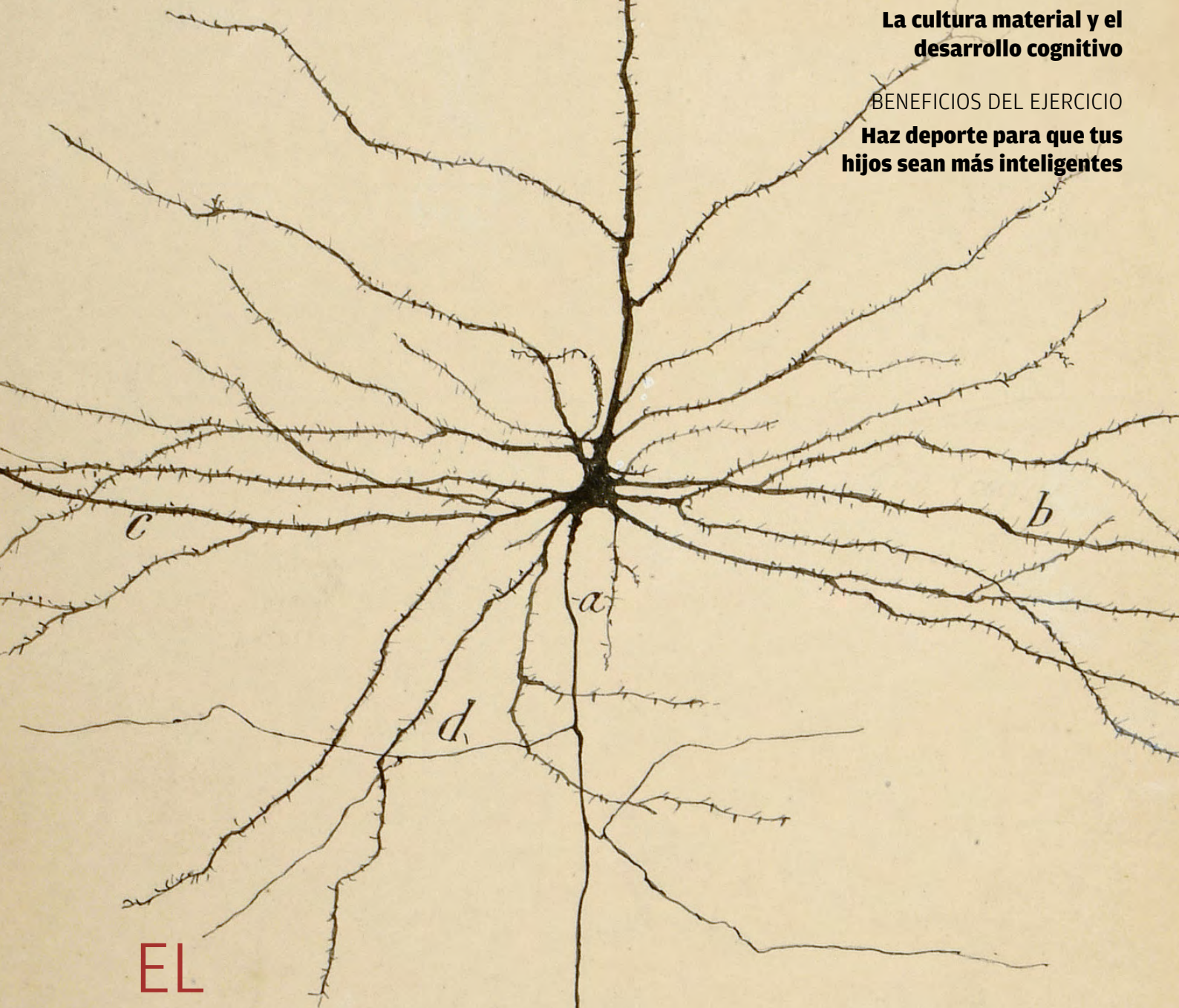




EL CEREBRO

Desvelando los mecanismos
del órgano más complejo

La gran batalla del conocimiento neurocientífico

por **Juan Lerma**



Revista CSIC Investiga
Departamento de Comunicación
Gabinete de Presidencia
Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Calle Serrano 117. 28006 Madrid
Email: comunicacion@csic.es

Director de Comunicación del CSIC:
Abel Grau

Consejo de Redacción:
Alejandro Parrilla García, Esther María García Pastor, Juan Lerma y Eloísa Herrera

Redactores:

Isidoro García Cano, Marta García Gonzalo, Esther M. García Pastor, Aser García Rada, María González Martínez, Mónica Lara del Vigo, Azucena López Márquez, Víctor Lloret Blackburn, Ángela Molina, Alda Ólafsson, Alejandro Parrilla García, Pilar Quijada Garaballu, Belén Remacha, Sabela Rey Cao, Irene Serra Hueto, Victoria Toro

Fotógrafos:
César Hernández, Álvaro Muñoz Guzmán, Lorenzo Plana, Cristina Paola Santini Díaz, Roberto Roca Hurtuna

Diseño y maquetación:
David Pamplona Roche

Ilustradora:
Irene Cuesta

Imagen de portada:
Neurona piramidal de la corteza cerebral (1904), de Santiago Ramón y Cajal. (Instituto Cajal)

Imagen de contraportada:
Células gliales de la médula espinal de ratón (1899), de Santiago Ramón y Cajal.

NIPO:
833-21-013-8



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

El cerebro humano es la estructura biológica más compleja que se conoce. Genera todos nuestros pensamientos y comportamientos, y cuando funciona mal causa cientos de desórdenes en todas las edades. En términos estrictamente económicos, esto representa para la sociedad una carga mayor que el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes juntas. Es más, atendiendo a los datos disponibles, los europeos afectados por algún desorden cerebral más que duplican en número a los infectados por SARS-CoV-2, lo que convierte a las enfermedades cerebrales en una auténtica pandemia no controlada y aconseja y justifica que, de manera



urgente, se refuerce el estudio del cerebro. Parafraseando a Cajal, no entenderemos la base del pensamiento o de la enfermedad cerebral hasta que descubramos los principios fundamentales que subyacen a la complejidad estructural y funcional del cerebro. Como ha sucedido con todos los descubrimientos científicos que han sido fundamentales y han estimulado revoluciones, del conocimiento del cerebro debemos esperar, no solo tratamientos de los desórdenes cerebrales, sino también cambios conceptuales en la forma de entendernos a nosotros mismos y nuestro lugar en la naturaleza.

Con excepción del Instituto de Neurociencias en Alicante y el Instituto Cajal en Madrid, la investigación en Neurociencia en el CSIC la realizan, por regla general, grupos pequeños y dispersos por departamentos universitarios, hospitales e institutos de investigación biomédica (p. ej. el IBiS, el CBM, etc.). Lo mismo se podría decir de la neurociencia ajena al CSIC. En el panorama europeo, las cosas son un poco distintas. En Francia se han realizado serios esfuerzos de concentración de recursos en neurociencia con la creación del Neurocampus

de la Universidad de Burdeos o el campus Paris-Saclay, que se han convertido en importantes focos de atracción neurocientífica en Europa. En el Reino Unido también se ha reforzado la creación de centros multidisciplinares con enfoque neurocientífico, particularmente en Oxford (225 grupos en neurociencia, neurología y psiquiatría), y en el University College de Londres. Acciones similares se están desarrollando en otros países como Alemania (múltiples institutos Max Planck con enfoque neurocientífico y con altos presupuestos), Finlandia, etc., junto a la creación de nuevos centros y programas de neurociencias en EE.UU., Japón, China, Australia, etc.

Y es que, a pesar de los claros avances a los que hemos asistido durante el siglo XX en este ámbito de estudio, y gracias a la adopción por parte de la neurociencia de disciplinas modernas como la biología molecular, celular, de sistemas, computacional, etc., la comprensión de las causas que originan los trastornos neurológicos y psiquiátricos sigue siendo un auténtico desafío. El volumen 5 del libro blanco elaborado recientemente por el CSIC pone de manifiesto las fortalezas de la institución en este campo de estudio, que son numerosas. Responder a preguntas como ¿cuáles son los mecanismos básicos del aprendizaje y la memoria?, ¿qué fuerzas organizan las neuronas durante el desarrollo para formar núcleos y circuitos funcionales y coherentes?, ¿qué principios hacen posible los mecanismos computacionales de los circuitos neuronales?, etc., son retos que llevarán a determinar la causalidades de las discapacidades cerebrales e identificar dianas para nuevas estrategias terapéuticas. Este libro blanco también señala una serie de debilidades, mayoritariamente relacionadas con los aspectos organizativos de la investigación en nuestra institución. Por tanto, conviene hacer una reflexión sobre el futuro con ideas de organización más imaginativas. Hay que prepararse para la batalla del conocimiento neurocientífico, porque el futuro ya está aquí. ●

JUAN LERMA es neurocientífico del CSIC y director del Centro Internacional de Neurociencias Cajal.

INVESTIGACIÓN

06

Los retos de la neurociencia

Entrevista con Eloísa Herrera y José A. Esteban, coordinadores del Libro Blanco del CSIC sobre el cerebro.

22

Entrevista con Guillermina López-Bendito

Los astrocitos podrían reprogramarse para convertirse en neuronas que suplan daños en vista u oído.

26

La restauración de sinapsis, nueva estrategia contra el alzhéimer

Atajar la pérdida de conexiones entre neuronas podría abrir una vía para el desarrollo de fármacos.

30

El obstáculo contra la irrigación cerebral que agrava el alzhéimer

Altera la generación de vasos sanguíneos y dificulta la llegada de oxígeno al cerebro

34

CINC, el nuevo faro nacional en neurociencia

El Centro Internacional de Neurociencia Cajal nace para emprender investigación de vanguardia.

ADEMÁS

FISIOLOGÍA. Asedio a las células madre, el septo y el cerebelo. **P 38**

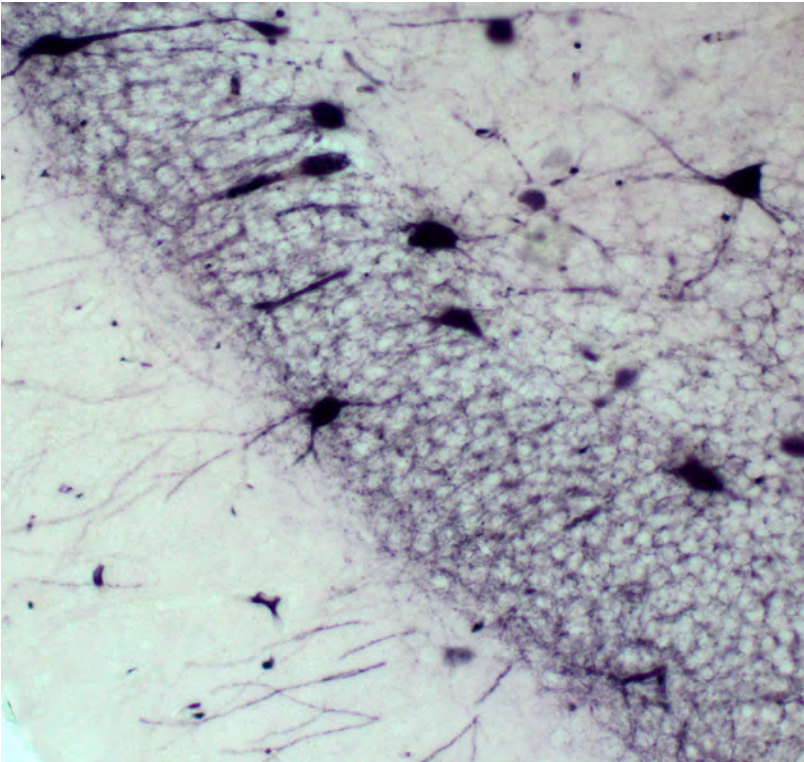
ENFERMEDADES. El tratamiento con tiamina podría ser útil contra la enfermedad de Huntington. **P 42**

CONDICIONES. La proteína clave en el desarrollo del autismo que ayuda a entender sus bases biológicas. **P 46**

TÓXICOS. El alcohol daña el cerebro incluso después de dejar de beber. **P 50**

ANALGESIA. Nueva estrategia contra los dolorosos efectos secundarios de la quimioterapia. **P 54**

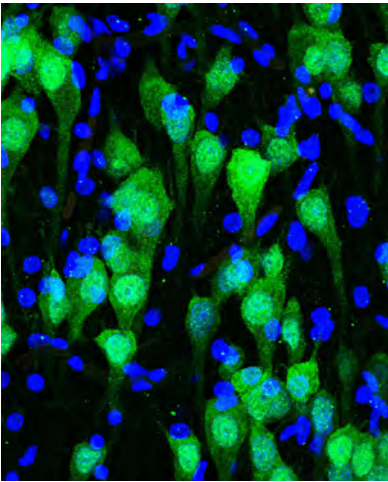
DEPORTE. Haz ejercicio para mejorar la inteligencia de tus descendientes. **P 58**



10

Revertir el envejecimiento cerebral

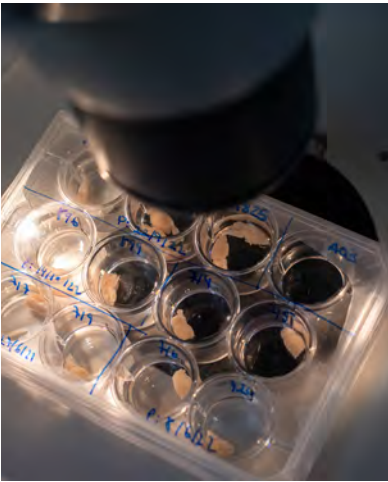
El equipo de los bioquímicos Jesús Ávila y Manuel Serrano consigue rejuvenecer el cerebro de ratones.



14

Enfermedades que alteran el nacimiento de neuronas

El equipo de María Llorens-Martín muestra la existencia de células madre en el hipocampo que generan neuronas durante toda la vida.



18

El mecanismo de neurogénesis que soñaba Ramón y Cajal

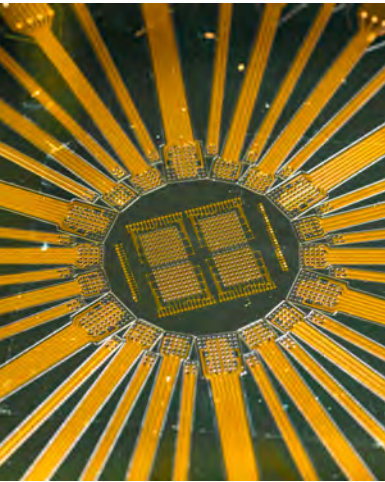
El equipo de Aixà Morales halla en ratones un mecanismo que reactiva las células madre del cerebro y genera nuevas neuronas.



78

Artefactos que dan forma a la mente

Equipos del CSIC estudian cómo las estructuras materiales construidas por el ser humano han contribuido al desarrollo cognitivo a lo largo de la historia.



62

Neurosensores que podrían tratar la epilepsia y el párkinson

La empresa Inbrain, cofundada por investigadores del CSIC, desarrolla sensores de grafeno para decodificar las señales cerebrales.



66

Exoesqueletos que ayudan al cerebro a caminar

Equipos del CSIC desarrollan armazones para reforzar las terapias de neurorehabilitación tanto en adultos como en niños.

INNOVACIÓN

70

Gotas para devolver la humedad a los ojos

La empresa Avizorex desarrolla terapias para el síndrome del ojo seco.

74

La conexión intestino-cerebro puede proteger la salud mental

Patentada una bacteria intestinal que podría aplicarse en el tratamiento de la depresión y la ansiedad.

INTERNACIONAL

82

Sondas de fibra óptica para estudiar el cerebro

El proyecto Nanobright usa la luz para diagnosticar metástasis y lesiones.

86

Congreso Mundial del Cerebro en Granada

El neurocientífico Juan Lerma coordina la cita de la Organización Internacional de Investigación sobre el Cerebro (IBRO).

FORMACIÓN

90

Jóvenes investigadores se adentran en el cerebro

Estudian la depresión, el neurodesarrollo, la neurodegeneración y el uso de ultrasonidos como terapia.

CULTURA CIENTÍFICA

100

Astrocitos: estrellas que hablan en nuestro cerebro

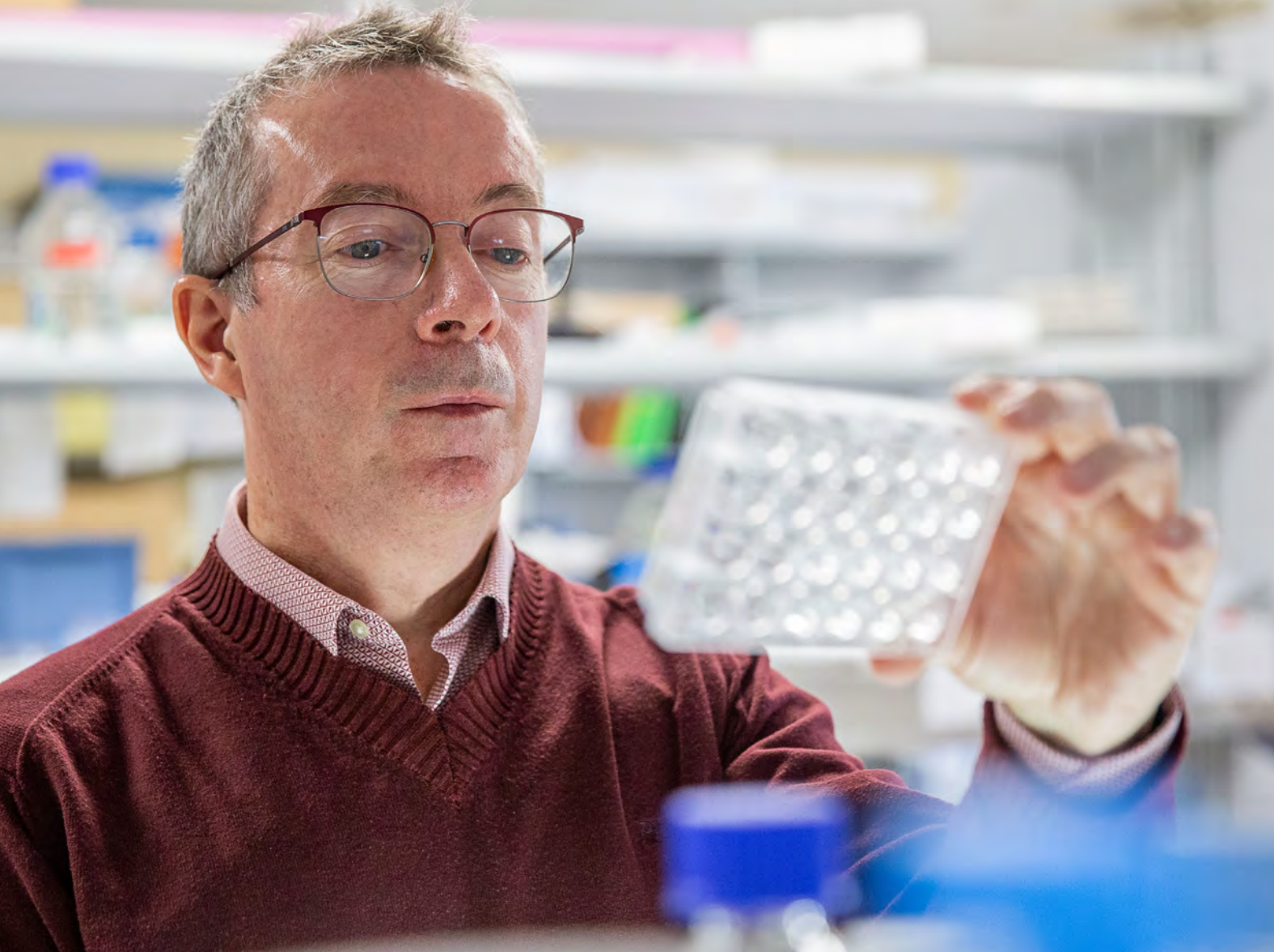
Estas células desempeñan una función crucial en el diálogo entre neuronas.

ADEMÁS

CIENCIA Y ARTE. Cajal, un explorador en el bosque de neuronas. **P 94**

EXPERIMENTACIÓN ANIMAL. Singularidad del cerebro. **P 104**

DIVULGACIÓN. Libros de neurociencia. **P 106**



José Antonio Esteban · Eloísa Herrera

“Estamos viendo **avances espectaculares** en regeneración del sistema nervioso”

Por **Pilar Quijada Garaballu**

El del cerebro es el quinto libro blanco que el CSIC ha editado para responder a 14 de los retos más acuciantes del siglo XXI. Con sus cerca de cien mil millones de neuronas, que a su vez establecen conexiones con otras decenas de miles de neuronas que nos hacen

únicos, el cerebro es el sistema biológico más complejo que se conoce. Y es también en última instancia el que nos ha permitido avances sin precedentes frente a otras especies animales, así como colonizar todos los rincones del planeta, por extremas que sean sus condiciones.

Los investigadores **Eloísa Herrera**, del Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH),

en Alicante, y **José Antonio Esteban**, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM), de Madrid, coordinadores del Libro Blanco del Cerebro, nos adelantan los retos a los que se enfrenta la neurociencia.

Pregunta. ¿Cuáles son los objetivos del Libro Blanco del Cerebro?

Respuesta. Uno de los principales objetivos del Libro Blanco del Cerebro ha sido tratar de predecir cuáles son los principales retos a los que nos vamos a enfrentar en los próximos diez años en el campo de las Neurociencias para poner un mayor énfasis en la resolución de estas cuestiones. También nos propusimos como objetivo importante la promoción y facilitación de colaboraciones entre investigadores del CSIC que trabajan en distintos ámbitos pero que pueden aportar visiones muy distintas en la investigación del sistema nervioso.

P. ¿Que el cerebro se estudie a sí mismo, supone una dificultad adicional para entender su funcionamiento?

R. La investigación sobre el cerebro ha sido y sigue siendo un gran reto debido

a su extrema complejidad y también a que la accesibilidad para su manipulación es limitada. Sin embargo, el hecho de que se estudie a sí mismo, aunque nos puede resultar curioso, no tiene por qué entrañar más dificultad que la investigación de otros órganos o procesos biológicos. Al fin y al cabo su funcionamiento es fruto de la biología y antes o después conseguiremos desentrañar los mecanismos que lo hacen funcionar.

P. ¿En qué punto estamos en la investigación del cerebro?

R. Estamos en un momento francamente interesante y emocionante por varias razones. Una de ellas es puramente técnica. En la última década la tecnología nos está permitiendo llevar a cabo experimentos que parecían un sueño. Por poner un ejemplo, técnicas como la optogenética nos permiten ahora manipular muy precisamente grupos particulares de neuronas y aprender cuál es exactamente su función. La imagen funcional y la microscopía combinada con la revolución genómica también han alcanzado un grado de resolución que nos faci-

Los investigadores José Antonio Esteban, del Centro de Biología Molecular, y Eloísa Herrera, del Instituto de Neurociencias. / ÁLVARO MUÑOZ GUZMÁN Y CÉSAR HERNÁNDEZ

lita enormemente visualizar estructuras, rutas moleculares, circuitos y procesos que antes nos eran invisibles.

Además, el hecho de que la sociedad esté más sensibilizada con temas relacionados con la neurociencia y la salud mental ayuda sin duda a que las políticas gubernamentales sean más sensibles a nuestras investigaciones.

P. Una vez confeccionado el Libro Blanco del Cerebro, ¿qué acciones se han puesto en marcha para avanzar en cada uno de los ocho desafíos recogidos?

R. Se ha creado el Centro Internacional de Neurociencias Cajal, que acogerá a reputados neurocientíficos nacionales e internacionales y en el que la neurociencia computacional y de sistemas y la inteligencia artificial tendrán un gran protagonismo. También se ha dado un gran impulso a otros centros que acogen investigación puntera en neurociencias como el Instituto de Neurociencias de Alicante, que ha renovado por tercera vez consecutiva el distintivo de excelencia Severo Ochoa. Esperamos que en el futuro el CSIC siga avanzando hacia una mejora en las condiciones de los distintos grupos de investigación que trabajamos en este apasionante área del conocimiento en todo el territorio nacional.

P. ¿En qué medida la investigación sobre el cerebro es traslacional?

R. La investigación en neurociencias siempre es traslacional. La cuestión es cuánto tiempo puede pasar desde que un descubrimiento tiene lugar hasta que puede ser útil para la sociedad. Pero todas las investigaciones, por muy básicas que sean, tienen una utilidad y nos ayudan a establecer las bases

sobre las que seguir investigando para finalmente alcanzar una aplicación tangible.

P. Uno de los grandes retos de la sociedad actual, con el aumento de la esperanza de vida, es encontrar tratamientos para enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. ¿Qué aporta el libro blanco en este punto? ¿Lograremos frenar enfermedades como el Alzheimer?

R. El abordaje integrador que propone el libro blanco puede ser fundamental para este problema. Por ejemplo, aunque cada vez más personas llegan a edades avanzadas, se ha observado que el porcentaje de ellas que sufre Alzheimer en realidad está disminuyendo. Esto quizá tenga que ver con factores que conducen a un envejecimiento más saludable, como mejores hábitos alimenticios, ejercicio físico, etc. Quizá nunca lleguemos a curar el Alzheimer, pero posiblemente lograremos frenar la enfermedad, por medio de un conocimiento más profundo de sus mecanismos y de la relación del cerebro con el resto del organismo.

P. Los trastornos mentales y neurológicos son otro gran reto de la neurociencia, ya que pocos tienen tratamiento curativo. ¿Cómo hemos avanzado en este punto y cuál sería el objetivo a conseguir?

R. Sin duda, necesitamos un mejor conocimiento de los mecanismos que generan nuestras funciones cognitivas. Por ejemplo, enfermedades como la esquizofrenia o los trastornos del espectro autista son tan difíciles de tratar porque todavía no entendemos bien cómo percibimos el mundo exterior y cómo lo interpretamos. Sin embargo, hemos avanzado mucho. Gracias a un progreso espectacular de las técnicas bioinformáticas y genómicas, conocemos miles de alteraciones genéticas que contribuyen a estas enfermedades. Ahora el reto es integrar toda esta información y entender los circuitos neuronales que son responsables de estos trastornos. Solo así podremos aspirar a encontrar terapias efectivas.

P. Las 14 temáticas estratégicas escogidas por el CSIC pretenden ampliar el conocimiento con equipos multidisciplinares ante retos globales. En el caso concreto del cerebro, ¿qué importancia tiene un abordaje así, desde distintas perspectivas?

R. Relacionado con el punto anterior, es fundamental abordar estos problemas con equipos multidisciplinares. Necesitamos

expertos en biología, química y física para entender los mecanismos que operan en el cerebro; expertos en computación para integrar toda la información molecular, genética, anatómica y funcional que se está generando; personal médico que pueda relacionar esta información con los trastornos mentales que observa en la clínica; ingenieros que desarrollen nuevos dispositivos que interactúen con nuestro cerebro de forma precisa y puedan restaurar funciones perdidas o dañadas. Nadie puede ser un experto en todo, pero una iniciativa nacional sí tiene que aspirar a serlo.

P. Uno de los desafíos está dedicado a la influencia del microbioma en la interacción cuerpo-cerebro. ¿Puede el microbioma condicionar nuestro comportamiento?

R. Sin duda puede influir. En comportamientos relacionados con trastornos del espectro autista o en enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica ya hay evidencias en ese sentido que incluso están orientando los primeros ensayos clínicos. Pero esto no debe llevarnos a simplificar el problema. No va a haber un antibiótico, una vacuna o un suplemento alimenticio que cure el autismo o nos vuelva más inteligentes. Los mecanismos que se están descubriendo son complejos y multifactoriales. Tenemos que huir de explicaciones pseudocientíficas y de soluciones mágicas.

P. Otro campo relevante es la regeneración de la médula espinal, en el que hemos visto avances importantes en cuanto a recuperación de la movilidad. ¿Se logrará reparar la médula espinal?

R. Efectivamente, estamos viendo avances espectaculares en regeneración del sistema nervioso, no sólo de las neuronas espinales, sino también, por ejemplo, de las neuronas que están en la retina. En los últimos años se ha demostrado que el recrecimiento de las fibras visuales después de lesión es posible tras la eliminación de genes específicos. En casos de paraplejía se está trabajando a varios niveles y siguiendo distintas estrategias. Por una parte, se están desarrollando distintos protocolos de estimulación eléctrica y, por otra, se está diseñando una amplia variedad de dispositivos robóticos que están dando muy buenos resultados. Es decir, estamos avanzando muchísimo en el camino correcto, pero no sabemos aún suficiente sobre los mecanismos biológicos que subyacen a la función y regeneración de las

neuronas espinales como para aventurar si se logrará o no reparar la médula.

P. ¿En qué punto se encuentran cada uno de los campos en los que sois expertos?

José Antonio Esteban: Mi campo es el estudio de los mecanismos del aprendizaje y la memoria. Tradicionalmente lo hemos estudiado desde el punto de vista de las neuronas individuales, es decir, ¿cómo cambian las neuronas cuando aprendemos algo? Ahora estamos integrando este conocimiento para entender cómo cambian circuitos neuronales específicos según el tipo de aprendizaje o comportamiento que estemos tratando. Y aquí ya no solo participan las neuronas, sino también las células de glía e incluso la vasculatura cerebral que proporciona energía para todos estos mecanismos.

Eloísa Herrera: Yo trabajo en cómo se forma el sistema nervioso en el embrión y durante las primeras etapas postnatales. Conocemos de manera somera algunos de los mecanismos que dan lugar a la generación de neuronas y cómo comienzan a conectarse unas con otras. Pero para prevenir enfermedades del neurodesarrollo necesitaremos un conocimiento mucho más profundo y detallado de estos procesos de neurogénesis y formación de circuitos. También va a ser un enorme reto en los próximos años llegar a entender la traducción biológica de eventos durante la infancia ya sean positivos o traumáticos. Es decir, sabemos que las experiencias que vivimos de niños tienen un enorme impacto en el modelado de nuestra personalidad pero a nivel fisiológico y molecular no entendemos bien cómo esto ocurre. ¡Queda mucho por hacer! ●



Laboratorio de José A. Esteban en el CBM.
/ ÁLVARO MUÑOZ GUZMAN

“No va a haber un antibiótico, una vacuna o un suplemento alimenticio que cure el autismo o nos vuelva más inteligentes”

José A. Esteban (CBM)



Laboratorio de José A. Esteban en el CBM.
/ ÁLVARO MUÑOZ GUZMAN

“La tecnología nos está permitiendo llevar a cabo experimentos que parecían un sueño”

Eloísa Herrera (IN)

Reprogramar las células para revertir el envejecimiento cerebral

El equipo de los bioquímicos Jesús Ávila y Manuel Serrano ha conseguido rejuvenecer, mediante reprogramación celular, el cerebro de ratones

Por **Victoria Toro**

La humanidad ha soñado históricamente con revertir el envejecimiento. Durante cientos de años esta quimera solo estuvo vinculada a la magia. Ya no. En la actualidad, la ciencia ha entrado de lleno en esa investigación. Y lo que es más importante, diferentes grupos científicos en todo el mundo están logrando avances más que significativos. Una de las principales compañías dedicadas a la búsqueda de la eterna juventud o lo más parecido a eso es Alto Labs. Esta compañía, impulsada por Jeff Bezos, dueño de Amazon, y otros multimillonarios, ya ha fichado a algunos de los científicos más importantes de esa área de investigación como los españoles Manuel Serrano y Juan Carlos Izpisua o el japonés Shinya Yamanaka. Pero ellos no son los únicos que están logrando resultados. En el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (UAM-CSIC), el grupo del bioquímico **Jesús Ávila** (Madrid, 76 años) ha conseguido

rejuvenecer, mediante reprogramación celular, el cerebro de ratones en un trabajo que el investigador del CBM Severo Ochoa ha codirigido con Manuel Serrano.

