *post mortem* de una mujer de 65 años en miles de delgadas secciones que luego pegaron digitalmente con la ayuda de supercomputadoras.

Alan Evans y sus colegas del Instituto Neurológico de Montreal tuvieron que ingeniárselas para empalmar las más de 7,000 imágenes, y alinearlas de tal manera que cada una encajara en su posición original en el cerebro. El resultado es un mapa en 3D que muestra detalles de hasta 20 micrómetros, es decir, aproximadamente el mismo tamaño de células

### Sabías que...

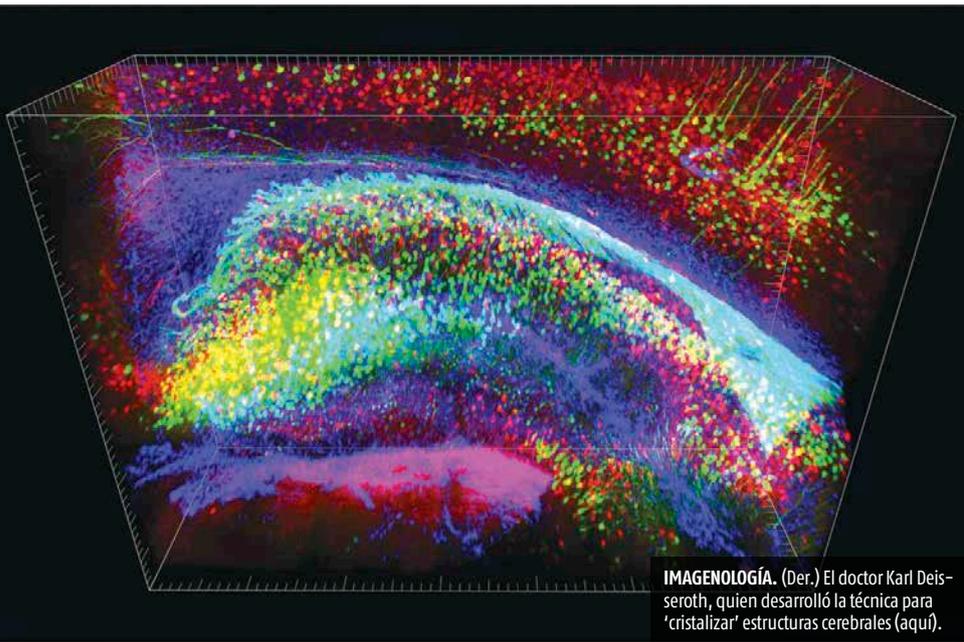
El estrés crónico y la depresión pueden causar una disminución en el tamaño del cerebro.



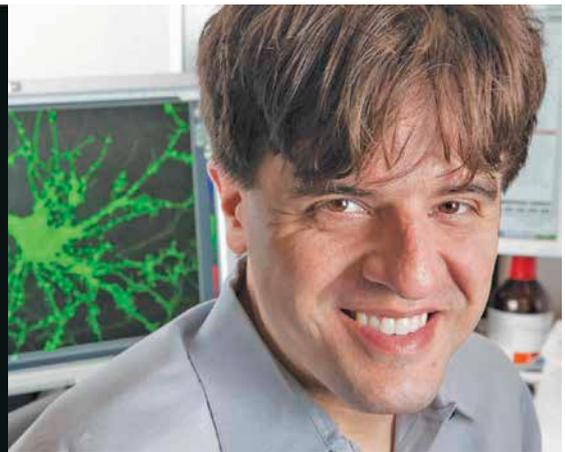
### MAYOR COMPRENSIÓN

Este corte de sección del cerebro en 3D es una valiosa herramienta para estudiar los circuitos cerebrales. La técnica fue desarrollada por el equipo del doctor Alan C. Evans, de la Universidad McGill, en Canadá.

FOTOS: AMUNTS/ZILLES/ EVANS ET AL.; INSTITUTE OF NEUROSCIENCE AND MEDICINE/ HUMAN BRAIN PROJECT; MCGILL CENTRE FOR INTEGRATIVE; GETTY IMAGES



**IMAGENOLÓGIA.** (Der.) El doctor Karl Deisseroth, quien desarrolló la técnica para 'cristalizar' estructuras cerebrales (aquí).