Jesús Ávila, jubilado desde hace tres años, pero vinculado todavía al CSIC como profesor ad honorem, explica lo que le llevó desde su dedicación casi exclusiva a la investigación del alzhéimer hasta el rejuvenecimiento cerebral: "Nosotros trabajamos so-

“Trabajamos en el alzhéimer, sobre todo en dos aspectos: un biomarcador y un factor de riesgo teóricamente modificable, que es el envejecimiento”

Jesús Ávila (CBM)

bre la enfermedad de Alzheimer que es muy complicada. Y nos enfocamos sobre todo, aunque no exclusivamente, en dos aspectos. Por un lado investigamos un factor de riesgo teóricamente modificable y, por otro, un biomarcador que permite seguir el curso de la enfermedad. Ese factor de riesgo modificable es el envejecimiento”.

Considerar el envejecimiento como un factor modificable es una revolución. Durante toda la historia de la biología hasta muy recientemente, era un dogma que la vida transcurría desde una célula embrionaria pluripotente (que tienen el potencial de convertirse en cualquiera de los doscientos tipos de células del organismo) hasta las células diferenciadas (que son células maduras y especializadas) y en esa única dirección. Pero en 2006 el científico japonés Shinya Yamanaka logró crear lo que se conoce desde entonces como iPS (células madre pluripotentes inducidas, por sus siglas en inglés) y que no son otra cosa que células madre que tienen la capacidad de convertirse en cualquier tipo de célula pero cuyo origen está en una reversión desde células adultas ya especializadas. Es decir, dio inicio al camino inverso de la biología.

Para lograrlo, Yamanaka reprogramó las células añadiendo mediante ingeniería genética cuatro proteínas que permiten expresar genes que actúan como des-diferenciadores. A esas proteínas se les conoce desde entonces como los factores de Yamanaka.

Al mismo tiempo que grupos de investigación intentaban rejuvenecer diversos tejidos del organismo utilizando los factores de Yamanaka, el grupo de Jesús Ávila se centró en conseguir eso mismo en el cerebro. En el hipocampo hay una zona que se llama giro dentado que está vinculada con la memoria episódica (relacionada con momentos biográficos) que es la que se pierde con la enfermedad de Alzheimer. "Pensamos que esa zona es de las primeras afectadas

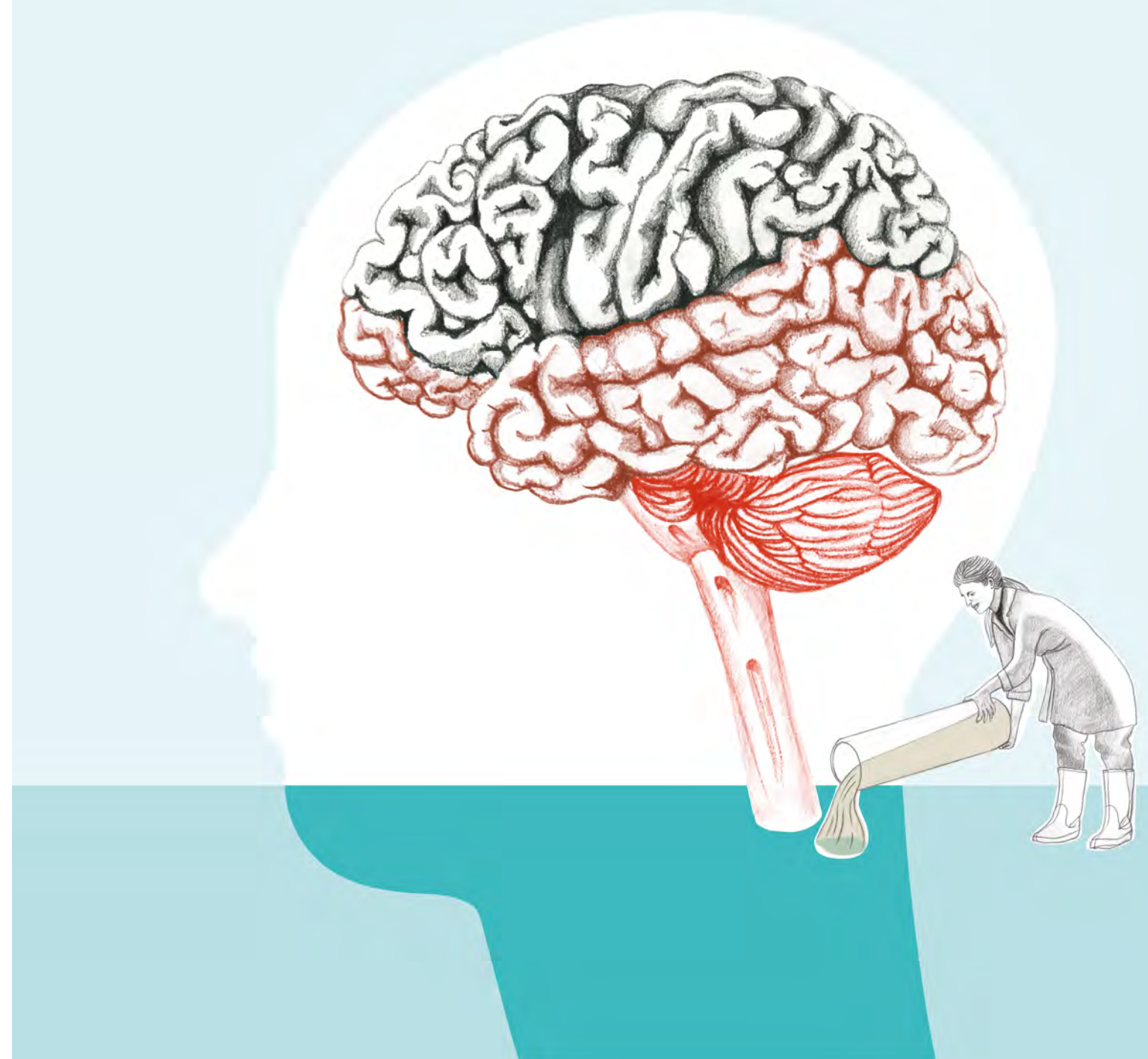


ILUSTRACIÓN: IRENE CUESTA

por la enfermedad. Y lo que hemos hecho nosotros ahí —explica Jesús Ávila— es ver si podíamos rejuvenecer el cerebro al mismo tiempo que enlentecíamos la enfermedad de Alzheimer en ratones modificados genéticamente. Lo que hemos visto es que en estos modelos animales sí podemos rejuvenecer las facultades cognitivas”.

Lo viejo se hace nuevo

Los resultados de ese trabajo de reversión de las células con la aplicación cíclica de factores de Yamanaka realizado por el grupo de Ávila, se han publicado en la revista *Stem Cell Reports* pero es solo el inicio de un trabajo mucho más ambicioso: “Lo que queremos hacer ahora, y esto es el futuro, es ver cómo podemos sustituir esos factores que no podemos expresar en el ser humano porque no podemos hacer manipulaciones genéticas, por algo simple. Cuando hablo de algo más simple me refiero a compuestos que mejor si están en la naturaleza, que sean baratos y que se puedan dar a una persona, no por manipulaciones genéticas sino por vía oral o nasal y de un modo muy simple. Hemos visto ya algunas cosas que funcionan. Y en eso estamos. Algo ya hemos patentado con el CSIC”, explica el investigador.

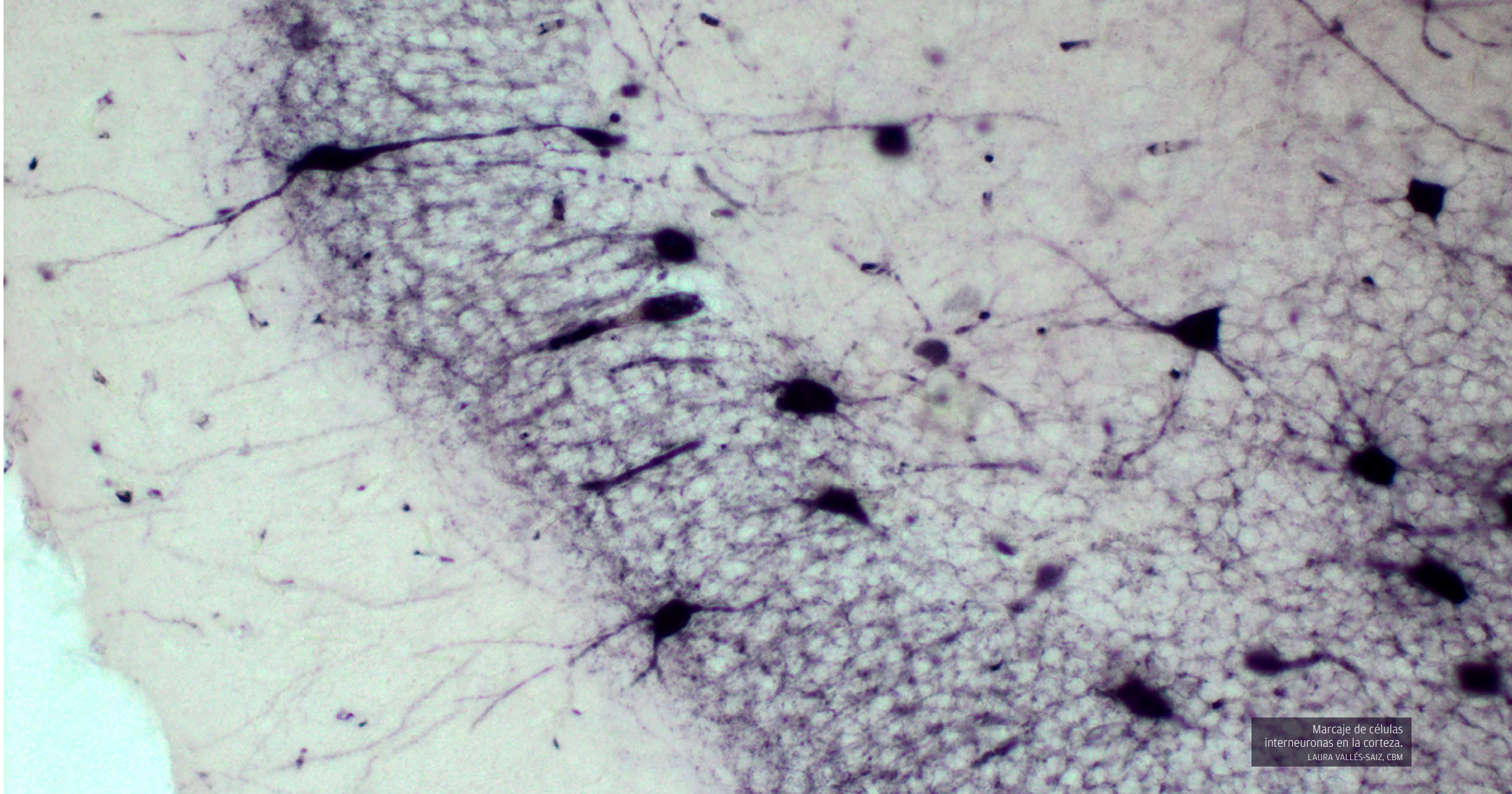
“Esa es una parte del trabajo —continúa Jesús Ávila—. Pero además tenemos otra parte más centrada en la mecánica del proceso: ¿cómo y por qué se produce? Ahí es dónde estamos diseñando esos teóricos productos baratos y sencillos que puedan sustituir con el mismo efecto a los factores de Yamanaka. La primera parte del trabajo, la que se publicó en *Stem Cell Reports*, la hicimos junto a Manuel Serrano. Y esta segunda estamos trabajando junto a Juan Carlos Izpisua”.

Si en la parte de su trabajo que tiene que ver con la posible modificación del factor de riesgo para el alzhéimer que es el envejecimiento, el grupo de Jesús Ávila ha lo-

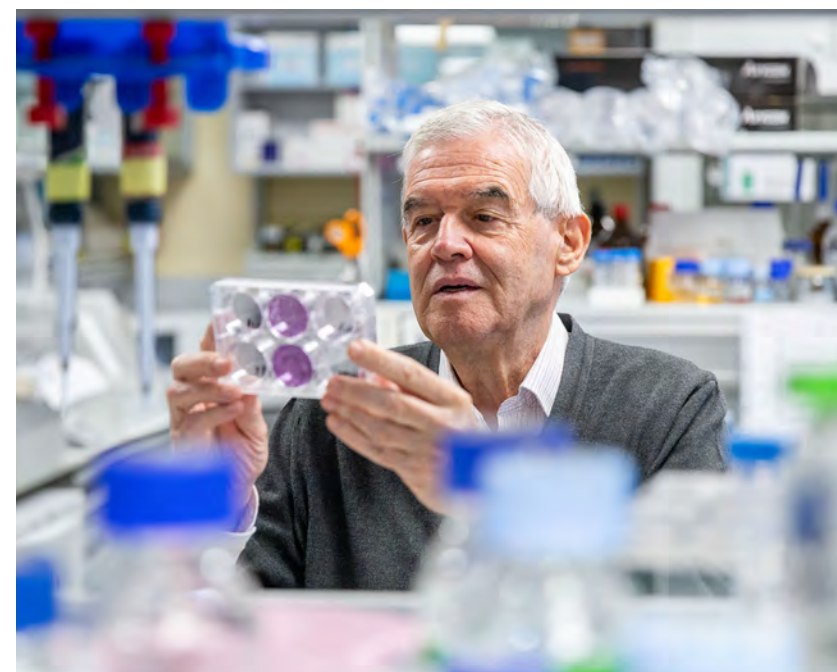
grado este espectacular avance, no se queda atrás lo que tiene que ver con el otro punto de interés en su investigación, el biomarcador que permite seguir el curso de la enfermedad. “Nosotros hemos trabajado toda la vida con una proteína que se llama tau y está relacionada con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer”, explica Ávila.

El grupo de Jesús Ávila ha descubierto dos nuevas isoformas de tau. Las isoformas son versiones de una proteína con algunas ligeras diferencias con otras isoformas de esa misma proteína. Estas isoformas se producen a partir de genes relacionados entre sí o a partir del mismo gen mediante lo que en genética se conoce como splicing (o empalme) alternativo.

La función de la proteína tau es unirse a los microtúbulos, que son estructuras celulares que intervienen en diversos procesos biológicos, y favorecer la formación del citoesqueleto de las neuronas. En las personas enfermas de alzhéimer, y en otras demencias, la proteína tau está alterada. En esos casos, tau forma lo que se conoce como ovillos neurofibrilares, aglomerados anormales de proteínas, que destroran el citoesqueleto y provocan la muerte neuronal. “Lo que hemos visto con nuestro trabajo —explica Ávila— es que al menos una de estas dos nuevas isoformas de tau, a la que hemos llamado good tau (buena tau por su traducción del inglés), no solo no se agrega sino que además fun-



Marcaje de células interneuronas en la corteza.
LAURA VALLÉS-ISAIZ, CBM



Jesús Ávila en su laboratorio del CBMSO. / ÁLVARO MUÑOZ GUZMAN

ción como impedimento para que se agreguen las otras isoformas”.

La idea de cómo buscar estas nuevas isoformas se le ocurrió a Jesús Ávila en una comida: “A veces vamos a comer con otros investigadores —recuerda Ávila— y, claro, seguimos hablando de ciencia. En una de esas comidas estaba JJ Lucas (José Javier Lucas, también investigador del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa y que estudia las bases moleculares de la enfermedad de Huntington) y nos explicaba que en Huntington se había descrito que la enfermedad puede deberse a un problema de retención intrónica. Se nos ocurrió buscar isoformas de tau que se hubieran producido por *splicing* alternativo. Y por ahora hemos encontrado esas dos”. ●

Las enfermedades neurodegenerativas entorpecen el nacimiento de nuevas neuronas

La neurocientífica María Llorens-Martín lidera un estudio que muestra la existencia de células madre en el hipocampo que permiten producir neuronas durante toda la vida y cómo se ven alteradas por diversos trastornos

Progenitores neurales en división (rojo) y núcleos celulares en el hipocampo humano adulto. / MARÍA LLORENS-MARTÍN

Por **Victoria Toro**

Nosotros investigamos un proceso que se denomina neurogénesis adulta y que consiste en el nacimiento de nuevas neuronas en el cerebro adulto de los mamíferos”, explica la neurobióloga **María Llorens-Martín** (Badajoz, 41 años) del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (UAM-CSIC) que ha recibido en 2022 el Premio Nacional de Investigación para jóvenes Gabriela Morreale en el área de Medicina y Ciencias de la Salud.

El grupo de Llorens-Martín estudia específicamente “la relación que existe entre este nacimiento de nuevas neuronas y distintas enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas”, según afirma la propia investigadora. Se trata de un campo de estudio muy nuevo, tanto que hasta hace poco más de veinte años ni se sabía que existía esa neurogénesis adulta en seres humanos.

Durante decenas de años de investigación, se partía de la idea de que una persona nacía con un número de neuronas determinado que iba disminuyendo a lo largo de la vida a causa del envejecimiento y otros procesos patológicos. Es decir, justo lo contrario a la neurogénesis adulta. Pero a finales del siglo pasado se descubrió una realidad distinta. Algunas regiones concretas del cerebro adulto sí parecían producir nuevas neuronas. Y eso podía tener implicaciones en muchos procesos neurológicos, que es lo que investiga ahora el grupo de Llorens-Martín.

“El nacimiento de nuevas neuronas en el hipocampo —asegura Llorens— está relacionado

con la memoria y la regulación del estado de ánimo. Como estos procesos se perturban en las enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas, desde hace tiempo se pensaba que podía existir una relación entre alteraciones en el nacimiento de nuevas neuronas y la aparición de algunos de los sín-

tomas de estas enfermedades”.

Todo lo que tiene que ver con la investigación del cerebro es especialmente difícil, pero lo ha sido aún más en la investigación que ha realizado, y realiza, el grupo de Llorens-Martín en el CBM. “La parte más complicada ha sido la construcción de una colección

de muestras humanas que nos permitieran estudiar este proceso en el cerebro de nuestra especie”, explica la investigadora.

La neurogénesis adulta en seres humanos se descubrió en 1998 y provocó de inmediato un enorme interés, pero en 2018 se publicó un trabajo que la ponía seriamente en duda. El grupo detrás de aquella investigación no encontró marcadores que probaran la existencia de neuronas recién nacidas en cerebros adultos. Tras esa publicación y en medio del desconcierto internacional ante sus resultados: “Nuestro grupo demostró que dichos marcadores sí

están presentes en algunas regiones del cerebro adulto”.

La importancia de la preparación de las muestras

Lo que advirtió Llorens-Martín fue que la duración del procedimiento que se utilizaba para fijar las muestras de cerebros en los biobancos era de más de 24 horas. Y lo que ocurría entonces es que los anticuerpos utilizados eran incapaces de detectar las proteínas identificadoras de las neuronas recién nacidas. “Obtuvimos los cerebros de varios sujetos, los dividimos en varios pequeños fragmentos y fijamos cada fragmento durante un tiempo diferente —explica Llorens-Martín sobre ese trabajo previo—. Lo que se vio



Laboratorio de María Llorens-Martín en el CBM. / ÁLVARO MUÑOZ GUMÁN

“Analizamos cerebros de pacientes en diversas etapas del alzhéimer y vimos que la neurogénesis se veía afectada de manera muy temprana, incluso antes de que se apreciaran los síntomas neurológicos”

María Llorens-Martín (CBM)



Llorens-Martín, Premio Nacional de Investigación, lidera el proyecto europeo Human para profundizar en los mecanismos que regulan la neurogénesis en seres humanos durante el envejecimiento fisiológico y patológico

entonces es que, en un mismo sujeto, cuando fijábamos la muestra de cerebro durante un tiempo corto, sí veíamos neuronas inmaduras, pero si el fragmento de al lado lo fijábamos más tiempo, como se usa habitualmente en el resto de biobancos, el marcaje de nuevas neuronas desaparecía”.

En este trabajo el grupo de Llorens-Martín demostraba que la forma en la que suelen prepararse las muestras de cerebro es incompatible con la observación de marcadores de neurogénesis. Es decir, que la neurogénesis sí estaba ahí pero no podía verse si las muestras no se fijaban durante un tiempo máximo de 24 horas. También probaban en este trabajo, publicado en la revista *Nature Medicine*, que la neurogénesis va descendiendo de forma suave a lo largo del envejecimiento fisiológico y de manera abrupta en los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

A partir de ahí, Llorens-Martín se lanzó a investigar cómo afectaban al proceso de neurogénesis algunas enfermedades. “La primera que estudiamos fue el alzhéimer –dice–. Analizamos cerebros de pacientes que estaban en dife-

rentes etapas de la enfermedad y vimos que la neurogénesis se veía afectada de manera muy temprana, incluso antes de que se apreciaran los síntomas del deterioro cognitivo de estos pacientes”.

El grupo de Llorens-Martín investigó si otras enfermedades neurodegenerativas, no solo la enfermedad de Alzheimer, afectaba al nacimiento de nuevas neuronas o si era necesario que esas enfermedades afectaran de manera directa al propio hipocampo. Estudiaron cerebros de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, párkinson, demencia con cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal. El artículo en el que recoge su investigación sobre cómo afectan de manera diferente estas enfermedades al nacimiento de nuevas neuronas se publicó en la revista *Science* en el año 2021.

“La neurogénesis es un proceso continuo que comienza a partir de células madre que se dividen, dan lugar a células proliferativas y se convierten en neuronas –explica Llorens-Martín sobre sus resultados–. Estas neuronas son inmaduras durante un tiempo pero luego se van haciendo más complejas y expresando distintos marcadores. Lo que hemos visto en los pacientes con estas enfermedades es que distintas subpoblaciones de neuronas son más sensibles a unas patologías que a otras”. También han observado que todas las enfermedades neurodegenerativas provocan algunas alteraciones comunes como neuroinflamación y muerte celular.

Los resultados de este trabajo han llevado al grupo a una nueva vía de trabajo: “Tendríamos que aprender a restaurar esa neurogénesis perdida pero todavía no sabemos cómo –afirma–. Ahora mismo tenemos un proyecto muy ambicioso llamado Human, un proyecto ERC Consolidator Grant, financiado por el European Research Council, y que intenta avanzar un paso más en cómo se produce esa neurogénesis en

seres humanos durante el envejecimiento fisiológico y patológico. Con la colección única de muestras que creamos aplicamos metodologías de microscopía de alta resolución para saber cómo se integran en el circuito las nuevas neuronas, si es posible detectar si son funcionales y si son diferentes a las neuronas maduras. También queremos conocer a nivel intracelular qué es lo que está fallando en estas patologías, para así entender los procesos moleculares, ya que, de momento, sabemos qué está fallando, pero no

sabemos de qué manera falla. Ese es el primer paso para después volver a los roedores e intentar revertir estos procesos degenerativos”.

Esa es la primera parte del proyecto, la segunda es estudiar esos mismos procesos en enfermedades psiquiátricas que están mucho menos investigadas. “No sabemos de qué se ocupan este tipo de neuronas en el cerebro humano, pero sí sabemos lo que hacen en el cerebro de los ratones. Tenemos modelos genéticos de ratones en los que podemos eli-

minar la neurogénesis y ver qué cosas hace mal el ratón. Y lo que hemos visto es que están relacionadas con la memoria episódica, concretamente con la separación de informaciones muy parecidas, lo que se llama la separación de patrones. Y también con la regulación del estado de ánimo. Sabemos que cuando abolimos la neurogénesis, el ratón parece ser más o menos normal, pero si le haces aprender cosas muy similares, no es capaz de aprenderlas; además, presenta comportamientos tipo ansiedad y depresión”.

Sobre la posible aplicación futura de sus investigaciones, Llorens-Martín es muy prudente: “No podemos pensar que nuestro descubrimiento va a abrir una puerta terapéutica inmediata, pero también es verdad que, si no existiera este conocimiento, no habría ninguna posibilidad de vía terapéutica que pudiera ser explorada. Pero, además, el descubrimiento en sí es importante por el hecho de que proporciona nuevo conocimiento que no se tenía acerca del funcionamiento del cerebro humano”. ●



María Llorens-Martín, investigadora del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.
/ ÁLVARO MUÑOZ GUMÁN

El mecanismo de neurogénesis que soñaba Ramón y Cajal

El equipo de la investigadora Aixa Morales halla en ratones un mecanismo que sirve para reactivar las células madre del cerebro adulto y que logra generar nuevas neuronas

Por **Belén Remacha**

Hay una cita de Santiago Ramón y Cajal a la que la neurobióloga **Aixa V. Morales** recurre siempre que puede para introducir los estudios en los que lleva inmersa más de 6 años. La pronunció el científico aragonés en la época en la que ganó el Premio Nobel, en 1906, y decía así: “Los circuitos nerviosos son algo fijo, cerrado e inmutable. Todo puede morir, pero nada puede regenerarse. Es tarea de la ciencia del futuro modificar este cruel decreto”.

Lo que el *padre de la neurociencia* defendía con ella es que, una vez el cerebro humano finaliza su desarrollo infantil, permanece igual a lo largo de toda la vida adulta. Que hasta el momento de nuestra muerte, ahí en el sistema nervioso no se genera ninguna nueva célula, ninguna nueva neurona más. No es poca cosa: es lo que se sabía a principios del siglo XX, y se convirtió en dogma durante décadas. Pero lo que a Morales, investigadora del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), le parece interesante es la segunda parte de

la cita: el Nobel no era pesimista y vaticinó con cierta humildad que la ciencia quizá podría algún día, tal vez cuando él ya no estuviera, impugnar ese *cruel decreto*.

Se comenzó a impugnar a finales de los años 60, cuando algunos científicos empezaron a explorar la posibilidad de que en el cerebro animal pudiesen existir células madre con posibilidad de generar nuevas neuronas. El dogma era tal que hasta los 90 quedaron aislados muchos de esos hallazgos. Pero la línea fue avanzando. Las células madre cerebrales se han encontrado en dos regiones del cerebro de mamíferos: en los ventrículos laterales y en el hipocampo. La confirmación de que también el cerebro humano, y no solo el de algunos animales, tiene la capacidad de generar nuevas células, es muy reciente, y llegó aún entre controversias. La han logrado varios grupos científicos entre los años 2019 y 2021, entre ellos, otro del CSIC liderado por María Llorens, a la que Aixa V. Morales suele citar inmediatamente después que a Ramón y Cajal.

La contribución de Aixa V. Morales a todo este puzzle que ya está en la historia de la ciencia es el trabajo que lidera en el instituto del CSIC que lleva precisamente el nombre del Nobel: el Instituto Cajal, en Madrid. Su grupo ha investigado con ratones. En febrero de 2022 presentaron el descubrimiento de un mecanismo que sirve para activar las células madre de cerebros de estos roedores, y que logra que puedan generar nuevas neuronas. Es decir, promueve la neurogénesis a lo largo de toda la vida, no solo en fase embrionaria o en la infancia. El hallazgo ha sido portada de la prestigiosa revista *Cell Reports*. “La novedad es que hemos descubierto cómo activar las células madre de ratones adultos, las células madre que normalmente están silentes, durmientes. Tienen capacidad de generar neuronas, pero la mayoría están paradas”, explica.

“**Cuando la edición génica y el uso de células madre neurales esté más desarrollada en seres humanos, esta neurogénesis podría ser muy útil para tratar enfermedades”**

Aixa Morales (IC)

Las células madre que han logrado activar están en el hipocampo, encargado de la memoria y del aprendizaje. El hallazgo del mecanismo de formación de nuevas neuronas se ha hecho mediante ratones transgénicos. Se basa en dos factores de transcripción, Sox5 y Sox6, que se encuentran en esas células madre que a su vez están en el hipocampo. Los factores de transcripción son algo así como señales mandadas a las células a través del ADN para ordenar “qué programas de la célula se tienen que encender”, como lo expresa Morales. Al observar que perder Sox5 y de Sox6 disminuye la capacidad de neurogénesis, comprobaron que alterando los niveles de esos factores de transcripción podían conseguir que células madres *paradas* entrasen en división, y generasen así nuevas neuronas. “Las nuevas neuronas maduran de manera progresiva formando un axón y dendritas con las que se comunican con el resto de neuronas del hipocampo”, señala.

¿Y para qué sirve generar células nuevas en el cerebro? “Cuando la edición génica –como la CRISPR– y el uso de células madre neurales en terapia de regene-

ración esté más desarrollada en humanos, pensamos que puede ser muy potente. Especialmente con pacientes con enfermedades neurodegenerativas”, responde Morales. Lo que creen es que activar las células madre y promover la neurogénesis podría compensar la muerte de neuronas que conllevan las enfermedades neurodegenerativas. Inmediatamente se viene a la mente el alzhéimer, la segunda causa de muerte en la mayoría de los países europeos. Una enfermedad de la que todavía se sabe poco, pero de la que “ya tenemos evidencias de que sus pacientes tienen alteración de células madre neurales. Es un puzzle que vamos construyendo, pero pensamos que tiene sentido intentar intervenir con las células madre neurales para remediar esa pérdida de capacidad cognitiva que provoca el alzhéimer”.

Aplicaciones en el tratamiento del cáncer

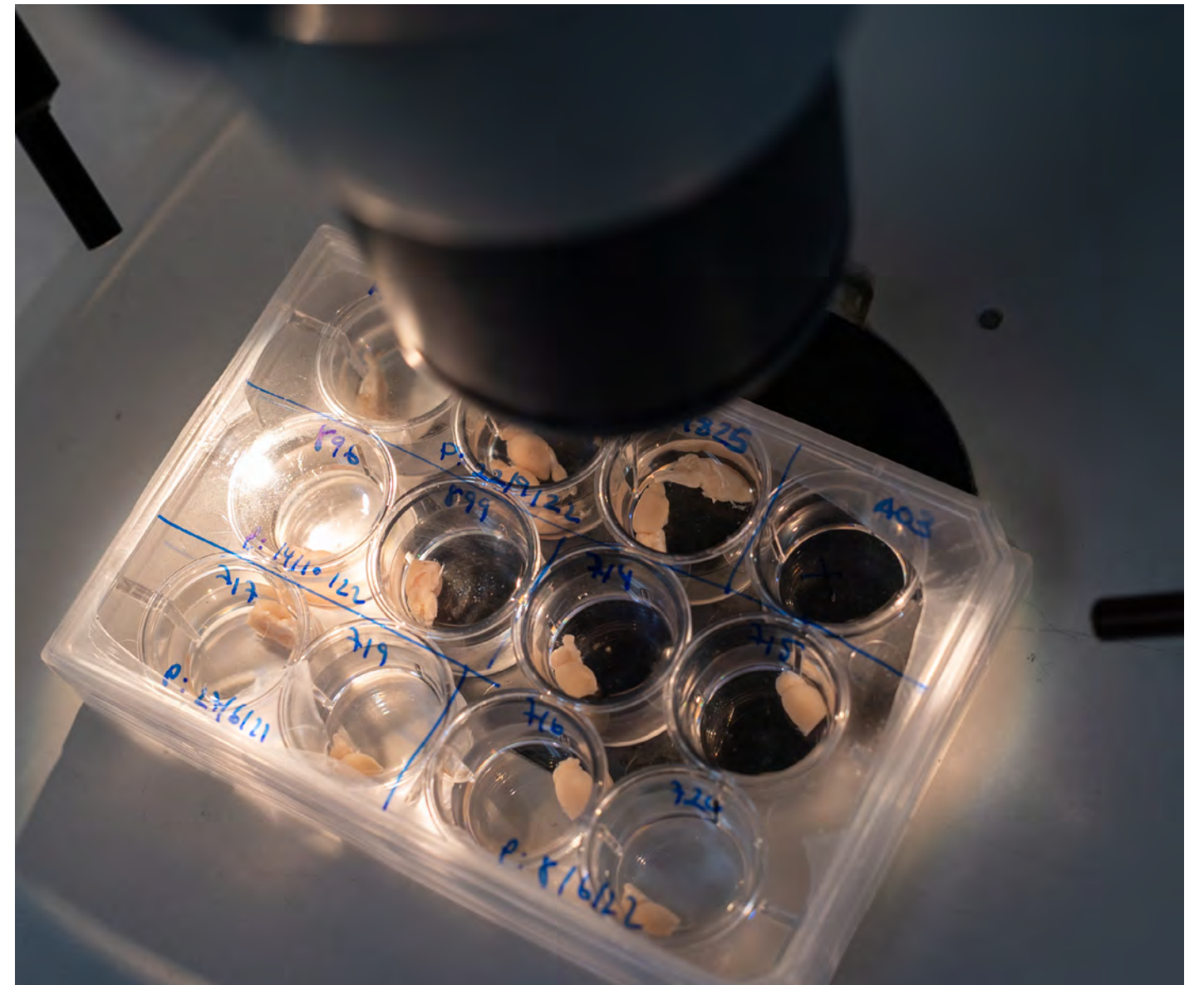
También están interesadas en su aplicación en los glioblastomas, tumores muy invasivos incurables, y con el síndrome de Lam-Schaffer, un trastorno del neurodesarrollo que afecta a niños. Ambos parecen estar relacionados con la mutación del Sox5. Parte del equipo que ha trabajado con ella ya se está reuniendo con asociaciones de pacientes para buscar cómo seguir en ese frente. También buscan, de manera más profunda, comprender las claves genéticas de la neurogénesis adulta: “Queremos entender cómo en el cerebro se forman células madre neurales que duran toda la vida, su desarrollo en el hipocampo. En qué momento se generan y adquieren capacidad para estar casi dormidas luego. Y con más ambición: saber por qué en unas zonas del cerebro esas células que nos van a durar toda la vida se forman, y en otras no. Por qué en la corteza cerebral, por ejemplo, no se forman nuevas neuronas, y en el hipocampo sí”, añade



Imágenes del laboratorio de Aixa V. Morales (de pie) en el Instituto Cajal. A la derecha, muestra de cerebros de ratón. / CÉSAR HERNÁNDEZ

Morales. Su proyecto ha tenido la financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación, y de la fundación privada Alicia Koplowitz. La ciencia del cerebro va más lenta que otras. Por dos puntos fundamentales que indica Morales: “El cerebro tiene miles de tipos de neuronas y de células distintas, es la parte del cuerpo humano más compleja y por tanto que menos conocemos. Sabemos más de muchos tipos de tumores que del cerebro” y “su investigación tiene una serie de requerimientos éticos y controles exhaustivos superior a cualquier otra enfermedad en humanos”. Por eso, su investigación con neurogénesis todavía seguirá hasta

que llegue a los pacientes. Cuando se haga, será mediante terapia génica: por ejemplo, con vectores de adenovirus, como los que existen en forma de vacunas, que se transporten hasta una determinada molécula. En este caso, a las células madre del cerebro que quieren activar. Ese tipo de terapia génica no cree Morales que se pueda utilizar antes de 10 años “de manera segura”. Algo más lejana incluso está otra posible aplicación de la que habla Morales: la implantación de células madre en pacientes preparadas previamente en cultivo de laboratorio. Quedan muchos test por delante para eso, pero los avances son alentadores. ●



Un trabajo duro de poyata

Como siempre en la historia de la ciencia y del cerebro, Morales no ha estado sola. Este proyecto nace de la cooperación internacional y, además, joven: comenzó como la tesis doctoral de una doctora, Ling Ling Li, que obtuvo una beca del gobierno chino para irse al Instituto Ramón y Cajal. Morales dirigió aquella tesis, que continuó Cristina Medina, otra estudiante de doctorado, pero de Jaén. Además de

ellas dos, han pasado por este proyecto decenas de estudiantes: “Mucha gente joven, el grueso de doctorado, pero también del Máster de Neurociencias y de Biociencias Moleculares de la Universidad Autónoma”, y personal del Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC). Morales se acuerda de reconocer el trabajo de todos ellos, “y también de autores senior, que nos han asesorado con técnicas,

investigadores de Estados Unidos...”. Ella lo llama “trabajo duro de poyata”. O sea, horas y horas de laboratorio. Muchos otros grupos alrededor del mundo hacen ese trabajo duro de poyata y han identificado, entre otros sistemas, otros factores de transcripción diferentes al Sox5 y Sox6 pero que también alterados provocan neurogénesis. Curritos de la ciencia alrededor del mundo que buscan aquello con lo que Ramón y Cajal soñaba: que la ciencia del futuro vaya modificando los crueles decretos en los que hemos creído.

GUILLERMINA LÓPEZ-BENDITO

Neurocientífica del CSIC en el Instituto de Neurociencias

“En neurociencia sabemos mucho, pero es muy poco si pensamos en todo lo que podríamos saber”

Su equipo ha demostrado en ratones que las células astrocitos se podrían reprogramar para convertirse en neuronas específicas que suplan a las dañadas en la vista o el oído



Guillermina López-Bendito en su laboratorio del IN.
/ CÉSAR HERNÁNDEZ

Por **Isidoro García Cano**

La curiosidad es la madre de la ciencia, dice la expresión popular. La curiosidad de saber cómo funcionan las cosas fue lo que llevó a **Guillermina López-Bendito** (Santo Domingo, República Dominicana, 1975) a estudiar uno de los mayores enigmas del ser humano: el cerebro. Nacida en la República Dominicana

en época de huracanes (de ahí su segundo nombre, Eloísa), estudió Biología en la Universidad de Alicante, adonde regresaron sus padres para desarrollar su carrera profesional. Según contó al proyecto *Las científicas cuentan*, “un buen día un profesor del Instituto de Neurociencias vino a buscar mentes y yo me subí al carro”.

Hizo la tesis doctoral en el Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH) con Alfonso

Fairén y Rafael Luján estudiando la expresión de dos de los principales neurotransmisores (glutamato y GABA) durante el desarrollo de la corteza cerebral y del hipocampo, la parte del cerebro que desempeña importantes funciones en la memoria y el manejo del espacio.

Después inició su etapa postdoctoral en el laboratorio de Zoltán Molnár, profesor de Neurociencia del desarrollo en la Univer-

sidad de Oxford. Allí aprendió acerca del desarrollo de conexiones neuronales y, concretamente, del sistema talamocortical, el núcleo por el que procesamos toda la información sensorial que nos llega del mundo (excepto el olfato).

Tras cuatro años en Oxford, regresó al Instituto de Neurociencias con un contrato Ramón y Cajal. Ingresó en el CSIC y formó su propio grupo de investigación, siempre

centrada en el estudio del tálamo y sus conexiones. En ese tiempo, Guillermina López-Bendito ha obtenido tres de las prestigiosas ayudas del European Research Council (ERC) para la investigación de alto nivel en el continente europeo. Con la última, una Advanced Grant, quiere conocer mejor los lugares que procesan la información sensorial en el cerebro y comprobar si los sentidos –los circuitos sensoriales– obtienen su identidad durante el desarrollo prenatal o después del nacimiento.

Pregunta. ¿Por qué quiso investigar sobre el cerebro?

Respuesta. Siempre me inquietó saber cómo funcionan las cosas: los relojes, la radio, la máquina de escribir y más... Esta inquietud me llevó a estudiar Biología y, dentro de este campo, el cerebro es una de las incógnitas más fascinantes.

“**Es probable que nuestro próximo premio Nobel en ciencias sea para un español que haya desarrollado su trabajo fuera de España**”

P. En el tiempo que lleva investigando en neurociencia, ¿cuáles han sido los avances que más le han impresionado?

R. Hay varios para elegir. Por ejemplo, los implantes cerebrales de pequeños dispositivos tecnológicos que permiten volver a hablar a una persona totalmente paralizada por la esclerosis lateral amiotrófica

(ELA). Aquí hay dos aspectos importantes actuando en conjunto. Primero, los avances tecnológicos que permiten el desarrollo de estos dispositivos que captan cómo se activa una gran población de neuronas y es capaz de traducir esa actividad en palabras. Y segundo, la extraordinaria capacidad de adaptación del cerebro a situaciones límite. Los pacientes entrenan su cerebro para activar los implantes de manera que produzcan los sonidos deseados.

P. Su investigación se centra en el estudio del sistema por el que percibimos el mundo a través de los sentidos como la vista, el oído o el tacto. En concreto sobre el tálamo, el órgano que recibe la información del exterior, y la corteza cerebral, que la procesa... ¿Qué se conoce y se desconoce de este sistema?

R. Sabemos mucho, pero sabemos muy poco si pensamos en todo lo que podríamos saber. Esto es válido para casi cualquier campo de la neurociencia. Respecto a las vías sensoriales, conocemos bastante bien cómo los receptores sensoriales captan la información del medio ambiente. El problema comienza cuando nos preguntamos cómo se representa esta información en estructuras cerebrales más complejas, posteriores a los receptores sensoriales, como el tálamo o la corteza sensitiva. Es difícil reconstruir un estímulo sensorial solo mirando la actividad de las neuronas en el tálamo o la corteza, y mucho más difícil es saber qué representa ese estímulo para el organismo en ese lugar y en ese momento.

P. Su laboratorio ha demostrado en ratones que los astrocitos (unas células del sistema nervioso importantes para el funcionamiento del cerebro) se podrían reprogramar para convertirse en neuronas específicas que suplan a las dañadas en circuitos sensoriales de la vista o el oído... ¿Seremos capaces de revertir determinados tipos de ceguera u otras enfermedades sensoriales?

R. Ése es el objetivo, y tener el objetivo claro es una parte importante de la investigación. Ahora bien, los resultados obtenidos en nuestro grupo y en otros son positivos, pero también son preliminares. Trasladar los resultados de la investigación básica a aplicaciones clínicas lleva años, con muchos intentos, muchos fracasos y algunos éxitos.

P. ¿Cuál sería el avance o los avances clave para ello?

R. El avance clave es que el astrocito se convierta en el tipo de neurona que uno busca, y que esta neurona se integre y funcione normalmente en el circuito existente que está dañado.

P. Lidera el proyecto Spontsense, del European Research Council, para entender los mecanismos de la especificación de los circuitos sensoriales en el cerebro en desarrollo. ¿Veremos en el siglo XXI descifrar el funcionamiento del cerebro?

R. No lo sé, pero lo que sí sé es que si alguna vez queremos contestar a esa cuestión tenemos que empezar por hacernos preguntas más pequeñas, que abarquen menos, que sean realistas con los métodos actuales pero a la vez ambiciosas.



Laboratorio de Guillermina López-Bendito en el IN. / CÉSAR HERNÁNDEZ

P. ¿Percibimos el mundo como es o como nosotros lo recreamos en nuestro cerebro?

R. El eco de esa pregunta nos llega desde la filosofía clásica. Y después de toneladas de libros y artículos, el debate continúa. Hay muchos ejemplos que inclinan la balanza hacia la segunda opción, por ejemplo, la ilusión de la mano de goma [un experimento donde se sienta al individuo ante una mesa donde su mano izquierda quedaba oculta por un panel y sólo se dejaba a su vista una mano de goma; acariciando con un pincel las mismas zonas en ambas manos, los participantes, que sólo podían ver esta acción en la

mano de goma, afirmaban posteriormente que habían sentido la caricia en la mano de goma].

P. Hace más de 100 años del Nobel de Medicina de Santiago Ramón y Cajal por sus trabajos sobre la estructura del sistema nervioso... ¿El próximo premio Nobel español será también por el estudio del cerebro?

R. Es probable que nuestro próximo premio Nobel en ciencias sea para un español que haya desarrollado su trabajo fuera de España. ●

La restauración de sinapsis, nueva estrategia contra el Alzheimer

Revertir o atajar la pérdida de las conexiones entre neuronas podría abrir una nueva vía para el desarrollo de fármacos contra esta enfermedad neurodegenerativa

Por **Mónica Lara del Vigo**

En 2030 alrededor de 78 millones de personas sufrirán la enfermedad de Alzheimer, según la Organización Mundial de la Salud. El tremendo impacto que causa en los pacientes y sus familias, así como su aumento vinculado al envejecimiento demográfico, han hecho que se etiquete a esta patología como pandemia del siglo XXI. Desde que en los años 80 aparecieran los primeros fármacos para ralentizar el deterioro cognitivo de las personas afectadas, la comunidad científica trabaja con ahínco para lograr avances terapéuticos. En el CSIC son varios los institutos y grupos de investigación entregados a esta tarea. Uno de ellos es el Instituto Cajal, donde el biólogo **Alberto Ferrús** lideró el equipo

que en 2020 publicó en la revista *Molecular Biology of the Cell* un estudio que podría abrir una nueva vía para el desarrollo de medicamentos contra el Alzheimer.

La investigación, que tuvo que finalizar en plena pandemia, identificó un mecanismo para frenar la pérdida de sinapsis [conexiones entre neuronas para transmitir el impulso nervioso entre ellas] que se produce durante la enfermedad. "Queríamos probar el efecto que podría tener sobre el número de sinapsis una subida artificial de la cantidad de la proteína PI3K", afirma Ferrús. Esa idea no salió de la nada. En estudios previos, su equipo ya había visto que la molécula PI3K se encarga de decir a las neuronas cuántas conexiones tienen que realizar. "Nuestra premisa era: si cuando sube la cantidad de PI3K, aumenta el número de sinapsis,

podríamos aplicar esto a los casos de enfermedad de Alzheimer, donde sabemos que las conexiones neuronales se deterioran y disminuyen", añade.

Para explicar su tesis, el biólogo subraya la importancia de un gen, la proteína precursora de amiloide (APP), que está en prácticamente todos los organismos, incluidos los humanos, y cuya función, aunque no se conoce muy bien, se sabe que tiene que ver con la buena salud de muchos tipos de células. "La APP sufre dos tipos de cortes a cargo de dos enzimas diferentes: un corte genera un fragmento, denominado péptido, que tiene 40 aminoácidos (Abeta40); el otro corte genera otro fragmento muy parecido, pero de 42 aminoácidos (Abeta42)". Y prosigue: "Normalmente, todas las células tienen fragmentos Abeta40 y Abeta42, y mientras

la proporción de ambos se mantenga estable, hablamos de una biología normal. Pero por diversas razones, ese equilibrio entre la forma 40 y la 42 se desequilibra a favor de esta última. Cuando eso sucede, nos encontramos con el Alzheimer". Es decir, los cerebros de estos pacientes muestran una acumulación de niveles tóxicos de dicha molécula, algo que a su vez se produce por diferentes mutaciones genéticas asociadas al envejecimiento.

Los péptidos Abeta42 serían por tanto los malos de la película, aunque con algunos matices. Como moléculas independientes (monómeros), no son muy tóxicos, pero se pueden juntar en forma de dos moléculas o más y formar dímeros, trímeros, etc. Así hasta crear una formación tan grande que se denomina placa beta amiloide. "Los monómeros

no son muy tóxicos, los dímeros empiezan a serlo, los trímeros, más, etc. Sin embargo, la placa beta amiloide per se no es tóxica, es un monstruo de tantos monómeros que no tiene actividad química alguna”, explica Ferrús. Hasta hace poco, cuando se miraba al microscopio un corte del cerebro de alguien que había sufrido alzhéimer, se incurría en un error: “Se veían esos aglomerados y se pensaba que eran los tóxicos. Hace 10-15 años descubrimos que la toxicidad procedía de las formaciones más pequeñas (los oligómeros, que van desde los dímeros hasta los pentámeros)”, señala.

Con esas bases comenzaron una serie de experimentos en los que la protagonista fue la mosca *Drosophila* –conocida como mosca de la fruta–, un organismo que puede manipularse genéticamente de forma sencilla. El equipo de Ferrús decidió fabricarse “unos bichitos a medida que tuvieran un exceso de proteína PI3K y también una cantidad anormalmente alta del péptido Abeta42”. Sabían que este causaría la pérdida de sinapsis, pero querían comprobar si eso podía compensarse con una subida de la cantidad de PI3K.

La hipótesis se confirmó. Pero también constataron que la toxicidad de Abeta42 se manifestaba a muchos niveles, no solo en la pérdida de sinapsis, también en el desmantelamiento de determinadas estructuras celulares (microtúbulos), en la reducción de la vida media de las moscas o en su movilidad. “Probamos todo eso en estos insectos. La sorpresa fue que todos los parámetros mejoraban respecto a los ejemplares que solo expresaban Abeta42”, declara.

Sin embargo, a su equipo le esperaba otra sorpresa con la que no contaba. Los investigadores pensaban que en las moscas en las que habían remitido los síntomas de la enfermedad también verían menos placas beta amiloide y sucedió lo contrario. ¿Cómo era



El biólogo Alberto Ferrús lideró un equipo que en 2020 identificó un mecanismo para frenar la pérdida de sinapsis que se produce durante la enfermedad

posible? “Este aumento encajaba con la idea que explicaba antes: las placas en sí mismas no son tóxicas, en realidad son una estrategia de la célula para liberarse de los agentes verdaderamente nocivos, los oligómeros”, explica. Entonces, ¿cuál es el mecanismo por el cual aumentaban las placas beta amiloide? La clave está precisamente en la introducción de la PI3K, una quinasa que, al fosforilar, altera la molécula patológica Abeta42 forzándola a precipitar en forma de placas. Así reduce la cantidad de monómeros y oligómeros de dicha molécula, que son los que generan toxicidad en la célula. Como resultado, las neuronas no pierden sinapsis. “Lo que hicimos con este experimento fue restaurar la cantidad de PI3K en las células, que había sido reducida por culpa de la toxicidad de Abeta42”, añade Ferrús.

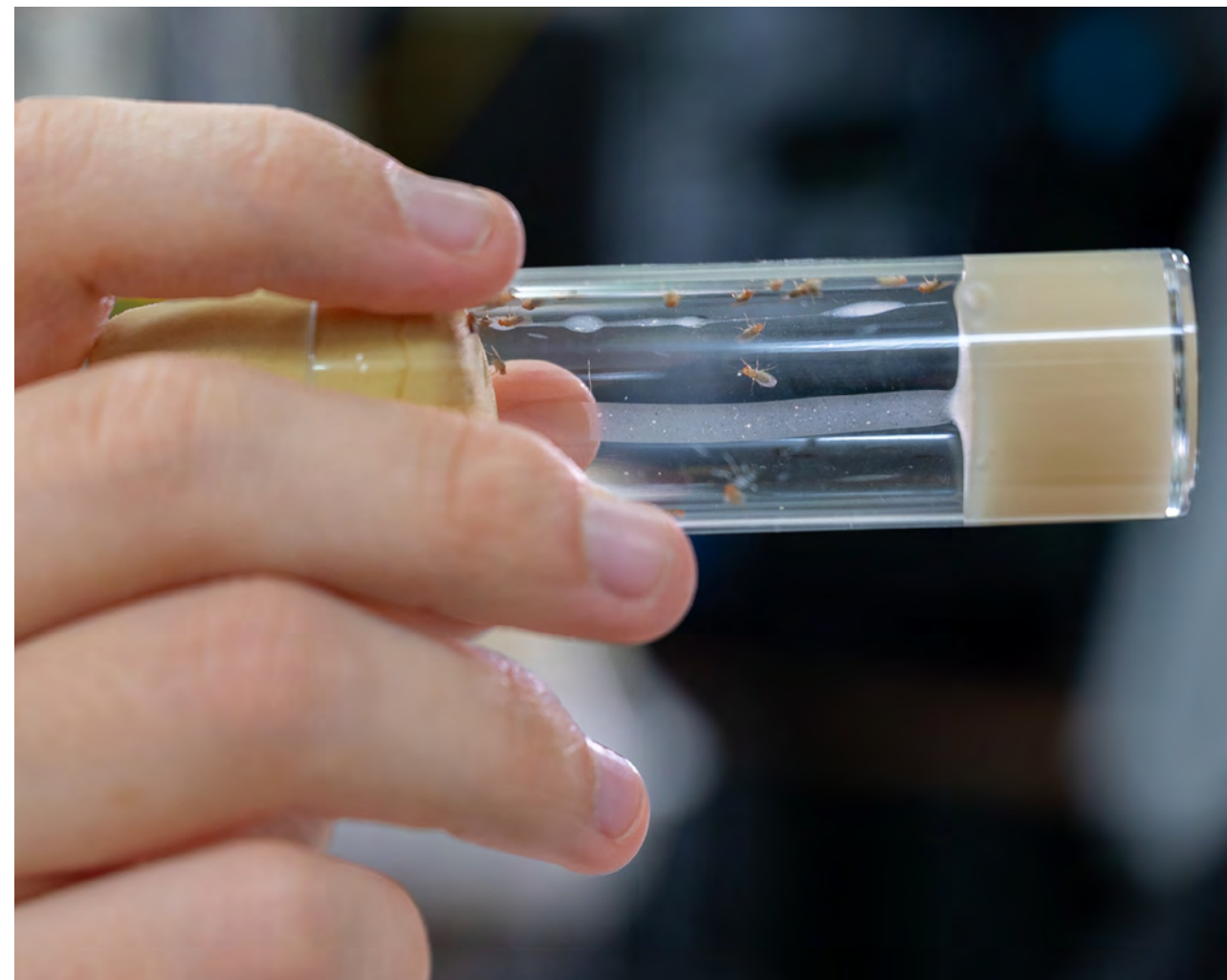
Después de experimentar con moscas, el equipo realizó lo mismo con líneas celulares humanas [grupos de células de origen neural cultivadas en el laboratorio] y obtuvo idénticos resultados. Para Ángel Acebes, coautor del estudio y actualmente investigador en la Universidad de La Laguna, lo novedoso es que demostraron que “el aumento de contactos sinápticos presenta un efecto beneficioso y neuroprotector en un contexto de neurodegeneración”,

tanto en un modelo genético de la enfermedad de Alzheimer, a través de las moscas *Drosophila*, como en células humanas en la que se indujo toxicidad para crear un ambiente patológico similar al de la enfermedad. Desde esta perspectiva, la investigación podría ser el punto de partida para el desarrollo de nuevos fármacos, pues se basa en la restauración de sinapsis como estrategia terapéutica. “La enfermedad de Alzheimer es neurodegenerativa, pero en las etapas tempranas de la enfermedad, antes de que las neuronas mueran, comienzan a perder sinapsis, las íntimas conexiones entre ellas. Si un medicamento pudiera revertir o atajar esa pérdida de sinapsis temprana, estaríamos en un mejor escenario para protegerlas antes de su degeneración”, explica Acebes.

En busca de la detección precoz del alzhéimer

Cuando en 1901 el doctor Alois Alzheimer examinó a Auguste Deter, la primera paciente de lo que él denominó *enfermedad del olvido*, concluyó que estaba demente y no dudó de que se trataba de una patología del cerebro. Después, cuando ya había millones de pacientes diagnosticados con alzhéimer, “se descubrió que había placas beta amiloide no solo en este órgano, también en el hígado y otros tejidos”, subraya Ferrús. El investigador cree que apenas se ha prestado atención a este hecho porque es mucho más impactante un defecto neural.

Un estudio previo, publicado en 2017 y en el que también participó el biólogo, ponía el foco en esta cuestión: “Queríamos saber si al expresar Abeta42 en otras células no neurales, estas también sufrían la toxicidad. Comprobamos que sí. En las células epiteliales del ala de la mosca *Drosophila* vimos unos trastornos tremendos que afectan a la expresión de toda una familia de genes. Encontramos una especie de firma



Moscas empleadas en el Instituto Cajal para el estudio del cerebro. / CÉSAR HERNÁNDEZ

metabólica de haber expresado Abeta42 en células no neurales”.

Este hallazgo, más allá del interés académico, a juicio de Ferrús puede tener una utilidad práctica que aún no se ha explorado. “Sería un sistema muy barato, y sobre todo muy rápido, para ensayar productos farmacológicos, existentes o nuevos, y saber si se puede impedir o disminuir la toxicidad de Abeta42 en otras células. Hacerlo en el sistema nervioso lleva tiempo y es más complicado. Pero realizarlo en las alas de las moscas resulta sencillo y puede hacerse en cantidades enormes”.

En su opinión, lo que exponían en aquel estudio de 2017 podría abrir nuevas vías para luchar contra la enfermedad: “Uno de los sueños es tener un sistema de detección precoz, anticipar

que un paciente desarrollará la enfermedad dentro de 20 años. Si buscamos solo síntomas neurales, probablemente tardaremos mucho y será demasiado tarde. Si viéramos la toxicidad en células más accesibles, sin necesidad de técnicas tan invasivas como para las neuronas, sería un gran paso. Imagina que se pudiera hacer una detección precoz con una simple biopsia de piel o de hígado”, afirma.

Aunque cada cierto tiempo los medios se hacen eco de avances en pruebas de diagnóstico temprano, generalmente tienen escaso respaldo estadístico. Ferrús pone un ejemplo: “Se sabe que un tipo de células neuronales, las del bulbo olfativo, son muy sensibles al alzhéimer y también al párkinson. Defectos en la percepción olfativa se han correlacionado con

futuros defectos asociados a estas enfermedades, pero la base de datos existente es demasiado pequeña como para que la correlación sea fiable estadísticamente. En cambio, con nuestra propuesta se trabajaría con moléculas concretas que sabemos que tienen una relación causal con el alzhéimer. Cuando subimos Abeta42, aparece esa firma metabólica de la que hablaba. Se trataría de extraer una muestra muy accesible y analizarla. Nadie lo ha hecho y merecería la pena profundizar en ello”.

Ferrús ya se ha jubilado, pero su mensaje es claro y sus destinatarios también: “Les diría a las farmacéuticas que tomen nota; aquí hay una vía que podría conducir a descubrir nuevos fármacos. Estaría encantado de contarles las ideas”, concluye. ●

El obstáculo a la irrigación cerebral que agrava el alzhéimer

La temida enfermedad neurodegenerativa altera la generación de nuevos vasos sanguíneos y dificulta así la llegada de oxígeno y nutrientes al cerebro, según revela un estudio coliderado por el CSIC

Por **Pilar Quijada Garaballu**

En tan solo siete años, en 2030, una de cada cinco personas residentes en Europa y Estados Unidos habrá alcanzado los 65 años. Y en 2035 las personas mayores de 65 años superarán por primera vez en número a los menores de 18. Como consecuencia, la prevención de las enfermedades relacionadas con la edad, como el alzhéimer, una auténtica pandemia *invisible*, tiene una importancia creciente para la calidad de vida, la salud pública y la economía.

El envejecimiento es el principal factor de riesgo para desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Esta enfermedad, que comienza varias décadas antes de mostrar

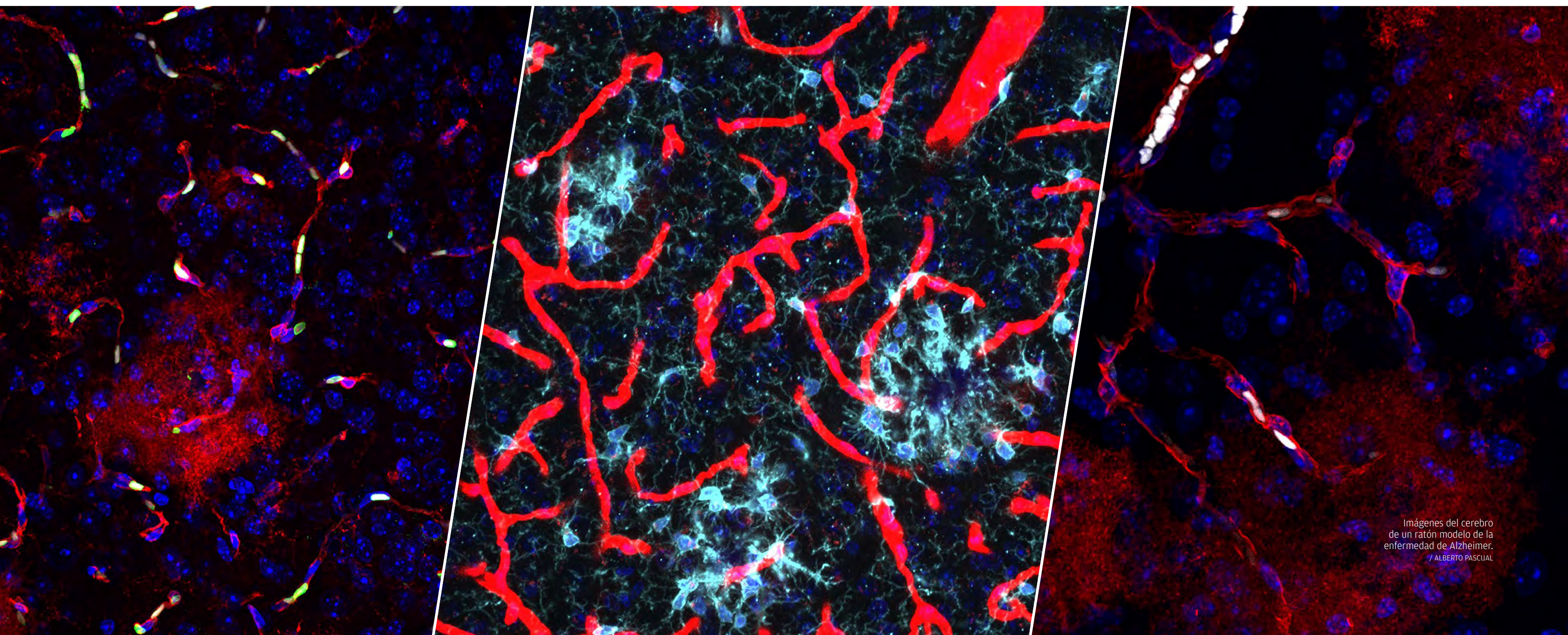


La formación de vasos sanguíneos es importante durante el desarrollo embrionario para formar los capilares del cerebro y en la vida adulta para recuperar daños en los vasos preexistentes

los primeros síntomas, afecta ya a una de cada 10 personas mayores de 65 años, una cifra que se incrementa hasta 3 de cada 10 a partir de los 85 años.

Sin medicación efectiva que al menos frene la progresión de esta devastadora patología, la prevención se convierte en la mejor baza, de momento, para disminuir la incidencia de la enfermedad que Alois Alzheimer describió por primera vez en 1906, para la que hasta hoy no hay medicación efectiva y que es uno de los mayores retos de la medicina actual.

Más allá de centrarse en las dos proteínas asociadas característicamente al alzhéimer, la beta amiloide y la tau, hasta ahora con poco éxito, hay otros factores modifi-



Imágenes del cerebro de un ratón modelo de la enfermedad de Alzheimer.
/ ALBERTO PASCUAL

cables en los que se puede incidir. De hecho, un artículo publicado recientemente en la revista *PNAS*, informaba de una disminución del 30% del número de personas mayores con demencia en menos de 15 años en Estados Unidos, pese a la ausencia de fármacos eficaces. La educación y el acceso a una mejor sanidad parecen estar detrás, reduciendo presumiblemente los factores de riesgo asociados al alzhéimer, que se solapan en parte con aquellos que aumentan el riesgo cardiovascular.

En 2020, otro artículo publicado en *Neurology* apuntaba en la misma dirección: “La tasa de incidencia de la demencia en Europa y América del Norte ha disminuido un 13 % por década durante los últimos 25 años, de forma constante en todos los estudios. Estas observaciones exigen esfuerzos sostenidos para descubrir las causas de este declive, así como determinar su vigencia en poblaciones geográfica y étnicamente diversas”.

En esta línea, el laboratorio del investigador **Alberto Pascual**, del CSIC, publicó en 2021 un hallazgo importante sobre el comportamiento de los vasos sanguíneos del cerebro en la enfermedad de Alzheimer, en un trabajo realizado en el Instituto de Biomedicina de Sevilla – IBiS, centro mixto del CSIC, la Universidad de Sevilla y los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío y Macarena.