Lo que hicieron los ingenieros químicos fue transformar el tejido biológico de los lípidos en un nuevo estado comparable a la petrificación, pero usando hidrogel. Al calentarse a la temperatura del cuerpo, el hidrogel forma andamios de polímeros

en todo el tejido. El resultado es un cerebro entero (por ahora el de un ratón) transparente, con todas sus estructuras importantes –neuronas, axones, dendritas, sinapsis, proteínas, ácidos nucleicos y demás– intactos y en su lugar.

Aunque el cerebro humano es muy grande para ser estudiado entero con la tecnología Clarity, Deisseroth dice que la técnica ya se puede usar para visualizar bloques de cerebro humano mil veces más grandes que las delgadas secciones usadas normalmente en estudios de visualización.

Quizá lo más emocionante para la neurociencia es que, al preservar la completa continuidad de las neuronas, Clarity hace posible seguir las conexiones individuales de las neuronas a lo largo de grandes distancias entre el cerebro. De paso, permite recoger una detallada información molecular que describa las funciones de una célula de modo que no es posible con otros métodos.

“Este triunfo de la ingeniería química promete cambiar la manera en que estudiamos la anatomía del cerebro y cómo ésta es transformada por las enfermedades”, señala el médico Thomas Insel, hasta hace poco director del Instituto Nacional de Salud Mental de Stanford, en un comunicado. “De ahora en adelante el estudio a profundidad de nuestro órgano tridimensional ya no estará constreñido por métodos bidimensionales.”

Tanto misterio aún dentro de un paquetito tan pequeño como una neurona. No en vano se dice que llegar a entender bien nuestro cerebro es más difícil y complejo que colonizar el Cosmos. Más subyugante todavía es la noción de que todo lo que somos, todos nuestros recuerdos, esperanzas y sentimientos, pueden reducirse a la etérea transferencia de unos cuantos iones a través de la membrana de las paredes de las células del cerebro. **M**

humanas, a través del cual se puede navegar, acercándose o alejándose digitalmente de los tejidos.

Según explican en un artículo de la revista *Science* titulado “Big Brain”, en 2013, los investigadores hicieron énfasis en mapear las fronteras entre las diferentes regiones cerebrales. El resultado produjo entre 100 y 200 áreas en nuestro cerebro, que les darán a los neurocientíficos una guía mucho más detallada que seguir para estudiar las funciones de este órgano aún inescrutable.

Dicen los expertos que el objetivo es tener en el futuro un cerebro de referencia que muestre una resolución verdaderamente celular, de uno o dos micrómetros, en lugar de 20. Ésa es una meta alucinante por dos razones. Una, porque tal mapa contendría varios petabytes de información a ser procesados en tiempo real, una capacidad de procesamiento que no tienen las computadoras actuales, aunque cada día que pasa la tecnología de la información corre hacia ese futuro.

El segundo obstáculo es que es difícil cortar tajadas ultradelgadas de un cerebro, a menos que no haya necesidad de cortar las tajadas, y más bien poder visualizar, con una resolución altísima, las células y fibras nerviosas directamente dentro del tejido cerebral intacto. Ése es un reto complicado pues el cerebro, como cualquier otro tejido, tiende a ser opaco porque las grasas en sus células bloquean la luz.

Uniendo esfuerzos con un equipo de ingenieros químicos de la Universidad de Stanford, el psiquiatra Karl Deisseroth, de la misma universidad, creó un proceso llamado Clarity que derrite esos lípidos en las células, reemplazándolos con una sustancia gelatinosa transparente que permite ver las estructuras cerebrales como si fueran de cristal. Los lípidos son moléculas estructuralmente importantes que le confieren al cerebro gran parte de su sostén, por lo que al removerlas se corre el peligro de que el tejido circundante se desbarate.

## Estos avances prometen cambiar el estudio de la anatomía del cerebro.

### PARA SABER MÁS

<http://bit.ly/2nvHWQ7> El interior de un cerebro transparente de ratón, con la tecnología Clarity.