Desorganización de los vasos sanguíneos

Publicado en *Nature Communications*, este estudio liderado por el laboratorio de Pascual (CSIC), del Grupo de Mecanismos de Mantenimiento Neuronal de IBIS, cuyas primeras autoras fueron **María Isabel Álvarez Vergara** y **Alicia E. Rosales-Nieves**, describe un nuevo mecanismo que desorganiza los vasos sanguíneos alrededor de las placas de amiloide características de la enfermedad de Alzheimer y la complica. El estudio demostraba por primera vez

que un problema en la angiogénesis (mecanismo por el que se producen nuevos vasos sanguíneos) provoca la destrucción de los capilares y, por tanto, una disminución en el aporte de nutrientes y oxígeno al cerebro.

Previamente, en abril de 2021, el grupo de Pascual describió en *Nature Aging* que el cerebro de enfermos de alzhéimer acumula marcadores que se asocian con una pobre oxigenación. Para profundizar en este hallazgo, los investigadores se plantearon averiguar “si esta enfermedad neurodegenerativa podría estar afectando directamente a los vasos sanguíneos del cerebro, lo que explicaría la comorbilidad con factores de deterioro vascular periféricos y la falta de oxígeno observada en el cerebro en pacientes de alzhéimer”, explica Pascual.

Tras un análisis de los estudios anteriores sobre la vasculatura ce-

rebral en los pacientes de alzhéimer, los investigadores se dieron cuenta de que había señales en el cerebro para la creación de nuevos vasos sanguíneos, por un proceso denominado angiogénesis, pero a la vez disminuía el número de vasos funcionales observados cerca de las placas de beta-amiloide (A β) características de esta patología neurodegenerativa. “Todo esto resultaba paradójico: el cerebro llamaba a la generación de nuevos vasos pero el resultado neto era su ausencia”, destaca Pascual.

En este estudio publicado en *Nature Communications*, colaboraron grupos de investigación de la Universidad de Málaga (Prof. Antonia Gutiérrez), la Fundación CIEN, (Dr. Alberto Rábano), el Instituto Cajal (Dr. Fernando de Castro), el Instituto de Neurociencias de Alicante (Dra. Eloisa Herrera), la University Medical Center Hamburg-Eppendorf (Dr. Jakob

Körbelin) y el IBiS (Profs. Javier Vitorica, Javier Villadiego y Miriam Echevarría).

Se centraron en una posible disfunción de la angiogénesis. Este mecanismo es importante durante el desarrollo embrionario para formar los vasos del cerebro y en la vida adulta para recuperar posibles daños en los vasos preexistentes. El trabajo demostraba que la enfermedad de Alzheimer induce una angiogénesis disfuncional que provoca la pérdida de vasos en lugar de su formación, lo que sin duda agrava esta patología neurodegenerativa.

Nuevo enfoque

Una característica distintiva del alzhéimer es la acumulación en el cerebro de sustancias con una elevada toxicidad, en lo que se conoce como placas seniles. El transporte a través de la sangre

“**Al haber menos vasos sanguíneos se puede limpiar menos el cerebro y se acumulan más sustancias tóxicas, que a su vez siguen destruyendo los vasos y complicando la situación en el cerebro con alzhéimer”**

Alberto Pascual (IBIS)

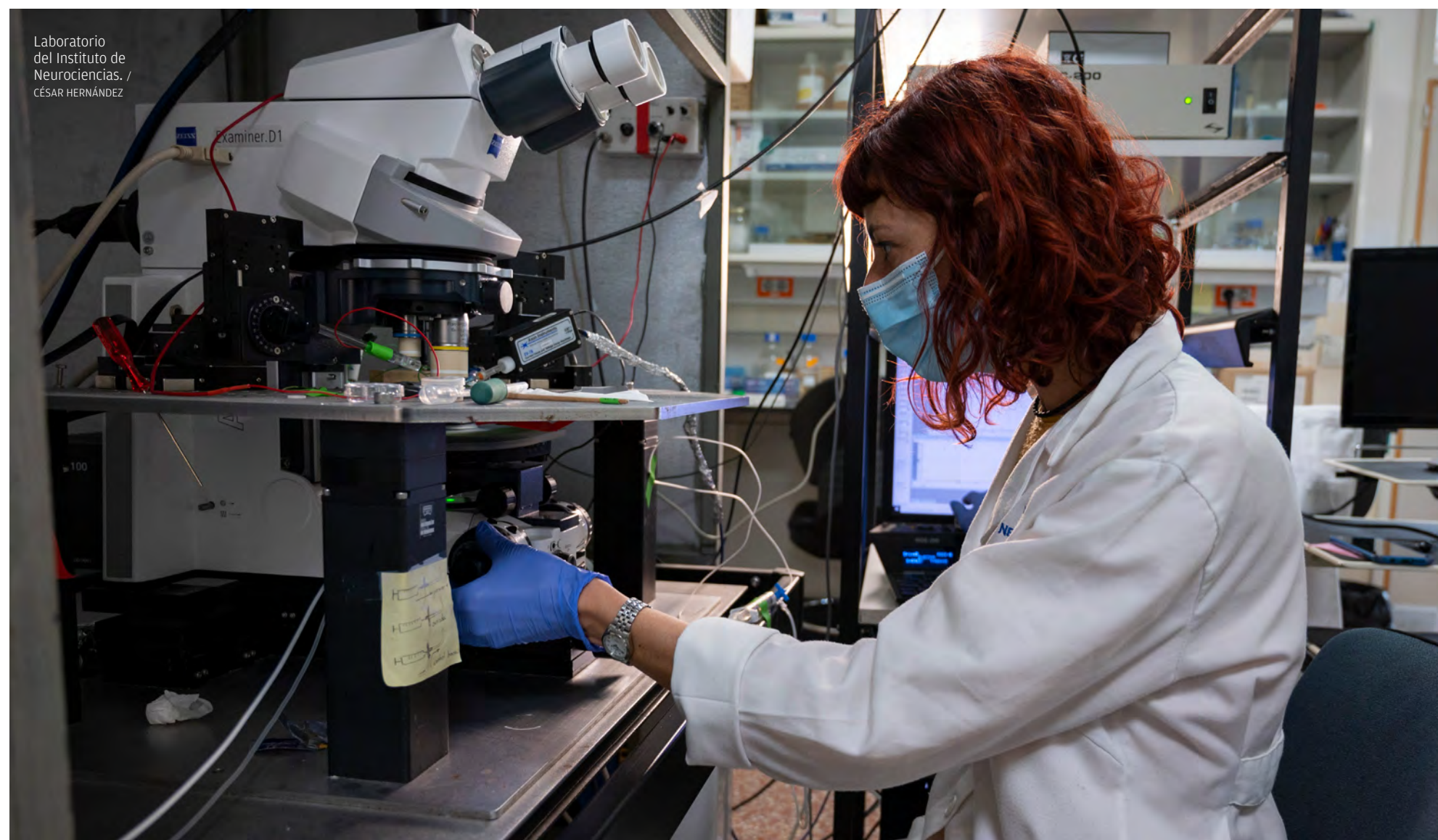
es uno de los mecanismos para eliminar estas sustancias tóxicas para el cerebro. “El hecho de que las placas provoquen la pérdida de los vasos sanguíneos constituye un círculo vicioso: al haber menos vasos sanguíneos se puede limpiar menos el cerebro y se acumulan más sustancias tóxicas, que a su vez siguen destruyendo los vasos y complicando la situación en el cerebro afectado por el alzhéimer”, aclara Pascual.

Además, como el cerebro consume gran parte del oxígeno (el 20 %) y los nutrientes del cuerpo, la reducción local del aporte de estas sustancias a través de la sangre supone una situación de estrés adicional al ya existente por la acumulación de sustancias tóxicas que tiene lugar en la enfermedad de Alzheimer.

Los datos aportados por esta investigación también vincularon el alzhéimer familiar, de origen genético, con problemas en la formación de nuevos vasos sanguíneos, lo que resalta la importancia del componente vascular en esta patología que afecta a más de 1.200.000 personas en España.

A modo de prueba de concepto, los investigadores liderados por Pascual mostraron que se producen mejoras relevantes en la capacidad de memorización en modelos de enfermedad de Alzheimer al administrar tratamientos antiangiogénicos que se utilizan para tratar el cáncer. Actualmente trabajan en demostrar la importancia de recuperar los vasos sanguíneos cerebrales para poder mejorar la función cognitiva de las personas afectadas por esta enfermedad.

“Una vez identificadas las vías moleculares implicadas en este proceso destructivo de los vasos sanguíneos asociado a la enfermedad de Alzheimer, se pueden diseñar de manera racional nuevas estrategias terapéuticas encaminadas a paliar los efectos de esta enfermedad en los vasos sanguíneos del cerebro”, resalta Alberto Pascual. ●



CINC: el nuevo faro de la neurociencia con ambición internacional

El Centro Internacional de Neurociencia Cajal nace para emprender investigación de vanguardia sobre el cerebro y aportar conocimiento para la prevención y el tratamiento de enfermedades como el alzhéimer, el párkinson, las adicciones, la depresión y la esquizofrenia

Por CSIC Comunicación

El CSIC ha puesto en marcha el que quizá sea su proyecto de mayor alcance para investigar el cerebro: el Centro Internacional de Neurociencia Cajal (CINC), en Alcalá de Henares, que aspira a convertirse en el nuevo faro de la neurociencia española con ambición internacional. Está ubicado en el Centro de Investigaciones Interdisciplinares de Alcalá (CI2A), un moderno edificio de 28.000 m², situado en el campus de la Universidad de Alcalá de Henares, y que contará con las tecnologías más avanzadas y completos servicios de apoyo científico técnico.

El CINC tiene el compromiso de realizar investigación de excelencia, competitiva e innovadora, en nuevos proyectos capaces de atraer al sector privado y público para que los resultados lleguen a la sociedad

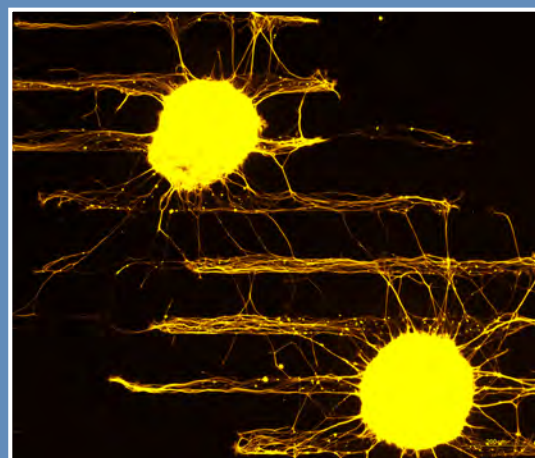
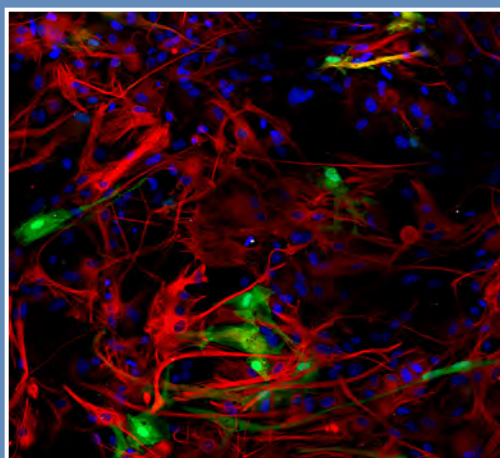
Con este gran complejo de investigación, el CSIC se marca el objetivo de emprender investigación de vanguardia multidisciplinar para desentrañar el funcionamiento básico del sistema nervioso, atraer el mejor talento de todo el mundo y contar con un modelo organizativo más dinámico y flexible.

El CINC se propone una misión vigorosa: "Proporcionar los conocimientos básicos para la comprensión del cerebro y el comportamiento, y poner estos conocimientos a disposición de programas de prevención y diseño de terapias para las enfermedades más devastadoras, como lo son el alzhéimer, el párkinson, los





Fachada e interior del CINC e imágenes de oligodendrocitos y astrocitos (rojo y verde) y de axones de las células ganglionares de la retina (amarillo). / CÉSAR HERNÁNDEZ Y VERÓNICA MURCIA BELMONTE



comportamientos adictivos, la depresión, o la esquizofrenia, cumpliendo con ello con el objetivo general de realizar investigación traslacional”, según explica su director, el neurocientífico **Juan Lerma**.

El CINC tiene el compromiso de realizar una investigación de excelencia, competitiva e innovadora, fomentando la colaboración entre los mejores grupos nacionales e internacionales en nuevos proyectos que además sean capaces de atraer al sector privado y público para que los resultados alcanzados lleguen a la sociedad.

Investigación de vanguardia

Las líneas de investigación propuestas para el CINC se organizan en cinco ejes principales, que van desde el desarrollo y maduración del cerebro a la neurociencia computacional y de sistemas, pasando por el estudio del envejecimiento cerebral y la fisiología y plasticidad cerebral, con un alto nivel de neurociencia traslacional, es decir, de aplicaciones clínicas.

Estas líneas están basadas en las recomendaciones de temas prioritarios establecidos en el *Consensus Statement on European*

Brain Research elaborado por el European Brain Council (la red de miembros clave del área de la neurociencia que agrupa a centros de investigación, sociedades de profesionales, pacientes y socios industriales) para la comprensión del cerebro, así como en las establecidas en el Libro Blanco *Cerebro, Mente y Comportamiento*, del CSIC, para los desafíos científicos de 2030.

Un modelo organizativo flexible

El CINC es un centro propio del CSIC que aspira a atraer talento y

excelencia apoyado en un modelo de gestión moderno y flexible, tanto de sus punteros servicios científico-técnicos, como de su personal. “Deseamos que en un futuro pueda convertirse en una fundación pública patrocinada mayoritariamente por el CSIC, lo que le daría flexibilidad y autonomía para conseguir talento y excelencia”, señala su director.

Atraer el mejor talento

En 2021, el CINC realizó una llamada para la presentación de expresiones de interés en este proyecto



El nuevo centro tiene la vocación de convertirse en una fundación pública y tener la flexibilidad y autonomía necesarias para conseguir atraer talento y excelencia

por parte de grupos de dentro y fuera de España. Se recibieron 141; 77 de las cuales correspondían a grupos establecidos en instituciones tanto españolas como de otros países. El Comité Científico Asesor (SAB) del CINC evaluó estas expresiones y realizó una selección, que sirvió de base al CSIC para convocar, en la Oferta de Empleo Público de 2021, 16 plazas a distintos niveles para el CINC con perfiles específicos. Ya se han reclutado grupos provenientes de Portugal, Estados Unidos, Australia y Reino Unido, en una clara acción de retorno y captación de talento. ●



Asedio a las células madre, el septo y el cerebelo

Equipos del CSIC escudriñan el cerebro para buscar las claves de la especialización de las células y las funciones del septo lateral y el cerebelo para obtener conocimiento que se aplique en diagnósticos y terapias

Por **Esther García Pastor**

Investigadores del CSIC menores de 50 años lideran laboratorios que estudian nuevas aproximaciones para desentrañar piezas clave del cerebro, el sistema biológico más complejo que existe, con cerca de 100.000 millones de neuronas o células nerviosas. Sus investigaciones se centran en el estudio de los mecanismos que regulan la generación de distintos tipos de neuronas y en

las funciones de dos estructuras claves para el funcionamiento del cerebro.

Células especializadas

El cerebro es un órgano extremadamente bien afinado por millones de años de evolución. La necesidad de desempeñar actividades cada vez más complejas dio lugar a cerebros no solo con más neuronas, sino también cada vez más especializadas. De este

modo, las células madre o troncales del embrión han de interpretar de múltiples formas el manual de instrucciones contenido en todas las células del cuerpo (el genoma o ADN) hasta dar lugar a cada uno de los diversos tipos de células del cerebro (neuronas y células gliales) que ejercen funciones especializadas.

Este camino de especialización celular es muy complejo y delicado, y cualquier alteración (o mutación) puede desembocar en

enfermedades del neurodesarrollo. Por eso el equipo de la genetista **Nuria Flames**, del Instituto de Biomedicina de Valencia, estudia detenidamente cómo se desarrollan los mecanismos genéticos de esta precisa especialización celular. Para ello combinan modelos de ratones y un tipo de gusano milimétrico (el nematodo *Caenorhabditis elegans*), que contiene un genoma regulador (aquel con la información que dice a cada célula qué tipo tiene que ser) 50 veces más pequeño que el de los seres humanos. A pesar de su simplicidad este nematodo genera más de 100 tipos de neuronas diferentes durante su desarrollo.

“Queremos entender cómo un único genoma que es compartido por todas las células del organismo es *decodificado* de forma específica para generar los distintos tipos de neuronas presentes en nuestro cerebro”, explica Flames. “Es decir, cómo durante el desarrollo embrionario, una neurona que ha de madurar sabe específicamente qué genes del genoma ha de activar”, detalla. “En este proceso son muy importantes los factores de transcripción, unas proteínas que se unen al ADN no codificante (el genoma regulador) y pueden regular la expresión de genes específicos.

En el laboratorio de la doctora Flames buscan entender las reglas fundamentales, o principios, que usan los organismos para generar diversidad neuronal. “Al tratarse de procesos tan básicos, esperamos que muchos de estos principios estén conservados entre nematodos y mamíferos”, expone la investigadora. Para ello deben comprender cuáles son los factores de transcripción que participan en esta función y los mecanismos que se usan para decodificar las secuencias del ADN regulador.

Es de vital importancia conocer cómo funciona el ADN no codificante. “De hecho, la mayor parte de las mutaciones asociadas a enfermedades, incluidas las del sistema nervioso, se encuentran

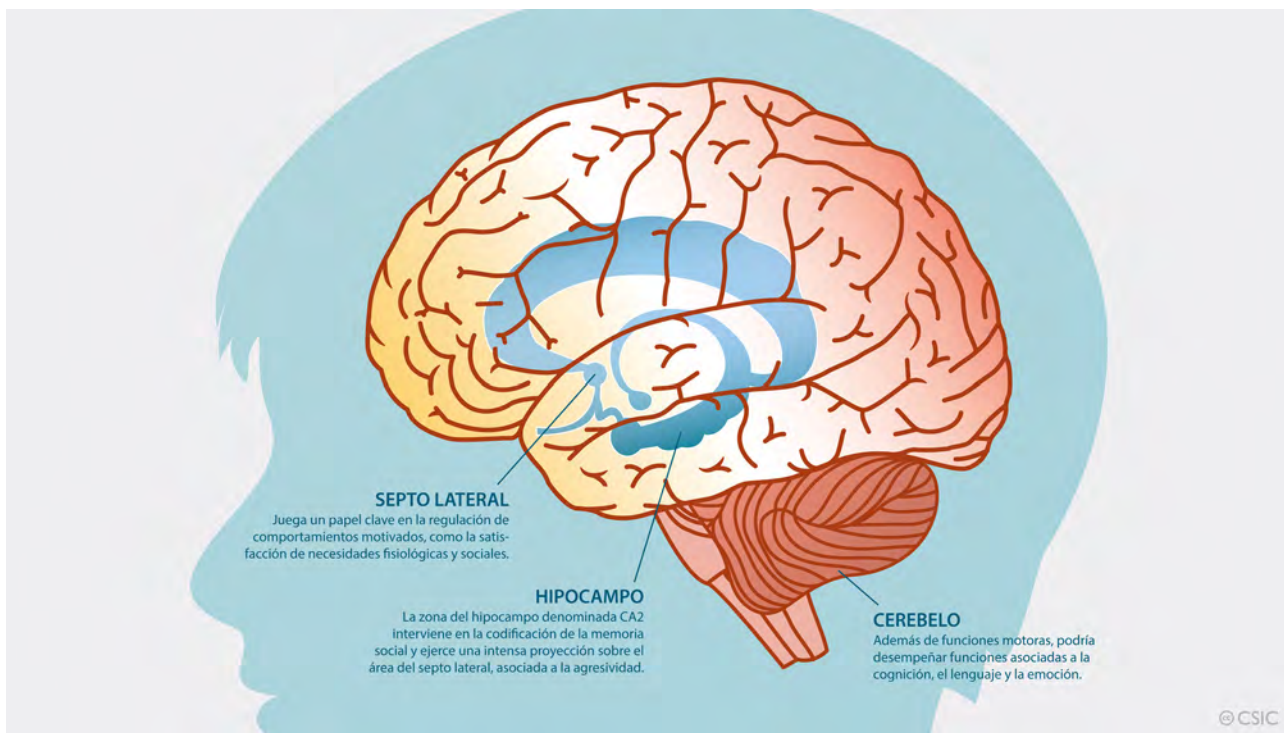


ILUSTRACIÓN: IRENE CUESTA

en regiones del genoma no codificantes, probablemente afectando los niveles de expresión de genes, sin embargo, como no entendemos bien cómo funciona el genoma regulador no podemos asignar significado biológico a la mayoría de estas mutaciones”, expone la investigadora.

Circuitos que regulan la agresividad

El equipo del investigador **Félix Leroy** indaga en las bases neurales del comportamiento social. En concreto, estudia dos regiones que podrían tener una función clave en la agresividad social. Por un lado, Leroy halló que una zona del hipocampo denominada CA2, que interviene en la codificación de la memoria social, ejerce una intensa proyección sobre el área del *septum* lateral, que está asociada a la agresividad social. “A partir de este conocimiento, estudio cómo la región hipocámpal CA2 regula la agresividad”, explica Leroy. “El comportamiento agresivo está modulado por un núcleo del hipotálamo, y hemos descubierto que la región CA2 acentúa la actividad de dicho núcleo, aumentando la

agresividad, mediante un circuito desinhibitorio del área septal lateral”.

Leroy ha puesto el foco en el área del *septum* lateral porque es el candidato idóneo para jugar un papel clave en la regulación de comportamientos motivados, como la satisfacción de necesidades fisiológicas y sociales. “Es muy probable que integre las señales corticales para regular la actividad del hipotálamo y los núcleos subcorticales que controlan los comportamientos motivados”, indica Leroy. “Conocer cómo se integran estas señales es fundamental —añade el investigador— porque cualquier disfunción del circuito entre el *septum* y la corteza puede conducir a comportamientos sociales alterados, un rasgo indicativo de muchos trastornos psiquiátricos”.

El cerebelo, un actor secundario en ascenso

El cerebelo es una región del encéfalo situada en la parte posterior del cerebro que se ha asociado tradicionalmente a funciones motoras como la coordinación y precisión de los movimientos. Pero el

cerebelo podría desempeñar otras funciones asociadas a la cognición, el lenguaje y la emoción, y sus disfunciones podrían dar lugar a trastornos del neurodesarrollo.

El cerebelo es el objetivo del equipo del investigador **Juan Antonio Moreno-Bravo**, del Instituto de Neurociencias. “Estudiamos los mecanismos reguladores básicos que subyacen a la formación y función de los circuitos cerebelosos”, detalla. Para estudiarlos, están desarrollando modelos animales con alteraciones en el desarrollo del cerebelo para observar cómo afectan a la función global del cerebro.

“Esperamos poder entender si dichas lesiones del cerebelo alteran de forma remota la corteza cerebral durante el desarrollo y si el funcionamiento anómalo de esta región deriva en algunos de los principales déficits asociados a trastornos como los del espectro autista, entre otros”, añade.

“En definitiva, queremos comprender la contribución del cerebelo en el conjunto del funcionamiento del cerebro, tanto en el desarrollo normal como en los trastornos del neurodesarrollo”, concluye Moreno-Bravo. ●



Libros blancos del CSIC

Reúnen el conocimiento de las áreas estratégicas de la institución para 2030

Acceso abierto. Descarga gratuita



El tratamiento con tiamina podría ser útil frente a la enfermedad de Huntington

Un equipo liderado por el CSIC y CIBERNED detecta un mecanismo molecular que explica bajos niveles cerebrales de tiamina (vitamina B1) en personas con esta grave enfermedad caracterizada por la degradación progresiva de las células nerviosas y para la que aún no hay cura



El investigador José Javier Lucas en su laboratorio del Centro de Biología Molecular. / ÁLVARO MUÑOZ GUZMÁN

Por **Aser García Rada**

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurológico hereditario grave e infrecuente que causa la degradación progresiva o degeneración de las células nerviosas de los ganglios basales, situados en la base del cerebro. Las personas afectadas nacen con una mutación genética localizada en el cromosoma 4, pero sus síntomas no suelen aparecer hasta pasados los 30 o 40 años y pueden evolucionar de formas muy diferentes, incluso entre familiares. Incluyen alteraciones del movimiento, del

pensamiento y del comportamiento que llegan a ser muy invalidantes. Si bien hay tratamientos que ayudan a controlar algunos de ellos, no existe cura que retrase ni detenga la enfermedad.

En la búsqueda de esa terapia, un equipo liderado por **José Javier Lucas**, investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO, CSIC-UAM), ha identificado una diana terapéutica que podría orientar nuevos tratamientos.

Aunque ya se conoce la mutación subyacente que causa la enfermedad de Huntington y se están probando terapias de silenciamiento de genes que impidan su desarrollo, todavía deben explorarse mejor los mecanismos moleculares involucrados, de forma que se puedan identificar objetivos concretos hacia los que dirigir los tratamientos. "No existen tratamientos curativos para la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas. Aunque se están desarrollando algunos basados en terapia génica o anticuerpos, estos tienen, además de su alto coste, la desventaja de que

se basan en moléculas cuyo gran tamaño dificulta la accesibilidad a las áreas cerebrales afectadas. Por eso es importante identificar nuevas dianas terapéuticas abordables con fármacos fáciles de administrar", resalta Lucas.

Su investigación, que se publicó en la revista *Science Translational Medicine*, sugiere un nuevo mecanismo molecular causante de la enfermedad de Huntington que haría que los niveles de tiamina o vitamina B1, esencial en varias reacciones químicas del cuerpo, no llegasen bien al cerebro, lo que podría estar jugando un papel en la enfermedad.



La enfermedad de Huntington es la más prevalente de las enfermedades neurodegenerativas hereditarias, afectando a unas 4.000 personas en España

Vitaminas como posible tratamiento

En concreto, los investigadores señalan que un proceso implicado en la correcta producción de determinadas proteínas en el interior de las células, denominado poliadenilación del ARN mensajero (ARNm), sufre cambios en las enfermedades neurodegenerativas, lo que vincula directamente este mecanismo con estas patologías. Se trata de las proteínas de unión a elementos de poliadenilación citoplasmática —CPEB, por sus siglas en inglés—, que regulan la expresión de algu-



José Javier Lucas, investigador del CBMSO. / ÁLVARO MUÑOZ GUZMÁN

nos genes. Como observa Lucas, “uno de los genes más afectados por la alteración de las CPEB es el SLC19A3, que contiene la información para generar una proteína que es el transportador de la tiamina”, lo que reduce los niveles de esta vitamina en el cerebro de las personas enfermas.

“La tiamina es esencial para el funcionamiento del cerebro y, cuando falta, se desarrollan cuadros neurológicos como el síndrome de Wernicke-Korsakoff o la Enfermedad de los Ganglios Basales que responde a Tiamina y Biotina (BTBGD, por sus siglas en inglés), que afecta a la misma estructura cerebral que la enfermedad de Huntington: el núcleo estriado”, detalla **Sara Picó**, investigadora en el CBMSO y primera firmante de esta investigación, que ha configurado su tesis doctoral.

Así, el equipo de Lucas ha estudiado este proceso en la en-

fermedad de Huntington, la más prevalente de las enfermedades neurodegenerativas hereditarias y que en España afecta a unas 4.000 personas, y ha demostrado que estas alteraciones reducen los niveles de tiamina en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes, al igual que ocurre en los individuos con BTBGD. Por ello mismo, su estudio sugiere una nueva posibilidad terapéutica.

Alberto Parras, investigador del CBMSO y otro de los autores del artículo, subraya: “Como los pacientes con BTBGD se recuperan con la administración de altas dosis de dos vitaminas, tiamina para compensar su menor transporte, y biotina, que aumenta la expresión del transportador de tiamina, hemos ensayado el tratamiento en modelos animales de la enfermedad de Huntington y hemos observado mejoras en varios aspectos”.

Un fantasma para la familia

Esta enfermedad recibe su denominación en reconocimiento a George Huntington, médico estadounidense que la describió en 1872 y que identificó su carácter hereditario. Aunque sus síntomas pueden aparecer en cualquier momento, suelen hacerlo en la edad adulta. Conllevan alteraciones psiquiátricas y motoras que evolucionan lentamente durante años o décadas. Los trastornos psíquicos graves suelen preceder a los motores e incluyen depresión, dificultades para la concentración y finalmente demencia.

De forma característica, esta patología presenta movimientos exagerados de las extremidades, llamados movimientos coreicos —lo que dio lugar a su denominación original como corea de Huntington— y muecas faciales incontrolables. En etapas

avanzadas, dificulta el habla, el pensamiento y altera la memoria. También puede conllevar la perpetuación durante horas de posiciones corporales complejas y dolorosas. Todo ello acarrea, asimismo, frecuentes ideas suicidas, lo que tiene un importante impacto en familiares y cuidadores.

El padre de **Ruth Blanco**, presidenta de la Asociación Corea de Huntington Española (ACHE), falleció por esta enfermedad, que también presentan otros familiares. “Afecta a la persona que recibe el diagnóstico y a todos los miembros de la familia. No solo por la sintomatología de la enfermedad, sino también porque es hereditaria y existe un riesgo de que uno mismo pueda ser portador de una enfermedad neurodegenerativa, si se tiene un padre o una madre afectados”, recalca. “Lo llamamos el *fantasma* de la enfermedad de Huntington: cuando se diagnostica a un miembro de la familia, convives con ese fantasma hasta que la persona en riesgo o bien desarrolla síntomas o da el paso para hacerse el test genético predictivo”.

En efecto, tras pasar la mayoría de edad, cualquier individuo asintomático con familiares afectados puede hacerse un examen genético que determina sin lugar a duda si presenta esta mutación que predice de forma invariable la aparición de síntomas en algún momento posterior de su vida. “Es un asunto muy delicado porque, ¿te gustaría saber tu futuro si realmente vas a sufrir una enfermedad para la que no hay cura?”, se pregunta Blanco.

Como explica Blanco, hasta hace unos años solo existía un tratamiento farmacológico sintomático para los movimientos

involuntarios, las alteraciones de conducta o los problemas de sueño “que en muchas ocasiones se nos queda corto” porque la sintomatología es grave y de difícil control o sus efectos secundarios comprometen el bienestar del paciente. Pero las personas afectadas de forma reciente son conscientes de que aquel debe acompañarse siempre de un tratamiento no farmacológico, como la logopedia, la terapia ocupacional o la fisioterapia, fundamentales para mejorar la calidad de vida.



Sara Picó, investigadora del CBMSO. / ÁLVARO MUÑOZ GUZMÁN

“Es fundamental que entendamos que la investigación está enfocada en las personas presintomáticas, que se saben portadoras pero que todavía no tienen un fallo neurológico incapacitante”, recalca Blanco, que destaca dos necesidades acuciantes para la investigación. Por un lado, “es muy importante que esas personas estén en contacto con las asociaciones porque sería muy triste que en un futuro hubiera un ensayo clínico y que no tuviéramos voluntarios para reclutar”. Desde la Asociación Europea de Huntington

están lanzando el proyecto Moving Forward, “enfocado a dar apoyo a esas personas, que tienen necesidades especiales, y a facilitar que la investigación no se pare”. Por otro, resalta la importancia de la donación de tejido cerebral de pacientes fallecidos. “Gracias a la donación generosa de las familias que han perdido a pacientes con enfermedad de Huntington, hay muchas líneas de investigación abiertas”.

Las dificultades para encontrar pacientes las conoce el equipo liderado por Lucas, que está dise-

ñando un ensayo clínico, financiado por CIBERNED y coordinado por Pablo Mir, del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS-CSIC-US-Junta de Andalucía), para analizar si las altas dosis de tiamina y biotina requeridas para el efecto terapéutico ya observado en ratones son seguras y tolerables por los pacientes con enfermedad de Huntington. Lucas confía en comenzar el ensayo con un número reducido de pacientes el próximo enero, aunque explica que serán necesarias fases posteriores con más individuos para evaluar su posible eficacia terapéutica. ●



Esta enfermedad hereditaria suele manifestarse en edad adulta, pasados los 30 o 40 años: movimientos involuntarios, alteraciones psiquiátricas y demencia

Un equipo coliderado por el CSIC muestra que una proteína ejerce una función reguladora sobre los genes de riesgo responsables de los trastornos del espectro autista y abre un camino hacia el desarrollo de terapias

Por **Azucena López Márquez**

En 2018 un equipo internacional coliderado por **José Javier Lucas**, investigador del CSIC en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO-CSIC-UAM) y en el Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), y por **Raúl Méndez**, investigador del Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona), identificó que un regulador de la síntesis de proteínas, CPEB4, estaba afectado en la mayoría de los casos de autismo. Los investigadores observaron que los defectos en CPEB4 provocan que la expresión de la mayoría de un conjunto de 200 genes de riesgo se desregule.

El trabajo, que se publicó en la revista *Nature* y reconoció a Lucas con el XV Premio Ciencias de la Salud Fundación Caja Rural Granada en 2019, contribuyó al conocimiento de un aspecto de la base genética del autismo, desconocido hasta entonces. Descubrir que una proteína ejercía una función reguladora sobre los genes de riesgo, responsables del desarrollo de los trastornos del espectro autista (TEA), abría un camino esperanzador hacia el desarrollo de terapias.

CPEB4, la proteína clave en el desarrollo del autismo que ayuda a entender sus bases biológicas



Un reto es identificar biomarcadores, pruebas y análisis que permitan clasificar los casos de autismo según causas moleculares comunes y en los que ensayar terapias

El autismo es una condición de origen neurobiológico que afecta a la configuración del sistema nervioso y al funcionamiento cerebral. Se estima que los trastornos del espectro del autismo afectan a una de cada 100 personas en España. Existen unos 200 genes que cuando tienen mutaciones aumentan el riesgo de desarrollarlos, pero se desconocía el mecanismo molecular que conecta dichos factores de riesgo entre ellos, y con otros aspectos ambientales que podrían tener un papel importante en el origen de estos trastornos. Los investigadores citados vieron que una proteína llamada CPEB4 podría ser ese vínculo capaz de regular la expresión de la mayoría de los genes de riesgo de presentar TEA.

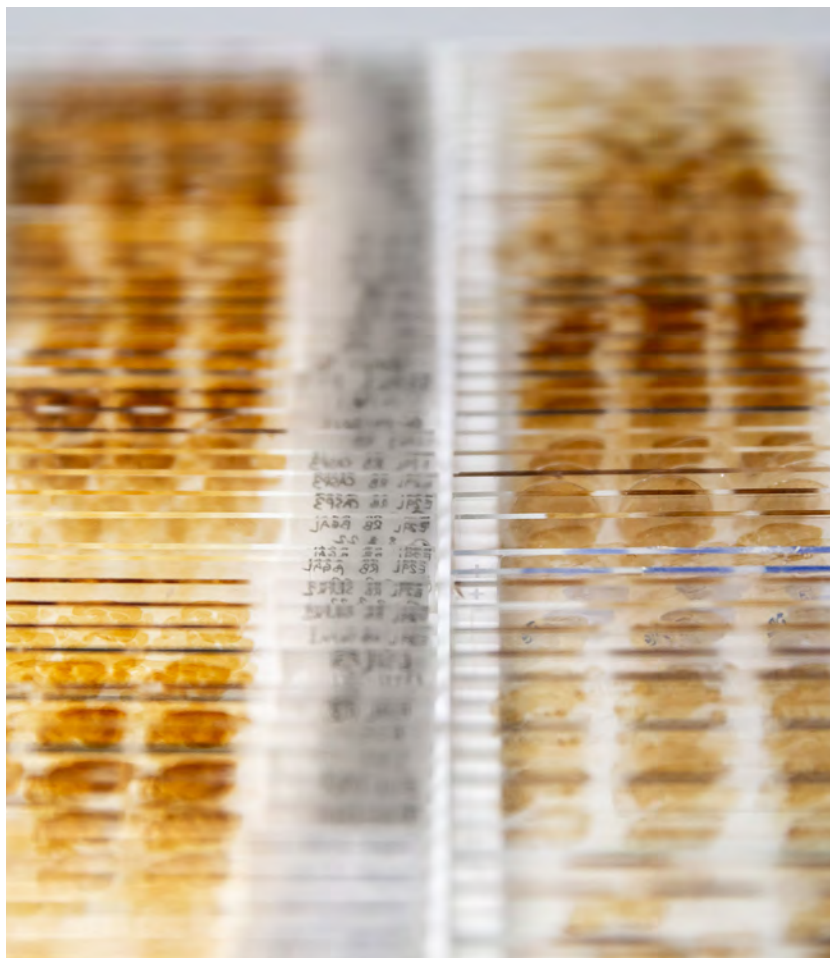
Desde 2018 y a lo largo de estos cuatro años, han aparecido trabajos que han ahondado en lo que descubrieron Lucas, Méndez y **Alberto Parras**, primer autor e investigador del CBMSO. Algunos estudios identifican nuevos genes reguladores de la expresión génica que en el autismo tienen el mismo tipo de alteración que vieron en CPEB4. Además, en su grupo han comprobado que la alteración de CPEB4 también aparece en la enfermedad de la esquizofrenia. En cuanto al potencial como diana terapéutica que su trabajo ya advertía en 2018, han probado que una técnica distinta a la edición génica se puede utilizar para corregir el desbalance de las formas de CPEB4.

De momento solo han podido ensayarla en células en cultivo, pero están estudiando maneras de explorar su potencial *in vivo* y han patentado la nueva herramienta que ha sido desarrollada en colaboración con un grupo de CBMSO, liderado por **Lourdes Ruiz Desviat**, y otro de la Universidad danesa de Syddansk, liderado por **Brage Andresen**. "También es posible que en algún momento se pueda utilizar la técnica de edición de genes para intervenir en el gen CPEB4 de manera que se

corrija su alteración en el autismo. Pero no es trivial, porque esa técnica, sobre todo, permite corregir un gen cuando hay un fallo en la secuencia del mismo, pero en el caso del autismo se trata de corregir el desbalance entre dos formas de la proteína CPEB4 sin que el gen albergue ninguna mutación", comenta José Lucas.

En los últimos años se han conseguido importantes avances gracias a los análisis genéticos en miles de pacientes, pero todavía es necesario un cambio de paradigma. "Probablemente, nos encontremos en una situación con respecto al autismo parecida a la que teníamos en relación al cáncer hace unas décadas. Al principio, el cáncer se consideraba una única enfermedad caracterizada por un descontrol de la división celular. Los avances significativos en la comprensión y el tratamiento del cáncer han venido en una segunda etapa en la que se vio que no hay un cáncer sino muchos tipos. Categorizar los pacientes según su tipo de cáncer permitió conocer causas específicas de cada subtipo y desarrollar terapias específicas para muchos de ellos", apunta Lucas.

Por ello, para la comunidad científica, un reto actual en la investigación del autismo está



Muestras en el laboratorio de José Javier Lucas en el CBMSO. / ÁLVARO MUÑOZ GUZMÁN

en identificar biomarcadores; pruebas diagnósticas de neuroimagen, análisis de líquido cefalorraquídeo, sangre, orina o heces o genéticas, que permitan clasificar los casos en subcategorías que puedan tener causas moleculares comunes y en los que ensayar terapias específicas.

La mayoría de los casos del trastorno del espectro autista se manifiestan en los primeros meses o años de vida. Se revela un interés limitado del paciente a realizar ciertas actividades y dificultades a la hora de relacionarse, comunicarse o comportarse. Estos síntomas son comunes a muchos individuos que, por otro lado, son muy distintos entre sí. “Es muy probable que a dicha presentación sintomática común se llegue desde alteraciones moleculares diversas”, puntualiza Lucas.

Méndez matiza que “este trabajo es un ejemplo de cómo la



Existen unos 200 genes cuyos defectos de expresión y/o función se correlacionan con la susceptibilidad al autismo

expresión de cientos de genes tiene que estar perfectamente coordinada para el correcto funcionamiento de los órganos y las células que lo componen. En este caso las neuronas y el cerebro”. A lo que Parras añade que “dado que

CPEB4 se sabe que regula numerosos genes durante el desarrollo embrionario, se presenta como un posible nexo entre los factores ambientales que alteran el desarrollo del cerebro y los genes de predisposición al autismo”.

Los seres humanos tenemos unos 22.000 genes que contienen la información para generar otras tantas proteínas, que son las nanomáquinas que realizan las funciones especializadas que tienen lugar dentro de las células. Las funciones que ejerce una neurona son distintas de las que realizan otros tipos celulares como, por ejemplo, los hepatocitos, y las necesidades funcionales de las células también cambian según el estado de actividad de las mismas en cada momento. Así, las neuronas generan específicamente las proteínas que le hacen ser una neurona y funcionar como tal en cada etapa fisiológica. Son los genes que expresan las neuronas, mientras que el resto permanecen silentes. “Hay proteínas especializadas en controlar qué genes se expresan más o menos en cada tipo celular y según el momento fisiológico. Uno de estos reguladores es CPEB4, la proteína que vimos alterada en el autismo, que lleva a una menor expresión de muchos de los genes que controla y que tienen que ver con el estado alterado del funcionamiento de las neuronas en el autismo”, concluye Lucas.

Esta disfunción neurológica crónica tiene una fuerte base genética. Conocer sus bases biológicas favorecerá el diseño de terapias experimentales y de herramientas que mejoren su diagnóstico. El trabajo de Lucas y su equipo contribuye al entendimiento molecular de estos trastornos y a la comprensión de la complejidad de la regulación génica de los genes asociados al riesgo de desarrollarlos. Su investigación es crucial para comprender cómo se origina y poder diseñar terapias correctoras hasta ahora inexistentes. ●

Plataforma Neuroaging



Un equipo de investigación multidisciplinar del CSIC busca mejorar la calidad de vida de una población cada vez más envejecida. Desarrolla y aplica técnicas moleculares y genéticas para abordar los problemas neurológicos que conlleva el envejecimiento



CSIC

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

El alcohol daña el cerebro incluso después de dejar de beber

Un estudio del CSIC muestra que la bebida aumenta su capacidad adictiva cambiando la geometría del cerebro y que las alteraciones que provoca permanecen durante las seis primeras semanas de abstinencia



Por **Pilar Quijada Garaballu**

El alcohol es la sustancia psicoactiva más consumida en España, según la encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES 2019) realizada entre los 15 y 64 años. Afecta el funcionamiento del sistema nervioso y provoca cambios en el estado de ánimo, la percepción, los pensamientos, los sentimientos o el comportamiento. Sin embargo, la percepción de riesgo por quienes lo consumen, en especial entre los jóvenes, es baja pese a las más de 200 enfermedades asociadas a su ingesta, que causa cada año unos tres millones de muertes en el mundo.

Los efectos perjudiciales del alcohol en el cerebro son ampliamente conocidos, pero los cambios estructurales observados son muy heterogéneos. Además, faltan marcadores de diagnóstico para caracterizar el daño cerebral inducido por el alcohol, especialmente en los inicios de la abstinencia, un periodo crítico por la alta tasa de recaída que presenta.

Sin embargo, en 2019 un trabajo conjunto del Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH), en Alicante, y del Instituto Central de Salud Mental de la Universidad de Heidelberg, en Alemania, marcó un hito en este campo al detectar, mediante una resonancia magnética, que los daños que produce el alcohol en el cerebro no se detienen al dejar de beber, como hasta entonces se pensaba. Por el contrario siguen progresando al menos durante las seis primeras semanas de abstinencia de alcohol. Un efecto retardado que hasta entonces ni se había imaginado.

"Antes de nuestra investigación nadie podía creer que durante la abstinencia del alcohol el daño en el cerebro progresara. Aunque la toxicidad directa del alcohol cesa al dejar de beber, vimos que los cambios en el cerebro provocados por el alcohol siguen progresando", explica el investigador del CSIC **Santiago Canals**,

responsable del grupo de Plasticidad de las Redes Neuronales del Instituto de Neurociencias, que lideró la investigación.

La investigación, que se publicó en la revista *JAMA Psychiatry*, mostró que a las seis semanas de haber abandonado el consumo de alcohol aún seguían produciéndose cambios en la sustancia blanca del cerebro en una muestra de 91 pacientes voluntarios, con una edad media de 46 años hospitalizados en Alemania para su tratamiento de rehabilitación a causa de un trastorno por consumo de alcohol. Para comparar las resonancias magnéticas cerebrales de estos pacientes se utilizó un grupo control sin problemas de bebida, compuesto por 36 varones con una edad media de 41 años.

"Un aspecto importante del trabajo es que este grupo de pacientes participaba en un programa de desintoxicación, y se les controlaba el consumo de sustancias adictivas, lo que garantizaba la ausencia de consumo de alcohol. Por tanto, se puede hacer un seguimiento fiel de la fase de abstinencia, un periodo crítico, porque las recaídas llevan a cronificar el consumo de alcohol", indica Canals. Más recientemente, este equipo de investigadores han podido reproducir estos resultados en una cohorte independiente de pacientes, lo que valida los resultados obtenidos en 2019.

“

Aunque la toxicidad directa del alcohol cesa al dejar de beber, vimos que los cambios en el cerebro provocados por el alcohol siguen progresando”

Santiago Canals (IN)

Otra característica diferencial de este estudio es que se llevó a cabo paralelamente en un modelo con ratas *Marchigian Sardinian* con preferencia por el alcohol. Por un lado esto permite asignar al consumo de alcohol un papel causal en el deterioro de la sustancia blanca, frente a estudios sólo con pacientes, que suelen ser confusos debido a las comorbilidades asociadas a la enfermedad, como el consumo de otras sustancias y la propia medicación de los pacientes, que dificultan el establecimiento de relaciones causa-efecto, detalla la investigadora del CSIC en el Instituto de Neurociencias **Silvia De Santis**, primera firmante del artículo.

Por otro lado, los estudios con modelos animales permiten monitorizar la transición desde un estado normal, saludable, a la dependencia de alcohol en el cerebro, "un proceso que no es posible ver en humanos, porque en los estudios participan voluntarios sanos y personas que ya tienen un trastorno por abuso de alcohol", explica De Santis. En este caso, añade, "los mismos patrones de alteraciones observadas en humanos pudimos reproducirlos en ratas a través de la sola ingesta de alcohol, lo cual soporta el papel causal del alcohol en las alteraciones observadas".

La hipótesis que barajaban los investigadores era que la progresión de los daños se mantiene porque se pone en marcha un proceso inflamatorio en el cerebro que avanza incluso en ausencia de alcohol. "Creemos que esto está relacionado también con la facilidad de recaída que se produce después de dejar de beber, durante el periodo crítico de la abstinencia", avanzaba Canals.

El sistema inmune puede favorecer la recaída

Esa suposición de partida se demostró que era correcta. En junio de 2020, otra investigación del grupo de Canals, esta vez publi-



El técnico Luis Tuset y el investigador Santiago Casals, en el Instituto de Neurociencias. / IN

cada en *Science Advances*, sorprendió de nuevo a la comunidad científica: el alcohol aumenta su capacidad adictiva cambiando la geometría del cerebro, concretamente de la materia gris. El nuevo trabajo, proponía un mecanismo de adicción al alcohol totalmente nuevo y desconocido hasta entonces.

La sustancia gris está formada por los cuerpos de las neuronas y conforma la corteza cerebral, el cerebelo y la médula espinal. La materia gris está involucrada en el control muscular y la percepción sensorial, como la vista y el oído, la memoria, las emociones, el habla, la toma de decisiones y el auto-control, funciones que se ven alteradas por la ingesta del alcohol.

Las responsables del cambio de geometría de la sustancia gris son las células del sistema inmune que residen en el cerebro, denominadas microglía, como demostró el segundo trabajo de los grupos de Canals y De Santis.

El alcohol, como cualquier otra sustancia dañina, provoca la activación defensiva de la microglía que conduce a un cambio de sus características bioquímicas y también de su forma. Este cambio de forma remodela el espacio extracelular y habilita rutas de difusión de sustancias que en ausencia de alcohol estarían limitadas.

El espacio extracelular está formado por los huecos y canales que dejan libres los cuerpos celulares y sus densas ramificaciones citoplasmáticas, como las dendritas y los axones de las neuronas y otras células gliales, y está ocupado por líquido y proteínas. En el líquido extracelular circulan sustancias fundamentales para muchos procesos fisiológicos, como los neurotransmisores.

“Lo que nosotros vimos en este trabajo fue que la reactivación de la microglía eliminaba barreras para la difusión en el espacio extracelular, o lo que es lo mismo, habilitaba rutas que en ausencia

de alcohol estaban bloqueadas. Y propusimos, apoyados en los resultados de un modelo matemático que simula la difusión en el cerebro alcohólico, que este cambio facilita la difusión de neurotransmisores como la dopamina, implicada en la motivación y las adicciones, lo que aumenta el poder adictivo del alcohol”.

Este estudio traslacional de nuevo se llevó a cabo en ratas y humanos y estuvo coordinado, como el anterior, por los doctores Santiago Canals, del Instituto de Neurociencias, y **Wolfgang Sommer**, del Instituto Central de Salud Mental de la Universidad de Heidelberg (Alemania).

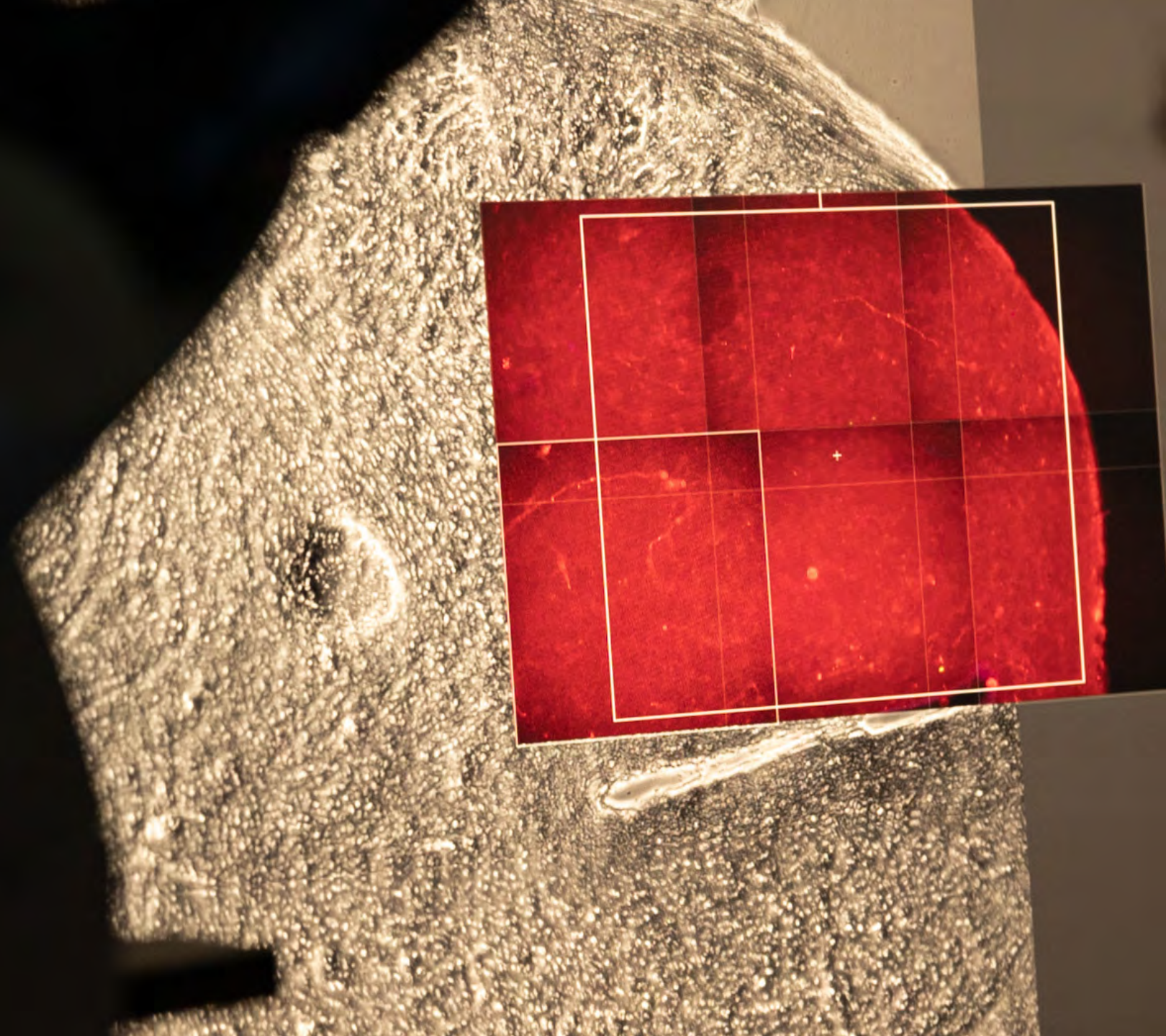
“El siguiente paso en nuestra investigación será averiguar si este efecto es producido directamente por la acción del alcohol sobre la microglía, o lo hace de forma indirecta, a través de intermediarios, como el hígado o la microbiota intestinal”, concluye el doctor Canals. ●

Plataformas Temáticas Interdisciplinares del CSIC

Estructuras de investigación que agrupan a científicos, empresas y administraciones para desarrollar tecnología que resuelva retos sociales



Nueva estrategia contra los dolorosos efectos secundarios de la quimioterapia



Investigadores del Instituto de Neurociencias logran prevenir en ensayos el malestar neuropático asociado al tratamiento del cáncer de colon

Por **Pilar Quijada Garaballu**

La quimioterapia, cada vez más personalizada y efectiva, es el tratamiento de primera elección frente a muchos tipos de cáncer. Pese al aumento considerable en la supervivencia que logra su utilización, no está exenta de efectos secundarios. Entre el 30 y el 40 %

de las personas que están en tratamiento contra el cáncer desarrollan una neuropatía periférica inducida por diversos agentes quimioterapéuticos.

Este efecto adverso de los fármacos anticancerosos puede llegar a dañar los nervios periféricos (los que están fuera del cerebro y la médula espinal) y puede obligar a una reducción de la dosis de

quimioterapia o incluso el cese del tratamiento contra el cáncer por la intensidad de las molestias que en ocasiones puede provocar. Los principales síntomas de la neuropatía periférica, uno de los tipos de dolor más difícil de tratar, incluyen hormigueo, entumecimiento, ardor, debilidad, menor capacidad para sentir el calor y el frío, calambres o incluso dolor intenso en las manos y los pies, en especial al exponerse al frío.

Aunque se han probado enfoques terapéuticos farmacológicos y no farmacológicos para este problema derivado de la lucha farmacológica contra el cáncer,

no existe hasta el momento un tratamiento estandarizado para paliar la neuropatía periférica inducida por los agentes quimioterapéuticos.

“Estas molestias asociadas a la quimioterapia, como consecuencia del desarrollo de una neuropatía periférica, pueden ser altamente incapacitantes y afectar a actividades habituales de la vida cotidiana, como vestirse, abrocharse los botones, salir a la calle cuando hace frío, o, simplemente, aparecen al caminar. En muchos casos estos efectos adversos llevan a que se tenga que reducir o suspender antes de tiempo

el tratamiento contra el cáncer, comprometiendo la efectividad del agente quimioterapéutico para combatir el tumor y, por tanto, puede incidir negativamente en la supervivencia de los pacientes”, explica el doctor **Félix Viana**, investigador del CSIC del Instituto de Neurociencias (IN, CSIC-UMH), en Alicante.

Sin embargo, añade Viana, “hace unos años se descubrió una nueva diana molecular para el tratamiento de estos síntomas que se conoce como receptor sigma-1”. Al hilo de este descubrimiento, un grupo de investigadores liderado por el doctor Félix

Viana y **Elvira de la Peña**, ambos del IN, siguió buscando soluciones a la neuropatía periférica derivadas de la quimioterapia.

Otro dato de partida en su investigación fue el hecho de que la hipersensibilidad táctil y térmica se sabía con anterioridad que está asociada a alteraciones en un sensor molecular conocido como canal iónico TRPA1, descubierto por el biólogo molecular armenio **Ardem Patapoutian**, Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2021, compartido con el bioquímico estadounidense **David Julius** por sus hallazgos en los receptores de la temperatura y el tacto.

Con la vista puesta en estos descubrimientos previos, los investigadores de Alicante han logrado demostrar, mediante el uso de técnicas bioquímicas, de imagen y electrofisiología, que este canal TRPA1 necesita interactuar con el receptor sigma-1, formando un complejo molecular, para su correcta expresión en la superficie de las neuronas. “Los antagonistas del receptor sigma-1 impiden la formación de estos complejos moleculares, retirando al sensor de la membrana de las neuronas capaces de detectar los estímulos dolorosos. Como resultado, el antagonista del receptor sigma, es capaz de normalizar los estímulos dolorosos provocados por la neuropatía”, aclara De la Peña.

Este trabajo desarrollado a lo largo de varios años y publicado recientemente en la revista *Brain*, demuestra que la modulación de TRPA1 por el receptor sigma-1 logra prevenir la neuropatía periférica dolorosa inducida por uno de los agentes terapéuticos más utilizados, el oxaliplatino. Y por tanto que existiría una forma de paliar los molestos efectos adversos de la neuropatía periférica asociada a la quimioterapia, que afecta a un buen número de pacientes y que tienen su origen en los nervios periféricos, que son los encargados de conducir las sensaciones desde el medio externo al cerebro.

Para llegar a esta conclusión, el equipo de los doctores Félix Viana y Elvira de la Peña decidió administrar un antagonista del receptor sigma-1, que es una proteína clave en el control del dolor, antes de la quimioterapia, en un modelo de ratón que reproduce la neuropatía que describen los pacientes como consecuencia del tratamiento. Y que, gracias al tratamiento con el antagonista se podía prevenir en gran medida el desarrollo de los síntomas neurológicos asociados a la administración de oxaliplatino, un fármaco utilizado en el tratamiento de cáncer colorrectal y otros tumores sólidos.



La investigadora Elvira de la Peña (a la derecha), en su laboratorio del Instituto de Neurociencias de Alicante. / CÉSAR HERNÁNDEZ



Miembros del equipo de De la Peña, en el Instituto de Neurociencias de Alicante. / C. H.



La interacción entre un sensor molecular y un receptor previene la neuropatía dolorosa inducida por un agente terapéutico muy utilizado, el oxaliplatino

En particular, un porcentaje elevado de pacientes con cáncer de colon, el segundo más diagnosticado, puede desarrollar sensaciones molestas exageradas en respuesta al frío y al tacto en las extremidades y la cavidad oral como consecuencia del tratamiento con oxaliplatino. En estos casos, el desarrollo de esta neuropatía periférica dolorosa condiciona la dosis máxima de quimioterapia que pueden recibir, comprometiendo su eficacia y la supervivencia de los pacientes.

“Como las sesiones de quimioterapia están programadas se puede administrar conjuntamente el agente quimioterapéutico con el antagonista de sigma-1 y prevenir así el desarrollo de la neuropatía, de forma que los pacientes podrían prolongar sus tratamientos y no interrumpirlos a causa del dolor”, aclara de la Peña.

Este avance, que se publicó recientemente en la revista *Brain*, es el resultado de varios años de investigación del Grupo de Transducción Sensorial y Nocicepción del IN, del que son investigadores principales los doctores De la Peña y Viana, y que ha sido desarrollado en colaboración con farmacólogos de la compañía Esteve Pharmaceuticals.

“El primer objetivo de nuestro trabajo fue replicar en un modelo experimental en ratones los efectos sensoriales adversos que produce el oxaliplatino en los pacientes oncológicos para comprobar que los ratones desarrollaban los síntomas dolorosos habituales en muchos pacientes tratados con este fármaco: una respuesta exagerada a los estímulos táctiles o de frío”, explica de la Peña.

El siguiente paso consistió en administrar un antagonista del receptor sigma 1 para alterar la formación del complejo molecular formado por el canal iónico TRPA1 y el receptor sigma 1. Esta estrategia mostró que los ratones tratados con el antagonista de sigma-1 durante la administración del

oxaliplatino normalizaban su respuesta a los estímulos dolorosos, dejando de experimentar los efectos asociados a la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia.

“Estos resultados son un paso importante en la comprensión de esta patología, y ofrecen esperanza de que en el futuro se puedan utilizar como una nueva terapia para el tratamiento y prevención de estos efectos secundarios tan incapacitantes de los tratamientos anticancerígenos”, señala Viana.

Sin embargo, aunque esperanzado, Viana advierte de que su aplicación no será inmediata, porque “como en cualquier investigación básica, realizada en animales de experimentación, hace falta validarla posteriormente con distintos ensayos clínicos en pacientes”.

El oxaliplatino es uno de los agentes utilizados en quimioterapia, pero existen más agentes quimioterapéuticos y cada uno da lugar a un espectro de síntomas algo diferente, por lo que el próximo paso de este grupo del IN será determinar si lo que han descubierto para el oxaliplatino se puede generalizar a otros anticancerígenos utilizados en el tratamiento de distintos tumores. ●

Haz ejercicio para mejorar la inteligencia de tus descendientes

Los progenitores que mantienen una actividad física moderada tienen descendientes con mejores condiciones cognitivas, según revela un estudio con ratones

Por **Víctor Lloret Blackburn**

A veces las investigaciones genéticas también traen alegrías". **José Luis Trejo** no sólo hace esta afirmación: también es el encargado de traernos una de estas buenas noticias. Es uno de los investigadores del Instituto Cajal, el centro que ha dirigido un estudio que, efectivamente, nos trae una buena noticia. O al menos para aquellos que tuvieron padres que

practicaron ejercicio físico antes de su llegada al mundo. Porque según se ve en los resultados del estudio en el que ha participado este centro del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), los ratones de laboratorio que tuvieron unos progenitores que realizaron ejercicio físico moderado también tienen un cerebro en mejores condiciones cognitivas. En otras palabras, aunque el *corpore sano* lo tuvieran los padres, los hijos e hijas disfrutarán

de una *mens sana* como herencia.

Trejo es un investigador destacado que lleva años estudiando el papel de diversas hormonas tanto en la generación de neuronas como en la formación de la parte del cerebro conocida como hipocampo en los cerebros adultos. Dirige desde hace años el Grupo de Neurogénesis del Individuo Adulto en el Instituto Cajal, en Madrid, que centra sus investigaciones en el rol que juegan esas nuevas neuronas en la memoria y su posible uso

en terapias para diversas enfermedades o estrés. Ahora es parte del equipo que ha estudiado cómo el ejercicio afecta al cerebro de los ratones. No solo del beneficio directo para el practicante, también del que heredaran sus crías.

Tal y como explica Trejo, los investigadores neurocientíficos hace tiempo que saben que los efectos del estrés se heredan, y no solamente entre roedores. "Los hijos —e incluso los nietos— de los que pasaron hambrunas y

guerra pueden seguir notando los perjuicios de estas experiencias traumáticas". Esto no quiere decir que se haya efectuado un cambio genético en esa familia. Es un factor epigenético. ¿Qué quiere decir eso? Pues, en las palabras del investigador: "Los genes son como un libro: aunque no cambien las páginas, puede que estés poniendo más atención a unas páginas, o dando más entonación a otras". Esa entonación o enfoque sería el factor epigenético, que quiere de-

cir literalmente sobre o cerca de los genes. Son condicionantes del gen sin formar parte de este. Los traumas harían que tuviésemos tendencia a irnos a las páginas más sombrías de este libro genético. El ejercicio físico moderado tendría el efecto opuesto.

Hace décadas que sabemos que nuestra actividad corporal tiene un efecto positivo sobre nuestras neuronas. Más recientemente, se ha descubierto que sigue habiendo creación de neuronas nuevas en los individuos adultos, y particularmente en la zona del cerebro que conocemos como hipocampo. "Que el aumento de neuronas en esta zona del cerebro pueda heredarse es un hecho singularmente importante, porque son las neuronas del hipocampo las que se asocian con condiciones como la depresión o la ansiedad", explica Trejo. También es esta zona cerebral la que se encarga de la memorización, con lo que tiene un papel crucial en el aprendizaje y en la retención duradera en la memoria de lo que aprendemos. Es también el hipocampo quien se encarga de orientarnos espacialmente, así que podríamos decir que un padre deportista nos ayudará a aparcar mejor el coche.

Esta neurogénesis o *nacimien-to de neuronas* es consecuencia directa del ejercicio, y tiene un efecto sobre la depresión. Según los estudios del Instituto Cajal, las virtudes irían más allá de nuestro propio organismo, mejorando la calidad de vida de nuestros descendientes. Para poder comprobar este beneficio heredado, ha sido necesario tener a unos ratones con un plan de ejercicio moderado y con unos descendientes sin actividad física, para que quede claro que su mejor funcionamiento mental es del todo debido a ese ejercicio previo del ratón padre. Se ha comparado a los descendientes de ratones sedentarios con los de los que hacían ejercicio, pero también se ha aplicado un régimen de ejercicio a unos ratones previamente sedentarios,



El investigador José Luis Trejo, en su laboratorio del Instituto Cajal. / CÉSAR HERNÁNDEZ

que después han vuelto a ser padres. También en este caso se observó el mismo beneficio para las crías.

De momento, el estudio se ha centrado en los padres, detectando que los ratones que tenían un régimen de vida que incluía unas pautas de ejercicio moderado transmitían esa mejora epigenética a sus descendientes a través de los espermatozoides. En un futuro, está previsto que se explore también la posible transmisión de estos condicionantes epigenéticos de la madre a sus hijas e hijos.

También está previsto estudiar más a fondo si los efectos llegan más allá de esa primera generación y, en caso de que así sea, qué intensidad tienen los beneficios para los nietos de los ratones activos.

Más ejercicio no equivale a más salud

Otra importante conclusión del estudio que ha dirigido Trejo es que el beneficio del ejercicio para el organismo no sube exponencialmente. Más deporte no quiere decir más salud, al menos en lo que se refiere a los efectos de esta práctica para nuestro cerebro. No es solo que no vayas a seguir mejorando, es que va a tener consecuencias negativas. "A diferencia de lo que pasa con el músculo del corazón, por ejemplo, que cuanto más ejercicio hagas pues mejor, hasta que llega un momento que por mucho más que hagas no va a mejorar, con el cerebro no: en el cerebro hay un punto de inflexión que si sigues haciendo ejercicio empiezas a perder los efectos por

el estrés, porque te sube el cortisol en sangre y lo que estás ganando por un lado lo pierdes por otro". Según la descripción del investigador del Instituto Cajal, es como si los distintos factores epigenéticos "compitieran entre sí". Los beneficios del deporte estarían en un lado de la balanza, mientras que el estrés mental del exceso de ejercicio estaría en el otro. Nuestro objetivo debería ser el equilibrio, el punto medio que permita que nuestro cerebro saque el máximo partido del ejercicio. Nuestra actividad cerebral mejorará y nuestros descendientes nos lo agradecerán.

¿Es posible saber cuál es ese punto óptimo que no deberíamos sobrepasar? Según Trejo, sí lo es. Concretamente, hay dos métodos para saberlo. Uno es con la medición del umbral del lactato en sangre, que marcaría cuándo llega ese punto de inflexión que hace que los efectos del ejercicio sobre el cerebro sean negativos. De momento, no es una metodología viable para la mayoría de los deportistas. Otro método más simple es el de la medición —a través de un profesional— de su frecuencia cardíaca y que marque una curva de la intensidad que no se debe sobrepasar.

Trejo también tiene un consejo general para la gente que quiere estar en forma: no buscar planes de ejercicio (o dietéticos) genéricos, sino buscar el umbral propio y regular la actividad física según este dato, teniendo además en cuenta que irá variando a medida que la persona esté más en forma. Esto también sería aplicable a la dieta.

El estudio ha sido el resultado de la colaboración entre el Instituto Cajal con el Centro Nacional de Biotecnología, también del CSIC, así como el Centro Nacional de Análisis Genómico, el Instituto Nacional de Tecnología Agraria y Alimentaria, la Universidad de Valencia, la Universidad de Sevilla, y la Universidad de Cambridge, en el Reino Unido. ●



Preparación de cerebro de ratón adulto para histología. / CÉSAR HERNÁNDEZ

Oblea de silicio procesada, donde se aprecian las interfaces neuronales con transistores de grafeno.
/ INBRAIN

Grafeno y microelectrónica para descifrar lo insondable de las enfermedades neuronales

La empresa tecnológica Inbrain, cofundada por investigadores del CSIC, desarrolla implantes neuronales para decodificar las señales cerebrales y tratar enfermedades como la epilepsia y el párkinson

Por **Sabela Rey Cao**

El grafeno, con su alta conductividad, flexibilidad y biocompatibilidad, es el perfecto aliado para descifrar la actividad eléctrica del cerebro y explorar terapias para enfermedades neurológicas, según han demostrado en los últimos años los investigadores del Instituto de Microelectrónica de Barcelona (IMB-CNM-CSIC), junto a otros centros de investigación. Aplicar estos avances al diagnóstico y tratamiento de enfermedades como la epilepsia y el párkinson está cada vez más cerca, ya que ahora la empresa de base tecnológica Inbrain Neuroelectronics, cofundada por investigadores del CSIC, está desarrollando transistores de grafeno en la Sala Blanca de Micro y Nanofabricación del IMB. La empresa ya ha sido seleccionada por el European Innovation Council (el organismo de la Comisión Europea para impulsar la innovación en la UE), que le asigna una financiación Accelerator de 17,5 millones de euros.

La comunidad científica llevaba años desarrollando materiales para avanzar en el conocimiento del cerebro y de las señales involucradas en enfermedades como la epilepsia o el párkinson, que no se pueden conocer con la tecnología de electrodos que se usa hasta ahora. "Para comprender mejor las enfermedades cerebrales necesitamos registrar y mapear con fiabilidad una amplia gama de frecuencias, incluidas las ultralentas, usando la misma matriz de sensores", explica **Anton Guimerà**, científico del IMB.

Proyectos europeos como Graphene Flagship y BrainCom han dado forma a la colaboración internacional de instituciones de investigación punteras para profundizar en este conocimiento y en la aplicación del grafeno. Estos consorcios han agrupado al IMB, el Institut Català de Nanociència i Nanotecnologia (ICN2) y el Cen-



Composición simulada donde se refleja la adaptación de una interfaz neuronal basada en transistores de grafeno con las circunvoluciones cerebrales. / INBRAIN

tro de Investigación Biomédica en Red, entre otros. Su éxito más reciente ha sido el desarrollo de transistores de grafeno capaces de detectar frecuencias cerebrales extremadamente bajas (una investigación que fue portada de la revista *Nature Materials*).

A partir de aquí, los transistores de grafeno consiguen salir del ámbito científico y captar el interés de la industria. Por un lado, estas colaboraciones han dado lugar a tres patentes y un secreto industrial, de los que el CSIC es titular mayoritario junto con el ICN2. Por otro, en 2020 se creó la empresa de base tecnológica Inbrain Neuroelectronics para desarrollar tecnologías disruptivas en el tratamiento de enfermedades neurológicas. Fue cofundada por Guimerà, y dos investigadores del ICN2, **José A. Garrido y Kostas Kostarelos**. En 2021 se convirtió en una de las empresas con la

Desarrollo público-privado

Más de un tercio de la población europea sufre algún tipo de enfermedad cerebral, con un alto coste social y sanitario. Es necesario desarrollar nuevas herramientas de diagnóstico y terapias más eficientes. Con los implantes de grafeno, se abre la posibilidad de dar una respuesta terapéutica adaptada a la condición clínica de cada paciente. La creación de Inbrain y su actual desarrollo tecnológico constituye un éxito de la transferencia del conocimiento del CSIC, que ha gestionado el trasvase de la tecnología para valorizarla. La identificación,

protección y licencia de la tecnología se ha llevado a cabo a través del personal técnico especializado en transferencia de varias instituciones, entre las que se encuentran el CSIC y el ICN2. En investigación, se trata de un esfuerzo conjunto de ambos centros. Por un lado, el equipo del IMB y CIBER se encarga de la parte tecnológica y electrónica de integración del sistema, de la caracterización y diseño del chip –que todos los elementos encajen–; mientras que el ICN2 se responsabiliza del conocimiento básico del material y su síntesis –proporciona los elementos.

mayor ronda de financiación hecha en España en la industria tecnomédica, con una inversión de 15,8 millones encabezada por Asabys Partners y Alta Life Sciences. Ahora, la compañía está fabricando transistores de grafeno en la Sala Blanca de Micro y Nanofabricación del CSIC.

“Queremos hacer el primer ensayo clínico en seres humanos en 2023 para conseguir el mapeo cerebral para la resección de tumores y focos epilépticos”, indica **Carolina Aguilar**, directora de Inbrain Neuroelectronics, sobre los próximos objetivos de la empresa, que ya ha hecho pruebas en ratones y animales grandes. “Las pruebas las haremos en un centro asociado a la Universidad de Manchester, con quienes colaboramos, y será la primera vez que se usa el grafeno en el cerebro de un ser humano”, agrega. Posteriormente, “nos centraremos en el desarrollo de la plataforma a nivel crónico para la decodificación y tratamiento de enfermedades del cerebro”.

Microtransistores de grafeno en contacto directo con el tejido cerebral

Las interfaces cerebrales existentes se basan en metales, como el platino o el iridio, y pueden tener múltiples efectos secundarios. La tecnología desarrollada consiste en unos electrodos de grafeno nanoestructurado de dimensiones micrométricas y, por sus propiedades, aportan numerosas ventajas frente a los electrodos metálicos.

Los microtransistores son una hoja de grafeno en contacto directo con el tejido cerebral conectado por dos pistas de metal a la electrónica de registro. Estos dispositivos “se benefician de la propiedad de efecto campo del grafeno para implementar una amplificación local de señales neuronales”, agrega Guimerà. La actividad eléctrica del cerebro



Ejemplo de la flexibilidad de los sustratos y materiales para fabricar interfaces neuronales con tecnología microelectrónica. / INBRAIN

modula así la conductividad del material bidimensional, permitiendo el registro de la actividad cerebral.

El grafeno, cuyo desarrollo empezó a estudiarse hace poco más de una década, capacita así unas interfaces con menos restricciones en la miniaturización y la resolución de las señales cerebrales. Además, mediante técnicas de multiplexación (combinar dos o más señales y transmitirlas por un solo medio), facilita el aumento de los canales de registro sin incrementar el número de conexiones y simplifica su manejo.

La adquisición de estas señales se basa en circuitos integrados o chips diseñados en el IMB,

lo cual permite procesar el gran volumen de información que se extrae de la actividad cerebral. “Gracias a la biocompatibilidad y la estabilidad electroquímica que ofrece, el transistor registra una amplia gama de frecuencias, incluidas las ultralentas, con la misma fidelidad que las micropipetas de vidrio, superando sus limitaciones de uso y permitiendo, por primera vez, el registro de estas señales en múltiples puntos del cerebro y de forma simultánea. Este hecho facilita el estudio de las señales ultralentas en el funcionamiento del cerebro y de sus patologías”, explica el investigador del IMB. “La meta es superar el estándar actual”, añade. ●

Por Alda Ólafsson

Cuando un niño padece parálisis cerebral, el daño que ha sufrido desemboca en enormes dificultades para controlar sus músculos. Depende de la gravedad de las lesiones cerebrales que se hayan producido, podrá llegar a ponerse de pie y andar por sí solo mejor o peor o con ayuda de medios físicos, pero las consecuencias sobre su desarrollo cognitivo y motor requerirán de una rehabilitación multidisciplinar, con la implicación de traumatólogos, psicopedagogos, terapeutas ocupacionales y fisioterapeutas.

La parálisis cerebral infantil, la causa de discapacidad motora en niños más frecuente, afecta a casi uno de cada 500 nacidos en España, según datos de la Confederación Española de Asociaciones de Atención a las Personas con Parálisis Cerebral (ASPACE). No solo modifica la respuesta motora, sino que además suele ir acompañada de epilepsia, alteraciones visuales, auditivas e intelectuales y dificultades de aprendizaje. En el 75% de los casos, la espasticidad (un trastorno que implica un aumento anormal del tono mus-



El Grupo de Ingeniería Neural y Cognitiva del CAR lleva más de 15 años trabajando en exoesqueletos que sirven de complemento a las terapias tradicionales de neurorrehabilitación

cular) es el síntoma clínico más frecuente y el principal motivo de alteración de la marcha.

El cerebro puede sufrir estas lesiones durante la gestación, el parto o los tres primeros años de vida del niño debido a diversas causas, como infecciones bacterianas o falta de oxígeno durante el nacimiento. El daño se produce en momentos en que su sistema nervioso central está madurando, lo que provoca que los impulsos innatos de ponerse de pie y empe-

zar a caminar no ocurran de manera adecuada. Su cerebro no es, por tanto, capaz de establecer las conexiones necesarias para controlar de forma correcta el movimiento, la postura y el equilibrio.

“¿Y si hacemos que estos niños pasen por la experiencia de empezar a caminar y evaluamos el potencial que tiene la marcha en su desarrollo cognitivo?”, se pregunta **Eduardo Rocon**, líder del Grupo de Ingeniería Neural y Cognitiva del CSIC en el Centro de Automática Robótica (CAR, CSIC-UPM), en Arganda del Rey (Madrid), mientras muestra y explica la finalidad de su último prototipo: un exoesqueleto flexible pensado para la rehabilitación de miembros inferiores en niños pequeños, de entre uno y tres años de edad, con parálisis cerebral infantil. Esta especie de aparato de musculación portátil consiste en una plataforma metálica unida a los pies mediante cables y a la cadera y pelvis mediante un dispositivo vestible en forma de calzoncillo. Varios motores ejercen la fuerza necesaria para que el paciente comience a caminar.

En el último siglo, la irrupción de las tecnologías capaces de compensar los trastornos motores y recuperar funciones olvidadas o no adquiridas por el sistema nervioso ha revolucionado el modo de aplicar los tratamientos. Destacan la neurorrobótica, basada en exoesqueletos vestibles que se adhieren al cuerpo, la neuroprotésica, que tiene como objetivo la estimulación de los músculos mediante niveles bajos de corriente, y la realidad virtual, empleada para facilitar el aprendizaje de nuevos dispositivos.

El Grupo de Ingeniería Neural y Cognitiva del CAR lleva más de 15 años trabajando en exoesqueletos que sirven de complemento a las terapias tradicionales de neurorrehabilitación, un campo dirigido al tratamiento de personas que han sufrido un trastorno neurológico y son incapaces de realizar actividades cotidianas como

Exoesqueletos robóticos que ayudan al cerebro a caminar

Varios equipos del CSIC llevan casi dos décadas investigando en neurorrehabilitación de la marcha, un campo a caballo entre la investigación y la realidad clínica de las enfermedades neurológicas



Prueba del exoesqueleto Exo-H3 de la empresa Technaid en el laboratorio de Diego Torricelli, investigador del IC-CSIC. / CÉSAR HERNÁNDEZ

caminar, desplazarse, alimentarse o vestirse. Estos dispositivos muestran beneficios para los pacientes porque su implicación es activa durante la terapia.

"Sabemos por la literatura científica que el hecho de empezar a caminar por primera vez o volver a hacerlo tras una lesión medular o un accidente cerebrovascular estimula enormemente el desarrollo cognitivo de los pacientes. Con este prototipo queremos validar esta hipótesis y estudiar si existe una retroalimentación entre el control motor y el desarrollo cognitivo", señala el investigador del CSIC.

Un exoesqueleto para bebés

La mejor cualidad de Discover2Walk, que es como Rocon y su equipo han bautizado a este robot para bebés, es su diseño flexible, adaptable a varios pesos y alturas. Cuando sea probado en un hospital dentro de unos meses, médicos y fisioterapeutas podrán evaluar si es útil para complementar la rehabilitación de sus pacientes. "Además, incorpora sensores que miden y programan la fuerza que se aplica sobre el sistema. Esta utilidad permite hacer un seguimiento más preciso de la evolución del paciente y modificar su tratamiento", señala el científico del CSIC.

En 2010, este equipo decidió orientar su conocimiento en automatización hacia el desarrollo de ayudas técnicas a la discapacidad. Ese mismo año presentaron una neuroprótesis capaz de compensar e, incluso, eliminar los temblores provocados por el párkinson. Más tarde, en 2015, sus avances se materializaron en la creación de la empresa *spin-off* del CSIC Werium Solutions, la cual tiene transferidas algunas de las tecnologías que han surgido en sus laboratorios.

Neurorrehabilitación personalizada

Ese es el caso del CP Walker 2.0, un exoesqueleto que promueve



Prueba del robot para bebés Discover2Walk del investigador del CAR Eduardo Rocon. / CÉSAR HERNÁNDEZ

una terapia activa para la corrección de la postura durante la marcha en niños con parálisis cerebral. Este robot, pensado para ser empleado con pacientes más mayores que el Discover2Walk, permite aplicar estrategias más personalizadas. Tras ser validada en 2019 con diez pacientes en el Hospital Niño Jesús de Madrid, la eficacia de este exoesqueleto está siendo evaluada en un estudio multicentro con cerca de 50 pacientes en el hospital Shirley Ryan Ability Lab de Chicago (Estados Unidos).

"Los robots son máquinas apropiadas para hacer movimientos repetitivos de forma muy intensa y siempre se ha intentado aprovechar esta capacidad para recuperar la movilidad", detalla Rocon, tras asegurar que no habría podido incorporar sus desa-

rollos a la práctica clínica sin la visión y aportaciones de los diferentes profesionales implicados en neurorrehabilitación.

Un entorno de prueba para exoesqueletos

De la misma opinión es **Diego Torricelli**, investigador del CSIC en el Instituto Cajal (IC-CSIC) y coordinador del proyecto europeo Eurobench, que tiene como finalidad la creación del primer centro europeo de ensayo, estandarización e investigación en exoesqueletos robóticos para rehabilitación. "Aunque los ingenieros conocemos la problemática, nuestras tecnologías no servirían de nada si no consultásemos a los médicos, que nos dicen por qué es necesario o no un determinado dispositivo. Nuestra labor tam-

bién es clave porque aportamos datos sobre la marcha de los que no disponen", señala Torricelli.

Gracias a la colaboración de más de 80 empresas, universidades y centros de investigación de 15 países europeos, financiadas por el programa europeo Horizonte 2020, Eurobench seleccionó el Center for Clinical Neuroscience del Hospital Los Madroños, en Brunete (Madrid), como centro de pruebas. "El objetivo es disponer de un entorno de prueba para exoesqueletos que replican la vida diaria. Empresas e investigadores del sector contarán con un espacio idóneo para probar el rendimiento de sus tecnologías en cualquier fase de desarrollo", detalla Torricelli.

Uno de los exoesqueletos que serán testeados en este centro es el Exo-H3 de Technaid, una empre-

sa de base tecnológica surgida en 2004 en el seno del Grupo de Neurorrehabilitación del CSIC. Este robot vestible, que se ajusta a los pies, piernas y cadera, puede emular de manera completa la marcha y asistir a personas que hayan perdido parcialmente la capacidad de caminar tras haber sufrido un accidente cerebrovascular o una lesión medular parcial.

Una pierna robótica maniquí

El laboratorio de Torricelli en el Cajal ha visto nacer también un prototipo que simula el movimiento de la rodilla. Este robot, integrado en el proyecto Exosafe, servirá para que los científicos estudien la interacción de los exoesqueletos con los pacientes antes de comenzar una terapia neurorrehabilitadora.

"Las bolitas blancas de la pierna robótica son sensores de interacción física de fuerza, cinemática y movimientos", explica **Stefano Massardi**, investigador posdoctoral. Su compañero **David Rodríguez**, estudiante de posgrado, añade: "Es un dispositivo que nos permite hacer muchas pruebas replicables y eliminar la variabilidad. En un futuro nuestra idea es diseñar un robot maniquí que replique el cuerpo entero. El proyecto servirá para establecer protocolos e indicadores de seguridad".

Robots híbridos

Juan Camilo Moreno, líder del Grupo de Neurorrehabilitación del IC-CSIC junto a Torricelli, sabe bien cómo es trasladar estas tecnologías al entorno clínico. Uno de sus últimos desarrollos es el dispositivo Tailor, diseñado en colaboración con el Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo, la Universidad Politécnica de Cataluña, la Universidad Rey Juan Carlos I y el Instituto Guttman. Se trata de un robot híbrido de entrenamiento de la marcha patológica que combina sistemas robóticos, que aportan fuerza, con una neuroprótesis que activa artificialmente los músculos de las extremidades inferiores. El punto fuerte de Tailor, que ya ha sido probado en pacientes con lesión medular e ictus, es su diseño modular.

"El rehabilitador puede configurar los módulos para que el robot se adapte al paciente y active más unos músculos que otros durante la marcha asistida", destaca el investigador del CSIC. Y concluye: "Los pacientes que han probado este prototipo se han mostrado satisfechos con la capacidad de configuración y adaptación del sistema. Ahora lo que queremos es seguir trabajando para optimizar la integración de todas estas tecnologías y aproximarlas más al mercado". ●

Gotas para devolver la humedad a los ojos

El investigador Carlos Belmonte, experto en la sensibilidad de la córnea, impulsa la empresa Avizorex, que desarrolla terapias para el síndrome del ojo seco

Por **Pilar Quijada Garaballu**

Gran parte de lo que hoy se sabe sobre la sensibilidad de la córnea y los mecanismos moleculares y celulares que la sustentan lo debemos a **Carlos Belmonte**, fundador del Instituto de Neurociencias de Alicante (CSIC-UMH) en 1990. En 2009, recibió el Premio Nacional de Investigación Biomédica por "su brillante labor científica y su importante contribución al fomento de la investigación biomédica en España y en el ámbito internacional".

Su trabajo sobre los mecanismos neurobiológicos de la sensibilidad de la córnea incluye sus alteraciones en pacientes con ojo seco. Belmonte demostró que la humedad de la superficie ocular está regulada, en parte, por los termorreceptores de frío de la córnea y que la enfermedad del ojo seco puede ser resultado de daños o pérdida de estas fibras.

Con el tiempo ese hallazgo permitió la creación de una empresa de base tecnológica, **Avizorex**, con la que en breve puede obtenerse una solución para el tratamiento de esa patología, que

afecta a millones de personas en todo el mundo. Sin duda una demostración directa de que la ciencia es rentable. "Pero hay que arriesgar para obtener beneficios y en Europa esa mentalidad es difícil de encontrar", adelanta.

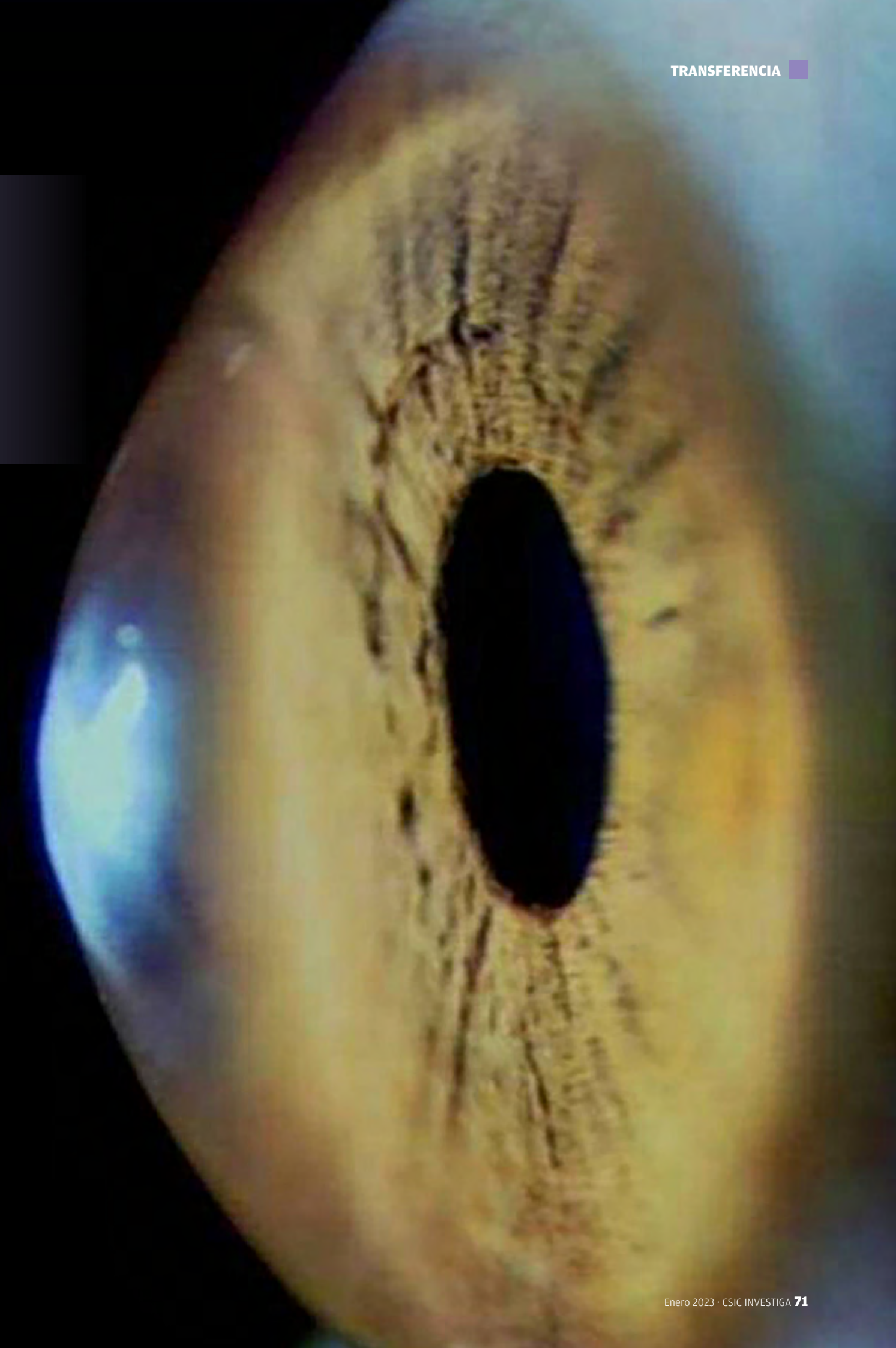
El profesor Belmonte fue pionero en salvar el gran trecho que separa la investigación científica básica de la *comercialización* de sus resultados. "No hay que investigar buscando solo el beneficio económico, pero hay que saber reconocer la oportunidad cuando se presenta", aclara en relación con las patentes que su investigación ha proporcionado.



La patología del ojo seco, que causa picor, visión borrosa y fotosensibilidad, afecta a millones de personas en todo el mundo

Su grupo de trabajo se ha centrado en entender cómo los estímulos físicos y químicos del medio externo se transforman en sensaciones conscientes. "En los últimos años, uno de los aspectos que nos interesó mucho fue averiguar cómo se detectan los descensos de temperatura, estudiando los canales iónicos presentes en las terminaciones nerviosas de frío, que se encargan de medirlos. Utilizamos como modelo la córnea del ojo, un tejido muy simple que posee gran número de terminaciones nerviosas de frío. Y confirmamos que la detección del frío está mediada por un canal iónico denominado TRPM8 (Transient Receptor Potential Melastatin 8), descubierto por **David Julius y Ardem Patapoutian**, Premios Nobel de Medicina 2021.

"Para nuestra sorpresa, observamos que los ratones a los que habíamos eliminado TRPM8 de los nervios de la córnea, lagrimeaban la mitad que los normales. Además, vimos que las fibras nerviosas de frío estaban silentes y no respondían a los cambios de temperatura como en los animales intactos, en los que esos nervios envían continuamente



impulsos al cerebro señalando los cambios de temperatura ambiente”, explica Belmonte.

Dedujeron que, posiblemente, cuando se evapora la superficie del ojo, que está humidificada por la lágrima, la temperatura baja y estimula las terminaciones del frío, lo que aumenta reflejamente la lagrimación, contrarrestando el secado de la superficie ocular. “Esto parecía ser un mecanismo de regulación nerviosa para ajustar la secreción lagrimal al grado de sequedad de la superficie del ojo”, explica Belmonte, una idea que dio lugar a una patente registrando la posibilidad de usar los fármacos estimulantes del canal TRPM8 para excitar las terminaciones de frío y aumentar la producción de lágrimas en el ojo seco.

Estas observaciones se publicaron en *Nature Medicine* y posteriormente otro trabajo publicado en *Nature Communications*, esta vez en colaboración con colegas ingleses, demostró que los receptores del frío no solo regulan la producción de lágrimas, sino también la frecuencia de parpadeo, que las distribuye homogéneamente por la superficie del ojo.

“Yo estaba muy implicado en temas vinculados con patentes, porque desde el CSIC y la UMH nos insistían en desarrollar investigación traslacional y patentar nuestros descubrimientos, como investigador principal de nuestro grupo, con **Félix Viana**, investigador del CSIC, y **Juana Gallar**, de la UMH, como mis colegas más senior. Sin embargo, la patente se quedó parada un tiempo, porque los científicos no somos buenos vendedores de patentes”, señala Belmonte.

Cuando el científico encuentra al inconformista

En este punto entró en escena **Patrick Tresserras**. Era muy joven, 27 años, pero muy inteligente y con las ideas claras. “Había hecho una búsqueda de patentes del CSIC y encontró la nuestra, lo que en mi opinión tenía un gran mérito”, resalta Belmonte. “He pensado que la idea de usar un agonista del canal del frío TRPM8, como posible diana terapéutica para estimular la secreción de lágrimas, es estupenda y me gustaría hacer una empresa con usted”, le explicó Tresserras. “Le escuché divertido y le dije que adelante”.

Así surgió la compañía que llamaron Avizorex, y Tresserras se encargó de los aspectos empresariales, empezando por buscar financiación, que encontró enseguida, “porque sabía ser convincente, estaba muy bien preparado y creía en el proyecto”. Puso en marcha las etapas necesarias para la obtención de una diana terapéutica con un gran potencial para tratar el ojo seco.

El profesor Belmonte le ayudó en la parte científica. En Alicante trabajaban con agonistas de TRPM8 y ya habían identificado un buen candidato. Tresserras consiguió los fondos y organizó el difícil proceso de aprobación por las instituciones oficiales: inocuidad del producto, tolerancia y posibilidades de uso clínico, consiguiendo finalmente recursos privados para hacer un ensayo clínico de fase I/II.

Ambos asistieron en San Francisco (EEUU) a una reunión con fase III, dirigidos a la aprobación de la comercialización por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA).



El futuro fármaco se dispensará en forma de gotas para estimular la secreción lagrimal en el ojo seco, condición muy común cuando no hay suficiente lubricación y humectación

El futuro fármaco se dispensará en forma de gotas para estimular la secreción lagrimal en el ojo seco, condición muy común cuando no hay suficiente lubricación y humectación de la superficie ocular, ya sea por lágrimas insuficientes o de mala calidad. Quienes lo padecen experimentan picor, sensación de arena en los ojos, visión borrosa y fotosensibilidad.

Pese a su historia de éxito en patentes, para Belmonte la investigación científica no se debe hacer pensando en descubrimientos con valor aplicado sino en avanzar en conocimiento. La mayoría de las investigaciones pueden no tener una utilidad inmediata (los Nobel son un claro ejemplo). Pero otras investigaciones se basarán en ellas y aquel primer hallazgo puede acabar teniendo una trascendencia inesperada. Por eso, concluye, “no creo que haya que ir buscando el lucro en la investigación, basta con saber reconocer la oportunidad cuando se presenta”, concluye. ●

El negocio de arriesgar

En noviembre de 2019, la farmacéutica Aerie Pharma anunció la adquisición de Avizorex Pharma, empresa startup especializada en oftalmología con sede en el Parc Científic de Barcelona (PCB). La operación, que aún está pendiente de cierre, supone 9 millones de euros y pagos adicionales sujetos al logro de ciertos hitos, más regalías por ventas netas, que aún disfrutan el CSIC, la UMH y los accionistas, matiza Belmonte.

“Desarrollar una compañía es más fácil en Estados Unidos. El problema en España es la financiación en general. Y que conste que nosotros hemos obtenido fondos españoles y lo estamos haciendo otra vez con tres nuevas compañías que hemos iniciado con éxito. Sin embargo, cuando quieres lanzarlas a lo grande, sigue siendo mejor hacerlo en Estados Unidos”, resalta. ¿Qué falla en Europa? El profesor Belmonte lo tiene muy claro: “En gran medida, los fondos españoles son mucho menos

capital-riesgo que los americanos. En Estados Unidos arriesgan más y ganan más; aquí los inversores son más conservadores, ponen poco dinero en relación con las posibilidades que ofrece el producto”.

Otro factor importante para mover empresas como Avizorex, “es apostar por la gente joven, la única manera de que funcione. Se pierden nueve de cada diez inversiones en el paso del laboratorio al mercado, el denominado valle de la muerte. Pero con que tengas éxito en una, ya ganas. Con Avizorex se puede llegar a obtener cien veces lo invertido. Y eso da mucho margen a los inversores. Yo creo que hay que estimular a los emprendedores valientes”. Ese fue el papel de Patrick Tresserras, recién terminada su carrera de Económicas y Empresariales. “Empezó con su propio capital, unos ahorritos minúsculos —explica Belmonte—. Después, ambos pusimos dinero para la compañía”.



La conexión entre el intestino y el cerebro puede proteger la salud mental

El equipo de la investigadora Yolanda Sanz ha patentado una bacteria intestinal, licenciada a la biotecnológica francesa LNC Therapeutics, que podría aplicarse en el tratamiento de la depresión y la ansiedad

Por **Ángela Molina**

El estudio de la microbiota intestinal, que podemos definir como el conjunto de microorganismos que viven en nuestro intestino, ha abierto un horizonte de conocimiento en torno a las causas naturales de la conexión conocida popularmente como eje intestino-cerebro, que ha demostrado

tener una relación directa en el desarrollo de enfermedades como la depresión o la ansiedad, entre otras. Es decir, que el cerebro y el intestino se encuentran interconectados con una intensidad que nos permite afrontar los problemas asociados tradicionalmente a la ciencia psiquiátrica o psicológica desde una perspectiva completamente innovadora y complementaria.

“**La microbiota intestinal regula diversas funciones fisiológicas y, si resulta alterada, puede contribuir al desarrollo de enfermedades metabólicas, mentales y autoinmunes**”

Yolanda Sanz (IATA)

Trabajos como el de **Yolanda Sanz**, investigadora que lidera el grupo de Ecología Microbiana, Nutrición y Salud en el Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA-CSIC), se centran en la investigación del microbioma humano, es decir, de los microorganismos y genes que cohabitan en nuestro cuerpo. Concretamente, el grupo ha contribuido a esclarecer el papel que desempeña la microbiota intestinal en la transición de la salud a la enfermedad, mediante su interacción con la dieta y los sistemas inmunitario y neuroendocrino del organismo humano. Entre las patologías investigadas se incluye un amplio espectro que va desde la obesidad hasta las afecciones neurológicas.

“La microbiota intestinal nos protege frente al impacto de factores ambientales adversos (dietas deficientes, antibióticos, agentes infecciosos, etc.) e interactúa con diversos órganos y sistemas, regulando múltiples funciones fisiológicas (metabólicas, inmunitarias, neurales, etc.) que son claves para nuestra salud”, explica Sanz.

“Como consecuencia, numerosos estudios demuestran que las perturbaciones de la microbiota intestinal pueden romper esta relación de simbiosis y contribuir

al desarrollo de diversas enfermedades, desde patologías intestinales a otras muchas de tipo metabólico, mental, autoinmune, etc”, enumera.

Empujada por la importancia científica, social y médica que han adquirido enfermedades como la diabetes o la obesidad, y la repercusión social que ha cobrado la salud mental, la comunidad científica ha planteado que la microbiota intestinal podría ejercer una función vital a la hora de encontrar tratamientos para las enfermedades neurodegenerativas, metabólicas y psiquiátricas, incluyendo las alteraciones del estado de ánimo asociadas al estrés, como la depresión y la ansiedad.

Por ello, el equipo de Yolanda Sanz trabaja en la selección de bacterias intestinales clave que podrían aportar beneficios para la salud y que podrían servir para diseñar estrategias dietéticas que, mediante la modulación del microbioma, reduzcan el riesgo de enfermedad. En 2020, el grupo de Sanz patentó la bacteria *Christensenella minuta*, presente en el intestino de individuos sanos, que se podría utilizar para prevenir o tratar los trastornos del estado de ánimo, como la depresión y la ansiedad. La patente fue licenciada a LNC Therapeutics, una empresa biotecnológica francesa especializada en la investigación y desarrollo de medicamentos en el área del microbioma intestinal.

“En los primeros ensayos observamos que la especie *Christensenella minuta* era una buena productora de serotonina *in vitro*; este fue un hallazgo interesante porque este neurotransmisor está en bajas concentraciones en los sujetos que sufren depresión y en los que padecen estrés, que es un factor de riesgo para el desarrollo de la depresión; y desempeña una función crucial en la regulación de las emociones. Además, ejerce una función importante en la capacidad cognitiva”, indica Sanz.

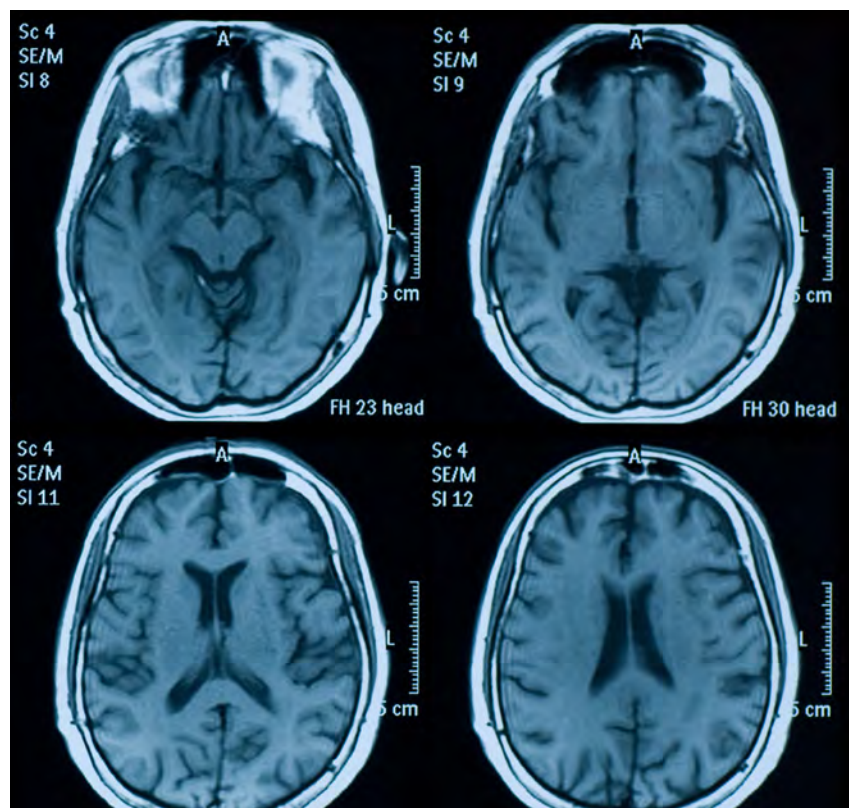
“Por otro lado, cuando evaluamos sus efectos *in vivo*, en

un modelo animal de depresión inducida por estrés social crónico (modelo que se asemeja al *bullying* en seres humanos), observamos que esta bacteria no sólo incrementaba la producción de serotonina, sino que también reducía tanto la sobreproducción de corticosterona inducida por el estrés, como la vulnerabilidad al estrés y el comportamiento depresivo”, añade. Los resultados son prometedores y abren una

prometedora vía de investigación multidisciplinar.

Claves del eje intestino - cerebro

El intestino se considera el órgano inmunitario más importante del adulto, pues en él se encuentra la mayor parte de las células inmunocompetentes del organismo, y además se ha comprobado que también es el segundo en



Proyectos de investigación muestran la influencia de las bacterias intestinales en el cerebro. / iStock

Campos de estudio de la microbiota

Los estudios muestran que cada individuo tiene su propia microbiota y tan solo comparte una pequeña fracción con sus semejantes, de modo que le diferencia más que el propio genoma. Estos datos sugieren que el microbioma podría explicar mejor la varia-

bilidad fisiológica y el riesgo de enfermedad.

Diversos factores conforman y alteran la microbiota. El propio genoma ejerce cierta influencia, pero son sobre todo las variables ambientales las más determinantes, como la dieta, la ingesta de

número de neuronas. Este descubrimiento dio lugar a la denominación de eje intestino-cerebro.

La comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro se basa en la conexión de redes endocrinas, inmunitarias y neurales que sirven de canal conductor para transportar la información sobre el estado de las funciones de diversos órganos y el estado de salud.

Sanz explica que los microor-

ganismos del intestino y los metabolitos que se generan a partir de la digestión de los alimentos (neurotransmisores o sus precursores, ácidos grasos de cadena corta, etc.), son parte de los estímulos biológicos y químicos que intervienen en estas rutas de señalización y que pueden modificar funciones esenciales, como la respuesta endocrina al estrés (producción de cortisol), la respuesta inmunitaria (producción de proteínas pro- o

anti- inflamatorias) y las emociones y comportamiento ante una situación de estrés o un trauma.

“Si se consigue comprender en profundidad los procesos de comunicación entre el intestino y el sistema nervioso central, entenderemos las reacciones que se producen en nuestro organismo a raíz de situaciones traumáticas o disfuncionales, y permitirá operar de forma precisa sobre el problema concreto”, augura la investigadora. ●



La investigadora Yolanda Sanz, en su laboratorio del IATA-CSIC. / CÉSAR HERNÁNDEZ

medicamentos y el estilo de vida. Estos factores externos pueden alterar la microbiota.

A través de varias investigaciones del IATA se ha observado la relación causa-efecto entre el restablecimiento de la microbiota y la prevención de la obesidad o la menor vulnerabilidad frente al estrés y la depresión, entre otros.

Sanz coordina el proyecto europeo Climb-Out, que investiga si el microbioma intestinal puede ayudar a predecir el riesgo de

desarrollar obesidad en los niños. Este conocimiento ayudaría a determinar cómo modificar la dieta y el estilo de vida con fines preventivos. También trabaja en el proyecto europeo Early Cause, en el que estudia la relación entre la microbiota y el estrés en la infancia para entender su implicación en el desarrollo de comorbilidades psiquiátricas y cardiometabólicas.

Sanz también lidera el proyecto nacional Ineob, en el que investi-

ga los mecanismos inmunitarios y neuroendocrinos por los que bacterias intestinales pueden regular, por un lado, la inflamación asociada a la obesidad y la resistencia insulínica (que conduce a la diabetes tipo 2) y, por otro, reducir el apetito y la ingesta energética. Finalmente, su proyecto Biopred, financiado por la Agencia Valenciana de Innovación, valoriza una de estas bacterias para aplicarla en la prevención del síndrome metabólico y la diabetes.



Recinto monumental de Stonehenge, en Reino Unido. / WIKIMEDIA

Artefactos que modelan nuestra mente

Equipos del CSIC estudian la existencia de un modelo universal que demuestre cómo las estructuras materiales construidas por el ser humano han contribuido a su desarrollo cognitivo a lo largo de la historia

Por **Alejandro Parrilla García**

La evolución de la cultura material está relacionada con el desarrollo de la mente y la racionalidad humana? Este es el punto de partida del proyecto Material Minds. Los investigadores cuentan hasta 2027 y con una financiación de 10 millones de euros, concedida por la convocatoria Synergy Grant del European Research Council (ERC), para responder esta ambiciosa premisa de investigación. Es decir,

para demostrar cómo la percepción visual del entorno material que nos rodea influye en nuestra forma de pensar y, por tanto, en cómo comprendemos el mundo y cómo nos organizamos conforme a esa percepción.

Entre 2014 y 2018, investigadores del Instituto de Ciencias del Patrimonio (INCIPI-IT-CSIC) y del Instituto de Neurociencias, centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y la Universidad Miguel Hernández (IN, CSIC-UMH), hicieron un estu-

dio piloto en el que investigaron la respuesta visual de 113 individuos ante cerámicas pertenecientes a la prehistoria de Galicia. La respuesta cognitiva de esas personas ante las piezas, de diferentes estilos y sociedades que abarcaban desde el 4.000 a.C hasta el cambio de era, demostraron que la construcción del mundo comienza por cómo lo vemos. Diferentes formas materiales provocan diferentes formas de mirar e interactuar, o como señala el director del INCIPI-IT **Felipe Criado Boado**: “Los movimientos oculares son la prueba más objetiva de que existe una evolución paralela entre el proceso cognitivo, el desarrollo material y los cambios en la sociedad”.

Sobre esta base, Felipe Criado y el investigador del IN **Luis M. Martínez Otero** plantearon este

nuevo proyecto, denominado oficialmente como Xscape ERC Synergy Grant Project. Una iniciativa a la que se sumó la participación del arqueólogo Johannes Müller, director del Instituto de Arqueología Prehistórica y Protohistórica de la Universidad de Kiel (Alemania), y de Andy Clark, filósofo cognitivo de la Universidad de Sussex (Reino Unido) y coautor del paradigma de la *Extended Mind*, que sitúa el razonamiento más allá del cerebro, en concreto, en la interacción de este y el cuerpo con el mundo.

Tras el experimento piloto con material cerámico del noroeste peninsular, se iniciaron estudios similares en América y Europa con cerámicas que abarcaban desde el Neolítico hasta la Edad del Hierro (En Europa, desde el 5.000 hasta el 500 a.C). En febrero de 2023, se iniciará la fase experimental en un laboratorio (Material Minds Lab) construido específicamente para este proyecto y que permitirá analizar la interrelación entre cultura material y desarrollo cognitivo. Esta fase experimental espera acabar, aproximadamente en 2025, con experimentos simi-

“**Nuestro proyecto se enmarca en una línea de pensamiento que propone que la mente emerge a partir de una interacción constante entre el cerebro, el cuerpo y el ambiente”**

Luis M. Martínez Otero (IN)

lares con grandes simios para comprobar si comparten sesgos de percepción con los seres humanos y si su comportamiento puede verse influido por la materialidad que les rodea.

Todo parte de ese primer experimento que permitió observar cómo, al igual que paisajes monumentales del Neolítico (como los Alineamientos de Carnac, en Francia) dirigen la mirada hacia la horizontal o al igual que las

pirámides de Giza, en Egipto, nos levantan la vista hacia la vertical, la exploración visual de las cerámicas prehistóricas generaba regularidades estadísticas y comportamientos estereotipados. “En nuestro cerebro existen mapas neuronales que fijan un modelo interno que determina la manera en que nos relacionamos con el mundo. Nuestros experimentos demuestran que existe una interacción muy estrecha entre cambios culturales y modelos cognitivos, lo que proporciona una nueva perspectiva sobre cómo la mente permite la transmisión de valores culturales, creencias y costumbres”, explica Criado-Boado.

El mundo está lleno de artefactos construidos por nosotros, los seres humanos: desde pequeños muebles a grandes ciudades. Al interactuar con esos artefactos, como utilizar los dedos o una calculadora para contar, se da inicio a un proceso mental en el que no solo participa el cerebro, sino que *pensar* hace referencia a la interacción entre cerebro, cuerpo y ambiente; donde se incluyen todos los artefactos. Por tanto, es posible que la manera en que se

utilizan los utensilios influya en nuestra manera de razonar: "Puede ser que interioricemos tanto el proceso que pase a formar parte de nosotros mismos, que pasemos a tener mapas mentales perfectamente integrados de todos los artefactos que utilizemos", señala Martínez Otero.

La relación entre el desarrollo material y el proceso cognitivo a través de la visión incluye de manera implícita un tercer elemento en la ecuación: la complejidad social. Mediante el estudio de 41 subproyectos distribuidos en cuatro continentes (Europa, Asia, África y América), Material Minds trata de correlacionar la manera de percibir los diferentes estilos materiales con contextos sociales particulares. "La percepción no puede separarse de la forma. La forma de los objetos y el patrón de exploración visual que producen han cambiado a lo largo de la historia, y están conectados con el comportamiento cognitivo de la misma forma que lo están con el ámbito social, incluida la complejidad social", aclara el director del INCIPIT.

Por tanto, el proyecto parte de una premisa: la manera de pensar y razonar del individuo está influida por su estilo, pautado culturalmente, de observar e interactuar con el mundo que lo rodea. Y se dirige hacia un objetivo: crear un modelo explicativo que demuestre el papel de la cultura material en la construcción de nuestras capacidades cognitivas. Sin embargo, tal y como remarcan los investigadores, la correlación entre lo material, las condiciones sociales y el pensamiento, no significa causalidad.

Procesamiento predictivo

El marco conceptual del proyecto es el paradigma del procesamiento predictivo, es decir, la idea de que nuestra percepción del mun-

“Miramos, vemos e inferimos dónde mirar para que el entorno siga pareciéndonos comprensible”

Felipe Criado (INCIPIT)

do no es una captación pasiva de una realidad externa objetiva, sino un proceso de inferencia activa. "Una especie de alucinación en la que interviene un circuito formado por la percepción, acción y aprendizaje para analizar la información sensorial que recibimos del exterior, y así dar explicación a lo que nos rodea", explica el investigador del IN.

Como en una especie de alegoría platónica de la caverna, el ser humano inicia un proceso cognitivo para hacer corresponder el mundo que ve con el mundo que conoce, y así tornarlo comprensible. Se trata de una relación recíproca entre la mente y el entorno. Primero, el mundo proporciona al cerebro un catálogo de impresiones sensoriales que se almacenan en nuestra memoria para interpretar lo que nos rodea. Segundo, nuestra mente interviene sobre el mundo para encajar el flujo de



Cerámica neolítica que genera una respuesta visual similar al monumento de Stonehenge. / XSCAPE PROJECT

sensaciones que genera con la concepción interna que tenemos de él. "Es un circuito cerrado de acción y percepción: miramos, vemos e inferimos dónde mirar a continuación para que el mundo siga pareciéndonos comprensible", destacan los investigadores.

Así, el ser humano observa el entorno que le rodea con el objetivo de hacer coincidir el mundo que percibe visualmente con el mundo que conoce mentalmente de tal manera que, cuando existen discrepancias, aparece una *alerta*: "Nosotros utilizamos técnicas para medir ese error, como el seguimiento ocular, la electroencefalografía o técnicas de registro emocional, porque el error también genera una sorpresa que va acompañada de cambios fugaces, pero muy concretos, en nuestra fisiología", explica Martínez Otero.

Esta teoría neurobiológica se ha aplicado con éxito en el estudio de otras funciones cognitivas, como en la construcción de modelos de planificación, orientación y navegación espacial; o en la toma de decisiones en condiciones de incertidumbre.

Pasado, presente y futuro

Si comprendemos la materialidad como un elemento de comunicación antropológica, similar al lenguaje, se debe aceptar su influencia en la evolución cultural a lo largo de la historia. Es decir, su papel en el desarrollo de nuestro modelo interno del mundo y de los estilos constructivos que actúan como huella de nuestro tiempo y espacio. Todo objeto supone un legado cultural, una impresión de la mente en un momento determinado, accesible para la generación presente y capaz de influir en las mentes futuras.

Por ello, los investigadores pretenden asomarse a la mente de nuestros antepasados a través de los objetos que nos han dejado para revalorizar, en el presente, la



Luis M. Martínez Otero, investigador del Instituto de Neurociencias. / CÉSAR HERNÁNDEZ

El laboratorio de Mentes Materiales

En Santiago de Compostela se encuentra el INCIPIT, donde 150 m² se encuentran dedicados al Material Minds Lab. Esta instalación, única en el mundo al ser la primera destinada específicamente al estudio cognitivo de la materialidad con técnicas instrumentales, acogerá la fase experimental del proyecto mediante: un sistema integrado de medición cuantitativa, de alta resolución y en tiempo real que, a su vez, permita la manipulación del comportamiento y los registros en bucle cerrado mediante realidad virtual y aumentada.

Un equipo de 18 investigadores contará con la última tecnología para estudiar la evolución cognitiva y cultural de las distintas poblaciones:

eye tracking para analizar qué nos llama la atención en una escena, cámaras de alta resolución para la reconstrucción volumétrica de la postura corporal y la expresión facial, pulseras wearable para medir las variables fisiológicas, como el ritmo cardíaco, que permitan entender nuestro estado emocional en diferentes entornos y un sistema de realidad virtual y aumentada para crear distintos contextos materiales. A todo ello se suma una cúpula de proyección inmersiva que traslada los experimentos citados a un ambiente de proyección 360°. "En un momento más avanzado, realizaremos estos experimentos en campo, y en diferentes ubicaciones en España y otros países", añaden los investigadores.

influencia de la cultura material en el desarrollo del imaginario colectivo. La primera consecuencia sería entender mejor cómo funciona nuestra mente en un entorno determinado para corregir déficits en el desarrollo cognitivo o para desarrollar dispositivos automáticos con un comportamiento similar al del ser humano. "También podría servir para mejorar la visión de personas ciegas, ya que uno de los problemas de las prótesis actuales es cómo gestionar la atención: cómo codificar la información que recibimos del exterior para generar un mensaje que el cerebro pueda entender", destaca Martínez Otero.

Si se verifican las hipótesis planteadas en el proyecto, "deberíamos ser muy cuidadosos con el modo en que transformamos nuestro entorno natural y construimos nuestro mundo artificial, ya que estamos también construyendo nuestra mente. Esto, en tiempos de pandemias y de interacción con dispositivos tecnológicos, no parece precisamente banal", concluyen los investigadores. ●

Luz contra el cáncer

El proyecto europeo Nanobright usa la luz para diagnosticar la presencia de metástasis y lesiones en el cerebro

Por **Marta García Gonzalo**

El cáncer y los traumatismos craneoencefálicos representan las causas más comunes de cirugía del cerebro adulto. La incidencia de cánceres de cerebro varía alrededor de dos a 18 casos por cada 100.000 habitantes, dependiendo de si se trata de tumores primarios (aquellos que se originan en las propias células cerebrales) o como resultado de metástasis desde otros órganos afectados. Por su parte, los traumatismos craneoencefálicos presentan una incidencia de más de 50 casos por cada 100.000 habitantes, aunque esta cifra varía mucho en función de la región geográfica que se analice.

Tanto en el caso de metástasis o cáncer cerebral, como en los traumatismos craneoencefálicos, los tejidos cerebrales que rodean a la región afectada se modifican y alteran su composición celular y química. Diagnosticar y delinear de manera precisa los límites de estos cambios puede ayudar a mejorar su tratamiento quirúrgico. Esta es la idea sobre la que se asienta el proyecto europeo Nanobright, que desarrolla sondas de fibra óptica capaces de detectar los cambios moleculares que rodean a tumores y traumatismos cerebrales, identificando la presencia de células tumorales o alteraciones asociadas, como el estrés oxidativo causado por la presencia de derrames y contusiones que acompañan al traumatismo.

Cuatro instituciones de tres países europeos, Italia, España y Francia, participan en esta iniciativa, que cuenta con una financiación de 3,5 millones de euros de la Comisión Europea. El Instituto Italiano de Tecnología, que lidera el consorcio, se encarga del desarrollo tecnológico del dispositivo, que consiste en la integración de sistemas espectroscópicos con sensores de actividad cerebral implementados sobre fibras ópticas muy poco invasivas.



Nanobright desarrolla sondas de fibra óptica capaces de detectar los cambios moleculares que rodean a tumores y traumatismos cerebrales, identificando la presencia de células tumorales o alteraciones asociadas

Para poder comprender las señales registradas con estos dispositivos, un equipo especializado en física del Centro Nacional para la Investigación Científica de Francia (CNRS) desarrolla modelos matemáticos ópticos de la propagación de la luz a través de las sondas y de la teoría detrás de la espectroscopía de Raman empleada. Estas simulaciones permiten definir los límites de detección y apoyar la interpretación precisa de las señales obtenidas en modelos animales en los laboratorios experimentales del consorcio.

En España, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) participa a través del equipo liderado por la neurocientífica **Liset Menéndez de la Prida** en el Instituto Cajal que, junto al Grupo de Metástasis Cerebral que dirige **Manuel Valiente** en Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), aplican las nuevas sondas al estudio de la metástasis cerebral. En el Instituto Cajal, además, aplican la tecnología al diagnóstico de traumatismos craneoencefálicos.

“Desarrollamos estrategias de espectroscopía de Raman

microscópica que aplicamos a través de fibras ópticas afiladas. Son sondas que, al insertarlas en el tejido cerebral, dirigen la luz de forma precisa y generan una interacción física con las células y el microambiente que las rodea para leer sus propiedades. De esta forma podemos, amplificando la señal de la luz recolectada, inferir si en esa región hay indicadores de la presencia de células cancerígenas, permitiendo una cirugía mucho más precisa al delimitar los límites de las regiones afectadas”, explica la directora del Laboratorio de Circuitos Neuronales y especialista en Neurociencias de Sistemas y Neurocomputación. Para el análisis de estas señales los investigadores del CSIC emplean técnicas de inteligencia artificial, que les permiten clasificar de manera automática la presencia de marcadores patológicos fiables.

En el equipo liderado por Menéndez de la Prida trabajan 11 personas, de las cuales tres participan en Nanobright. Además de este proyecto, su laboratorio busca aplicar las mismas técnicas de inteligencia artificial al estudio de la actividad eléctrica cerebral; una línea de investigación integrada en la conexión del CSIC Alhub, sobre inteligencia artificial, y en la plataforma temática interdisciplinar (PTI) Neuroaging, de envejecimiento cerebral. Estas plataformas son un instrumento de investigación e innovación, que fueron creadas para abordar retos multidisciplinarios de alto impacto científico, económico y social. Están integradas por grupos de investigación de distintos centros del CSIC y abiertas a la participación de empresas, administración, otras instituciones y agentes sociales.

La fibra óptica desarrollada por Nanobright, con un diámetro menor al de un cabello humano, puede albergar en su superficie las denominadas estructuras plasmónicas, nanoestructuras metálicas que ayudan a amplifi-



Liset Menéndez de la Prida, investigadora del Instituto Cajal. / CÉSAR HERNÁNDEZ

car los efectos espectroscópicos de la luz en su interacción con el microambiente cerebral. “Como cuando un barco emplea un sónar para peinar el fondo y establecer el perfil de las montañas submarinas, nosotros empleamos la luz, modulándola mediante una estrategia de manipulación holográfica, para *barrer* el tejido cerebral y observar las alteraciones asociadas con la presencia de células cancerígenas o traumatismos”, comenta Menéndez de la Prida.

En el caso del cáncer, la nueva tecnología logra discriminar entre los tipos de metástasis definiendo biomarcadores claramente asociados con un diagnóstico más preciso. Estas mismas estrategias se pueden aplicar en el caso de

tumores primarios de cerebro para ayudar a definir los límites de las alteraciones en los tejidos. Además, abre nuevas opciones terapéuticas porque facilita el diagnóstico y permite ser menos invasivo a la hora de resear el tejido afectado, ya que la resolución a escala micrométrica de las sondas ofrece una imagen mucho más detallada que las actuales técnicas de diagnóstico por imagen, como es el caso de la resonancia magnética.

En la resonancia magnética se emplean campos magnéticos para producir imágenes detalladas del interior del cuerpo que permitan ver si existen tumores y medir el tamaño de estos, o delimitar la extensión de las le-

siones asociadas al traumatismo. La imagen que ofrece permite localizar las regiones que se van a intervenir y ayuda a planificar la cirugía. Sin embargo, es poco precisa con relación a los límites microscópicos de la lesión, lo que tiene gran importancia clínica, sobre todo cuando estas se localizan cerca de ciertas zonas funcionales, como, por ejemplo, la que controla el habla. En estos casos, una cirugía tallada de manera personalizada para cada paciente ofrece nuevas posibilidades.

Las mismas sondas, modificadas para aumentar su alcance espacial, pueden ser aplicadas también al estudio del tejido cerebral reseado para comparar con el diagnóstico obtenido en el labora-

torio de anatomía patológica. Este tipo de análisis, que se realiza tras las biopsias, es el que confirma el diagnóstico, e identifica, por ejemplo, las células cancerígenas, su tipo y clasificación clínica. Esta otra vertiente del proyecto permite extender el rango de aplicaciones de las sondas.

La aplicación de la tecnología desarrollada en Nanobright se encuentra aún en fase experimental, pero los investigadores ya están trabajando en su posible extensión a la fase clínica. Estos ensayos tendrían que realizarse en quirófano, durante una operación o, de manera posterior, durante el análisis de las biopsias. “Si fuera intra-operatorio, sería bajo anestesia y mediante la inserción de la sonda en la región a analizar por el cirujano. Habría que hacer una incisión. Si fuera en las biopsias, se pondría hacer en el laboratorio de análisis bajo el control del anatomopatólogo. Pero aún no hemos llegado a esa fase”, comenta la investigadora del CSIC en el Instituto Cajal.

Estas sondas podrían tener una aplicación potencial en los campos de estudio de las plataformas Alhub y Neuroaging. De la Prida y su equipo han descubierto que combinando técnicas de inteligencia artificial con la recolección de datos de estos sensores podría obtenerse mucha más información y avanzar en el diagnóstico personalizado. Además, esta técnica podría ayudar a caracterizar los tejidos alterados en procesos como el envejecimiento o el Alzheimer, en los que se produce una variación en la composición de los lípidos, que muestran características fácilmente identificables. “La posible extensión de la técnica al diagnóstico temprano del Alzheimer es un resultado no previsto, que demuestra el valor de la investigación básica como generadora de valor y catalizadora de invenciones que nos permitan avanzar en la lucha contra los desafíos que nos amenazan”, concluye Liset Menéndez de la Prida. ●



La fibra óptica desarrollada por Nanobright tiene un diámetro menor al de un cabello humano

JUAN LERMA

Presidente del Comité Organizador

“Queremos reunir a **4.000 neurocientíficos en Granada** para debatir sobre el cerebro y sus enfermedades”

La ciudad andaluza acoge en 2023 el XI congreso IBRO, donde científicos de todo el mundo abordarán los últimos avances sobre el sistema nervioso central y sus disfunciones

Por **Pilar Quijada Garaballu**

La Sociedad Española de Neurociencias (SENC) es la anfitriona del XI Congreso Mundial de la Organización Internacional de Investigación sobre el Cerebro (IBRO) en el que se darán cita unos 4.500 neurocientíficos de los cinco continentes, para debatir sobre los últimos avances en el estudio del cerebro y sus enfermedades. Entre las 18 temáticas del programa científico, están las dedicadas a envejecimiento y trastornos neurodegenerativos, enfermedades del sistema nervioso; sueño y ritmos biológicos; emoción, memoria y cognición; conectómica estructural y funcional; o robótica e interfaces cerebro-máquina. Aunque el inicio de la organización se retrasó ante las incertidumbres que planteaba la pandemia respecto a la asistencia online o presencial, ya se ha cerrado el plazo de propuestas de simposios con un número de solicitudes récord.

Juan Lerma, presidente del Comité Organizador, explica en esta entrevista los detalles de este congreso mundial que se celebra cada 4 años.

Pregunta. ¿Qué importancia tiene para la neurociencia española que este congreso se celebre aquí?

Respuesta. El congreso lo organiza la Sociedad Española de Neurociencia en nombre

de IBRO. Y eso le da una visibilidad mundial tanto a la Sociedad como a la neurociencia española, al ser IBRO una organización mundial. Esto a nivel científico. A nivel turístico, también es importante. Los congresos en general tienen una repercusión económica importante en las ciudades y países donde se celebran.

P. ¿Cómo está siendo la participación?

R. Hemos cerrado ya la llamada para simposios, y se han recibido 142 solicitudes desde 56 países, muchas más de las que esperábamos. En cuanto a la procedencia: algo menos de la mitad son de Europa, una gran porción de Estados Unidos, otra gran porción es de Latinoamérica, y finalmente, una parte nada desdeñable, de Asia y África. Por tanto, el presentar Granada como sede del congreso con una idea de crisol de civilizaciones, se ve reflejado perfectamente en la participación.

P. ¿Hasta qué punto influye el lugar de celebración del congreso, en este caso Granada, en la asistencia?

R. Granada tiene varios aspectos atractivos. Es una ciudad relativamente pequeña; pero es universitaria, donde, por ejemplo, la oferta de acomodación en colegios mayores y hoteles no muy caros, hacen posible la participación de los estudiantes, que buscan lugares asequibles. Y, por otra parte, es una ciudad que, dado su tamaño, no tienes que coger el coche, ni siquiera transporte público. Por otra parte, Granada es una ciudad que tiene una historia cultural enorme, tiene el atractivo de la Alhambra, y es un crisol de culturas, en el sentido de que aquí convivieron judíos, árabes y cristianos, de forma pacífica. Esto significa que Granada tiene raíces para muchas de las culturas que queremos atraer al congreso: asiáticos, árabes, musulmanes, judíos, cristianos. Ese es uno de los atracti-

vos que promocionamos para ganar la candidatura. Y todo esto, unido, naturalmente a la solvencia de España y de la Sociedad Española de Neurociencias en la organización de este tipo de eventos, como se demostró con la organización del Congreso de la Federación Europea de Sociedades de Neurociencias, FENS, en 2012, que logró un récord de participación.

P. ¿Cómo han seleccionado a los ponentes?

R. Como planteamos cuando presentamos la candidatura, no queríamos, desde el comité local, seleccionar la ciencia, queríamos que la ciencia se seleccionara de manera multinacional y objetiva, sin ataduras locales. Por eso elegimos un Comité de Programas coordinado por la española **Paola Bovolenta**, como presidenta de la Sociedad Española de Neurociencia (SENC); el norteamericano **Gordon Fishell**, muy reconocido en biología del desarrollo, y **Mu-Ming Poo**, de China, que

FOTOGRAFÍA:
CÉSAR HERNÁNDEZ



FOTOGRAFÍA: CÉSAR HERNÁNDEZ

ha desarrollado la mayor parte de su carrera científica en Estados Unidos, pero que fue reclutado por el gobierno chino para que pusiera en marcha un programa neurocientífico en su país. Ellos seleccionaron al resto de comité de acuerdo con la distribución geográfica y paridad de género. En definitiva, personas que están por encima de toda duda en cuanto a su nivel de capacidad de seleccionar temas y oradores de primer nivel.

P. Han sido muy cuidadosos con el equilibrio de género en cuanto a número, ¿están planteando actividades para exponer las dificultades que encuentran las mujeres en su carrera científica a la hora de compaginar con la maternidad o el cuidado de los hijos?

R. Sí. En ese sentido tenemos un comité que se llama Woman in Science, que está diseñando actividades en las que se van a abordar los problemas de las investigadoras

en el progreso de su carrera en neurociencia y además van a contar con mujeres de muy alto nivel que van a venir a contar su experiencia dentro de la neurociencia, y en general en la ciencia. Esto es importante porque el congreso no solamente es informativo del estado de la cuestión, sino también formativo para los jóvenes.

“Hemos recibido 142 solicitudes desde 56 países; la mitad son de Europa, luego de EEUU y de Latinoamérica, y finalmente, de Asia y África”

P. ¿Los jóvenes tendrán facilidades para poder asistir a este congreso?

R. Hay dos niveles de precios de inscripción, unos para los países desarrollados y otros para los países en desarrollo. Y por supuesto, el precio de la inscripción para los estudiantes de países no desarrollados o en desarrollo es casi testimonial. Uno de los objetivos que este congreso se planteó desde el primer momento, fue atraer al mayor número posible de jóvenes y por eso tienen facilidades económicas y una cantidad de becas enorme. Las aportarán la Federación Europea de Sociedades de Neurociencia, y seguramente también la Sociedad.

P. ¿En Granada, ciudad anfitriona, van a organizar actividades abiertas al público?

R. Sí. Otra cosa importante en el espíritu del comité organizador local es que Granada se entere de que hay un congreso de neurociencias y que va a haber 4.000 o 4.500 neurocientíficos allí durante cinco días para debatir aspectos del cerebro y de sus enfermedades. Y que entiendan la necesidad de estudiar el cerebro para poder comprender cómo somos y cómo son las enfermedades que afectan al cerebro. Para esto estamos planeando una exposición de dibujos de Cajal, que se iniciará antes del congreso y durará varios meses, desde junio hasta finales de septiembre en La Madraza. Este palacio, conocido también como Casa de la Ciencia, fue la primera Universidad pública de Al-Ándalus y ahora pertenece a la Universidad de Granada. ●



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
Alumni



La institución crea una nueva red para formar una comunidad científica entre el antiguo personal del organismo

Ultrasonidos y sensores de grafeno para estudiar el cerebro

Jóvenes científicos del CSIC investigan la depresión, las alteraciones cerebrales en una enfermedad rara, el neurodesarrollo y la neurodegeneración, el empleo de ultrasonidos como terapia, el registro de la actividad del cerebro con sensores neuronales de grafeno y estudian las ilusiones ópticas

Por **María González**

La comprensión del funcionamiento de las distintas áreas del cerebro, desde el nivel más microscópico, y cómo las relaciones entre sus áreas se alteran en los estados patológicos supone un reto apasionante", dice **Candela González-Arias**, doctoranda en el Instituto Cajal (IC-CSIC). Ella es una de los jóvenes investigadores que se forman en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y que tratan de dar respuesta a las incógnitas que plantea el órgano que centraliza la actividad del sistema nervioso, el más complejo del organismo, fruto de



Enrique Fernández, científico del Instituto de Microelectrónica de Barcelona. / CRISTINA PAOLA SANTINI DÍAZ

centenares de millones de años de evolución. Para obtener dichas respuestas estos científicos abordan su estudio desde múltiples disciplinas —neurociencias, óptica, ciencia de materiales...— para avanzar en el conocimiento de su estructura, la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas, la comprensión de las enfermedades neurodegenerativas y el funcionamiento de la visión, entre otras.

La investigación que lleva a cabo Candela González-Arias tiene como objetivo entender el papel de los astrocitos, un tipo de célula de glía (células que se encuentran en el sistema nervioso), en la depresión. Más de 300 millones de personas sufren esta enfermedad en todo el mundo y en 2030 será la primera causa de discapacidad en jóvenes y adultos, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). "Desde hace años la neurobiología ha puesto el foco en el estudio de las neuronas y sus alteraciones, pero todavía se desconocen las causas de esta patología", explica la científica.

Los astrocitos representan una de las poblaciones más abundantes de las células gliales en el cerebro de los mamíferos y son cruciales para el correcto funcionamiento del sistema nervioso, de ahí la relevancia de comprender qué alteraciones fisiológicas se presentan en la depresión. "De momento —apunta—, hemos comprobado cómo la manipulación selectiva de estas células puede revertir algunos de los principales síntomas de la enfermedad, lo que revela su potencial como dianas terapéuticas". Según añade la investigadora, la consolidación de los resultados obtenidos supondrían un avance significativo no solo en el conocimiento de la fisiopatología de la depresión, sino también en relación a nuevas estrategias para su tratamiento.

Con el mismo objetivo, conocer mejor el cerebro y los fenómenos que suceden en él, trabaja

“**A pesar de la multitud de investigaciones que se realizan en todo el mundo, el número de afectados por una neuropatología sigue aumentando y no existen muchos tratamientos eficaces**”

Daniel Muñoz (IQFR)

Marina Guillén, doctoranda del Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (IIB, CSIC-UAM). Sin embargo, ella se centra en una enfermedad genética rara diagnosticada solo a 320 personas en todo el mundo. Estudia las alteraciones que existen en el cerebro de pacientes que sufren el síndrome de Allan-Herndon-Dudley. "Quienes tienen esta enfermedad carecen de una proteína que permite a las hormonas tiroideas, necesarias para el correcto desarrollo del cerebro, introducirse en las células. Esto provoca importantes alteraciones neurológicas, como una grave discapacidad intelectual, paraplejía o incapacidad para coordinar los movimientos en las personas que la padecen", explica Guillén. "Con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes, trabajamos con un modelo murino que porta una de las mutaciones y empleamos técnicas como la inmunohistoquímica, la microscopía electrónica de transmisión o la resonancia magnética nuclear para analizar la estructural cerebral".

Tratamientos para neuropatologías

“A pesar de la multitud de investigaciones que se realizan en todo el mundo, el número de casos de afectados por una neuropatología sigue aumentando y no existen, de momento, muchos tratamientos eficaces”, según señala **Daniel Muñoz**, del Instituto de Química Física Rocasolano (IQFR-CSIC). El proyecto en el que investiga trata de entender, a nivel atómico y molecular, cómo la proteína NCS-1 es capaz de interactuar y regular otras proteínas dianas implicadas en múltiples enfermedades, tanto en el neurodesarrollo como en desórdenes del comportamiento y en la neurodegeneración. “Comprender las bases de la especificidad de NCS-1 facilitaría el desarrollo de nuevas moléculas reguladoras con potencial biotecnológico y terapéutico. Es una diana farmacológica muy atractiva”, apunta Muñoz.

“Las estrategias terapéuticas actuales para el tratamiento de enfermedades del neurodesarrollo y neurodegenerativas están diseñadas para actuar sobre los síntomas, no sobre la causa primaria de la enfermedad. Mi grupo de investigación lleva a cabo una aproximación novedosa con la que pretendemos modular la actividad de la sinapsis nerviosa, que se encuentra alterada en este tipo de enfermedades. Mediante la combinación de técnicas de biología molecular, bioquímica y biología estructural estudiamos las interacciones proteína-proteína implicadas en estos procesos para hacer un diseño racional de candidatos terapéuticos y entender sus mecanismos de acción a nivel atómico. De esta manera, contribuimos al desarrollo de moléculas que en un futuro podrían construir nuevos fármacos”, concluye.

Otra propuesta para tratar las enfermedades del cerebro está relacionada con los ultrasonidos y su potencial para producir múltiples efectos terapéuticos,



Diana Andrés, investigadora del Instituto de Instrumentación para Imagen Molecular.
/ ROBERTO ROCA HURTUNA

como la neuroestimulación o la apertura de la barrera hematoencefálica (que regula el paso de moléculas desde el torrente sanguíneo al tejido cerebral) para la administración de fármacos. Actualmente, una forma de aplicarlos con sistemas de bajo coste es con transductores focalizados, que concentran la energía de las ondas de ultrasonidos en un foco conocido. Sin embargo, el haz de ultrasonidos sufre aberraciones al pasar a través del cráneo y pierde su forma, pudiendo afectar estructuras cerebrales no deseadas. La joven investigadora **Diana Andrés**, del Instituto de Instrumentación para Imagen Molecular (I3M, CSIC-UPV), trabaja en la creación de un nuevo sistema de focalización de ultrasonidos, basado en hologramas acústicos impresos en 3D, para el tratamiento específico y seguro de enfermedades neuronales. “Si se acoplan hologramas acústicos impresos en 3D a transductores de ultrasonidos, el holograma actúa como un elemento pasivo que modifica el campo que genera el transductor y posibilita *darle forma*, corrigiendo las aberraciones que produce el cráneo, y permite adaptar el

foco de energía a las estructuras del cerebro deseadas”, señala.

Como apunta la investigadora, los ultrasonidos focalizados en el cerebro son capaces de producir diferentes efectos terapéuticos de una forma no invasiva, reversible y no ionizante al poder aplicarse sin intervenciones quirúrgicas ni radiación. Las técnicas actuales permiten la focalización en un determinado punto o una región concreta del cerebro, pero son sistemas muy complejos, con un elevado coste de fabricación y un precio de venta muy alto. “Al fabricarse con impresoras 3D, la tecnología que se emplea en este proyecto es una alternativa fácil de crear, de bajo coste y se puede personalizar para cada paciente. Además, conforme evolucione la tecnología de impresión 3D también se podrá ir adaptando la técnica”. En la actualidad, ya se está empleando con éxito en varios centros hospitalarios de Madrid y Nueva York (EE. UU) para realizar la apertura de la barrera hematoencefálica en personas con alzhéimer o párkinson y ayudar a la administración de fármacos.

Sensores neuronales de grafeno

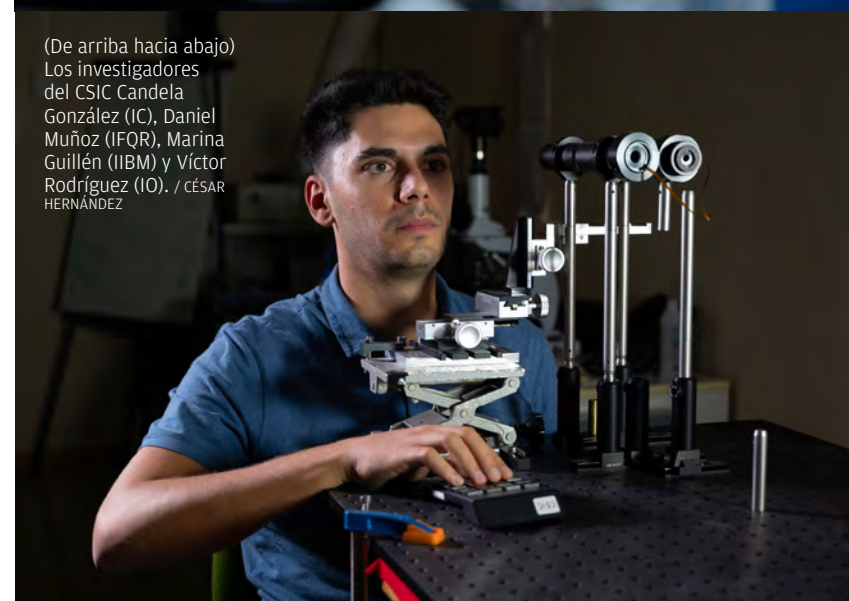
Enrique Fernández, científico del Instituto de Microelectrónica de Barcelona (IMB-CNM-CSIC), trabaja en el diseño de sensores neuronales flexibles de grafeno. “Desarrollamos dispositivos para registrar la actividad eléctrica en el cerebro al mismo tiempo que se miden las propiedades eléctricas del tejido, algo que cambia con enfermedades como la epilepsia y el ictus”, señala. “La capacidad de medir ambos parámetros a la vez puede aportar una información novedosa en relación a las enfermedades que afectan al cerebro y abrir nuevos campos de estudio para los investigadores”, dice Fernández. Para obtener la información en tiempo real se emplean transistores flexibles de grafeno que se caracterizan por su capacidad para

trabajar con una gama muy amplia de frecuencias y que, además, son biocompatibles, transparentes y se adaptan a la superficie del cerebro gracias a su flexibilidad.

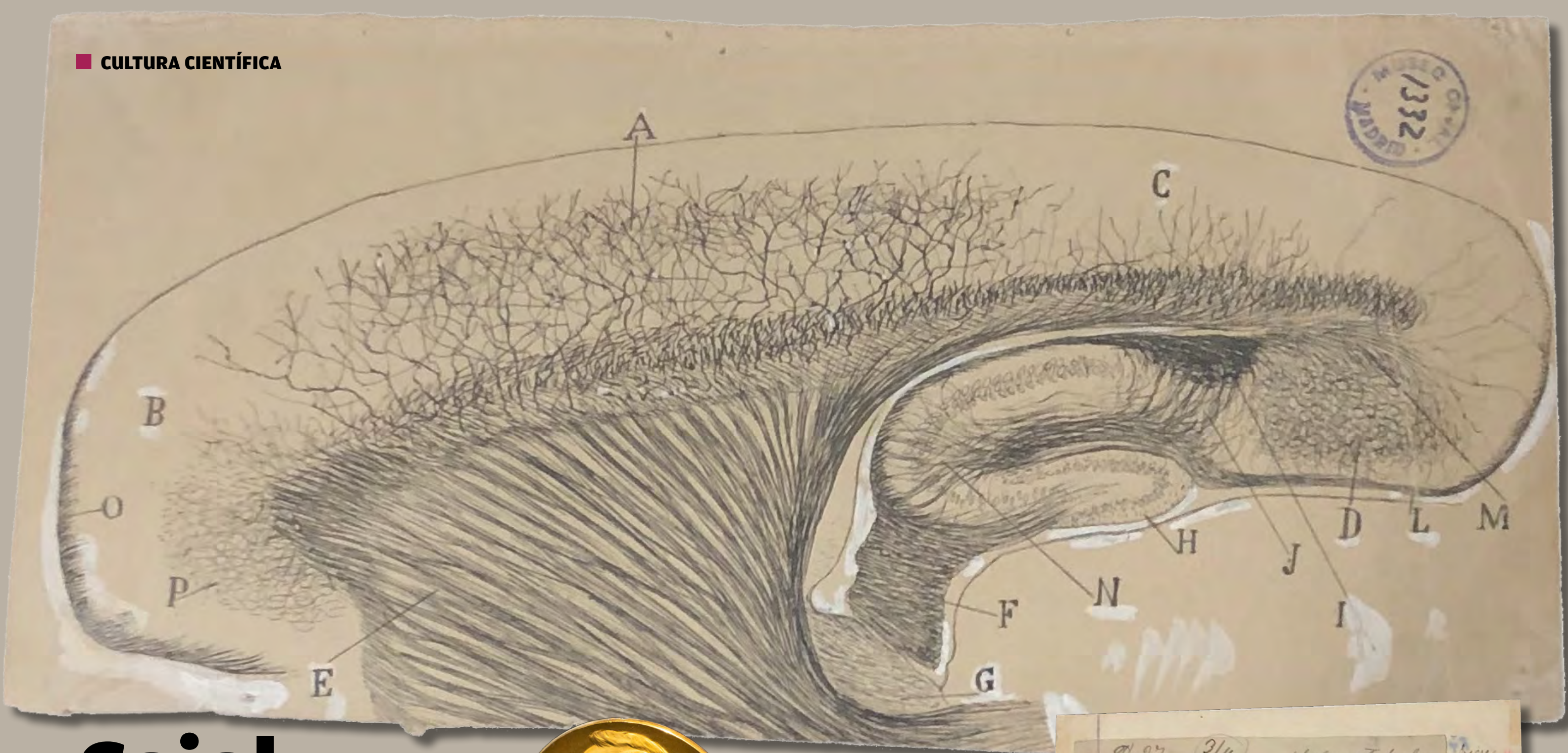
El cerebro es el órgano que centraliza la actividad del sistema nervioso, pero recibe información de muchas regiones del cuerpo humano. Desde el Instituto de Óptica (IO-CSIC), **Víctor Rodríguez** investiga una nueva versión del efecto Pulfrich, una ilusión óptica que hace que objetos que se mueven delante de la persona en una trayectoria rectilínea (por ejemplo, el movimiento de un péndulo) se perciban con una profundidad que no es real y que depende del movimiento del objeto. Esto sucede debido a diferencias entre las imágenes que llegan a cada ojo, que hace que el cerebro las procese en tiempos distintos.

“Este efecto ya se había descrito en relación a diferencias en la cantidad de luz que llega a cada ojo, pero hemos descubierto una nueva versión del efecto Pulfrich, nunca descrita antes. Sucede cuando hay diferencias de emborronamiento entre las imágenes que reciben ambos ojos. La más emborronada, a diferencia de lo que apuntaba la hipótesis, se procesa más rápido que la imagen más enfocada. Por eso lo llamamos efecto Pulfrich inverso”, dice el científico. “Este descubrimiento —añade— tiene una alta implicación en correcciones de la presbicia (o vista cansada), especialmente en la corrección de la monovisión, un tipo de corrección de la presbicia en la que un ojo se corrige para visión lejana y el otro para visión cercana, produciendo diferencias de emborronamiento y, por tanto, el efecto Pulfrich inverso”.

Comprender el desarrollo del cerebro, su funcionamiento y las patologías relacionadas requiere de un conocimiento profundo y para seguir avanzando en este campo es necesario abordarlo desde diferentes perspectivas, como hacen los jóvenes investigadores del CSIC. ●



(De arriba hacia abajo)
Los investigadores del CSIC Candela González (IC), Daniel Muñoz (IFOR), Marina Guillén (IIBM) y Víctor Rodríguez (IO). / CÉSAR HERNÁNDEZ

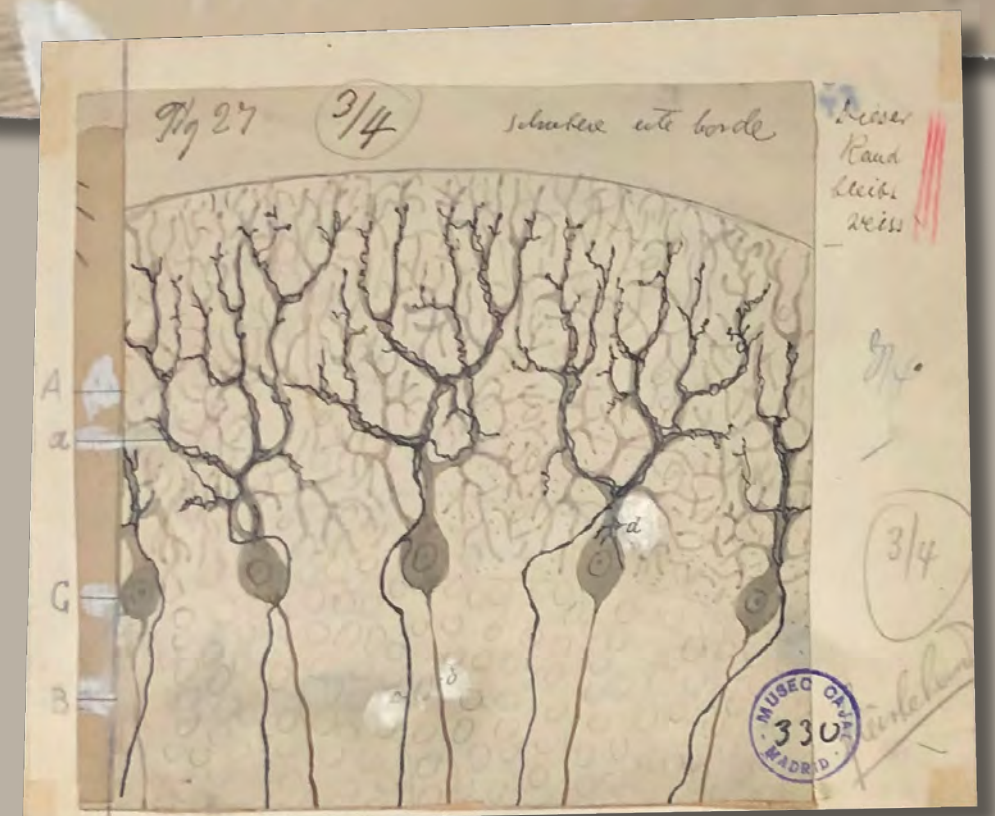


Cajal, un explorador en el bosque del alma humana

Los dibujos histológicos del Nobel de Medicina, conservados en el Instituto Cajal, aúnan valor científico y artístico para mostrar elementos básicos de la estructura y función del sistema nervioso central

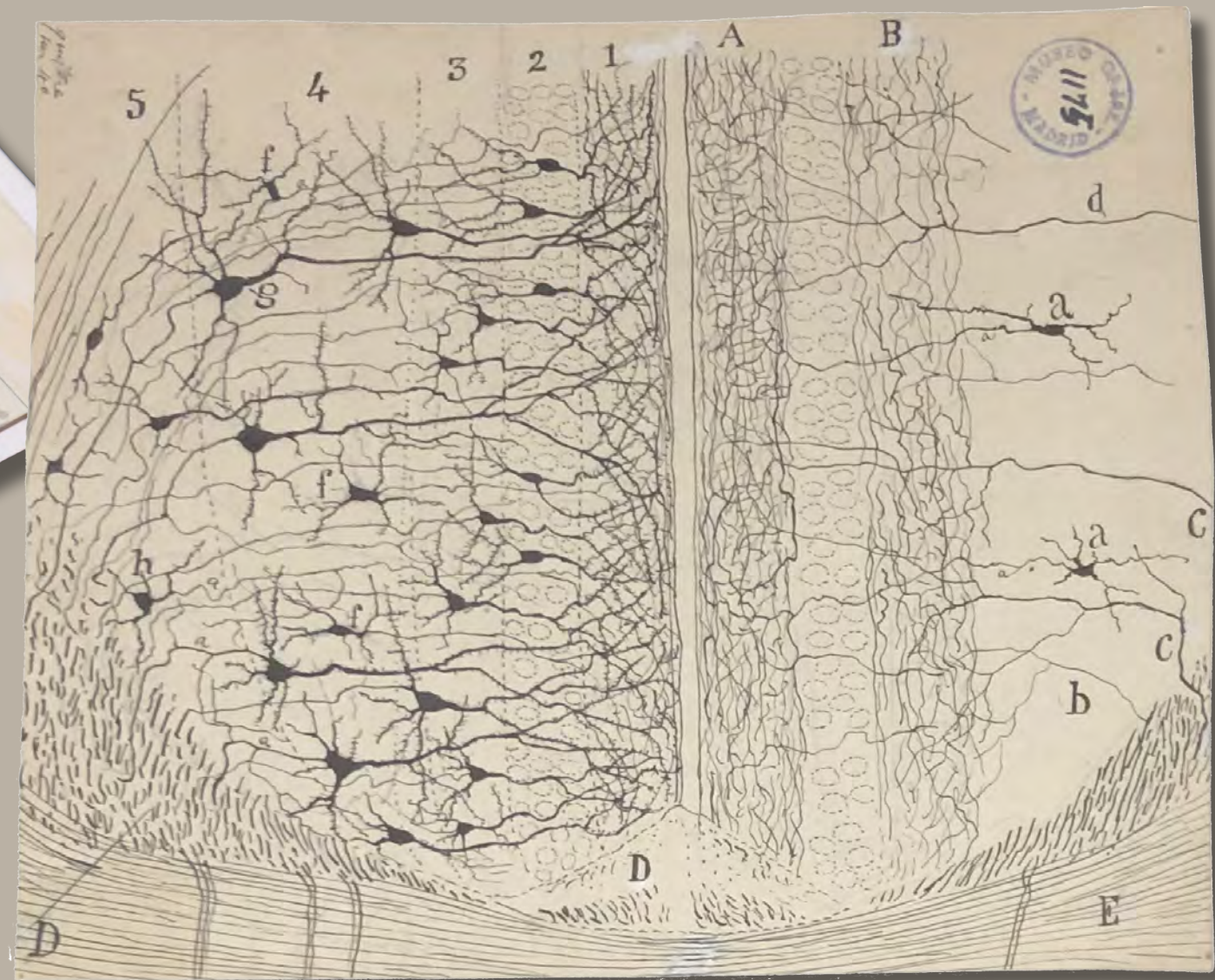


SOBRE ESTAS LÍNEAS, sección sagital del cerebro de ratón: aferencias talámicas a corteza, cápsula interna, fórnix y fibras hipocampales. A la izquierda, medalla original (expuesta en el MNCN-CSIC) del premio Nobel que obtuvo Cajal en 1906. A la derecha, sección transversal de una circunvolución cerebelosa: fibras trepadoras abrazando el árbol dendrítico de las células de Purkinje. / INSTITUTO CAJAL





A LA IZQUIERDA, astrocitos de la sustancia gris del cerebro. A la derecha, sección transversal del cerebro mostrando el cuerpo calloso y la corteza interhemisférica. En el lado izquierdo se representan células de proyección, y en el lado derecho, plexos de fibras.
/ INSTITUTO CAJAL



Cajal se adentró como un explorador pionero en el que quizá sea el bosque más complejo que existe: el del cerebro. Esta complejísima estructura biológica está compuesta por unos cien mil millones de neuronas, en la que cada neurona estaría conectada a otras 10.000 neuronas, transmitiendo señales entre ellas a través de 1.000 billones de sinapsis, o conexiones electro-químicas. Son cifras mareantes que dan idea del vertiginoso entramado de conexiones en el que reside el alma humana.

Cuando Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) realizó su proeza, a finales del siglo XIX, sin embargo, se sabía poco sobre la estructura y el funcionamiento del sistema nervioso central. Las técnicas

histológicas no permitían obtener mucha precisión, pero Cajal lo suplió con su innegable talento para el dibujo. Así, como un navegante en una *terra incognita*, Cajal tomó el microscopio y fue retratando la maravillosa foresta electro-química que encontraba a su paso a través de muestras de tejidos cerebrales.

El testimonio de ese viaje quedó recogido en alrededor de 35.000 dibujos histológicos, que aúnan la relevancia científica con el puro valor artístico. Ese tesoro de la ciencia y el arte se conoce como el Legado Cajal y parte de este se encuentra alojado en el Instituto Cajal, del CSIC, donde está siendo digitalizado para preservar su conservación y facilitar su manejo. Una pequeña muestra

de ese Legado, que incluye otros objetos, como microscopios y un diario de trabajo, se expone de forma temporal en el Museo Nacional de Ciencias Naturales, enmarcado en los eventos del Año Cajal, que en realidad es un trienio que abarca desde junio de 2022 a mayo de 2025.

“Los 12 dibujos histológicos que se exponen en el MNCN constituyen una pequeña pero valiosa selección de los cerca de 2.000 que se conservan en el Legado Cajal. Se han seleccionado para mostrar cómo un solo dibujo puede proporcionar muchísima información neuroanatómica a una persona con ciertos conocimientos en la materia”, indica el investigador **Juan Andrés de Carlos**, responsable del legado en el Instituto Cajal.

Cajal revolucionó el conocimiento sobre la forma en la que se comunican las neuronas, o células nerviosas, que son las piezas elementales del sistema nervioso central, es decir, el cerebro y la médula espinal. Su disruptiva teoría proponía que las neuronas están en contacto sin tocarse; de alguna forma –intuyó– las neuronas se comunicaban sin que sus prolongaciones se fusionaran.

El tiempo le dio la razón. En 1952, solo 18 años después de la muerte de Cajal, el microscopio electrónico confirmó que las neuronas se comunican a través de hendiduras minúsculas denominadas sinapsis. Estas consisten en transmisiones electroquímicas por las que una neurona habla con otra; desde el axón de una (una

prolongación troncal) hasta la dendrita (su raíz arborescente) de la otra. Aquella intuición visionaria de Cajal, que la ciencia demostraría décadas después, le valió el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1906, compartido con el histólogo italiano Camillo Golgi.

“Así, uno de los dibujos nos dice cómo está constituida la corteza cerebral, con dos tipos básicos de neuronas, unas que proyectan sus axones fuera de esta estructura y otras de axón corto que contribuyen a formar distintos circuitos intracorticales”, detalla De Carlos. “Asimismo, nos muestra cómo axones procedentes de núcleos profundos pueden invadir la corteza cerebral, haciendo contactos y colaborando a la formación de distintos circuitos”, añade.

Otros dibujos muestran esquemas que nos explican el funcionamiento de sistemas específicos, como el mecanismo de la respiración o la marcha de las corrientes nerviosas en las conexiones del cerebelo.

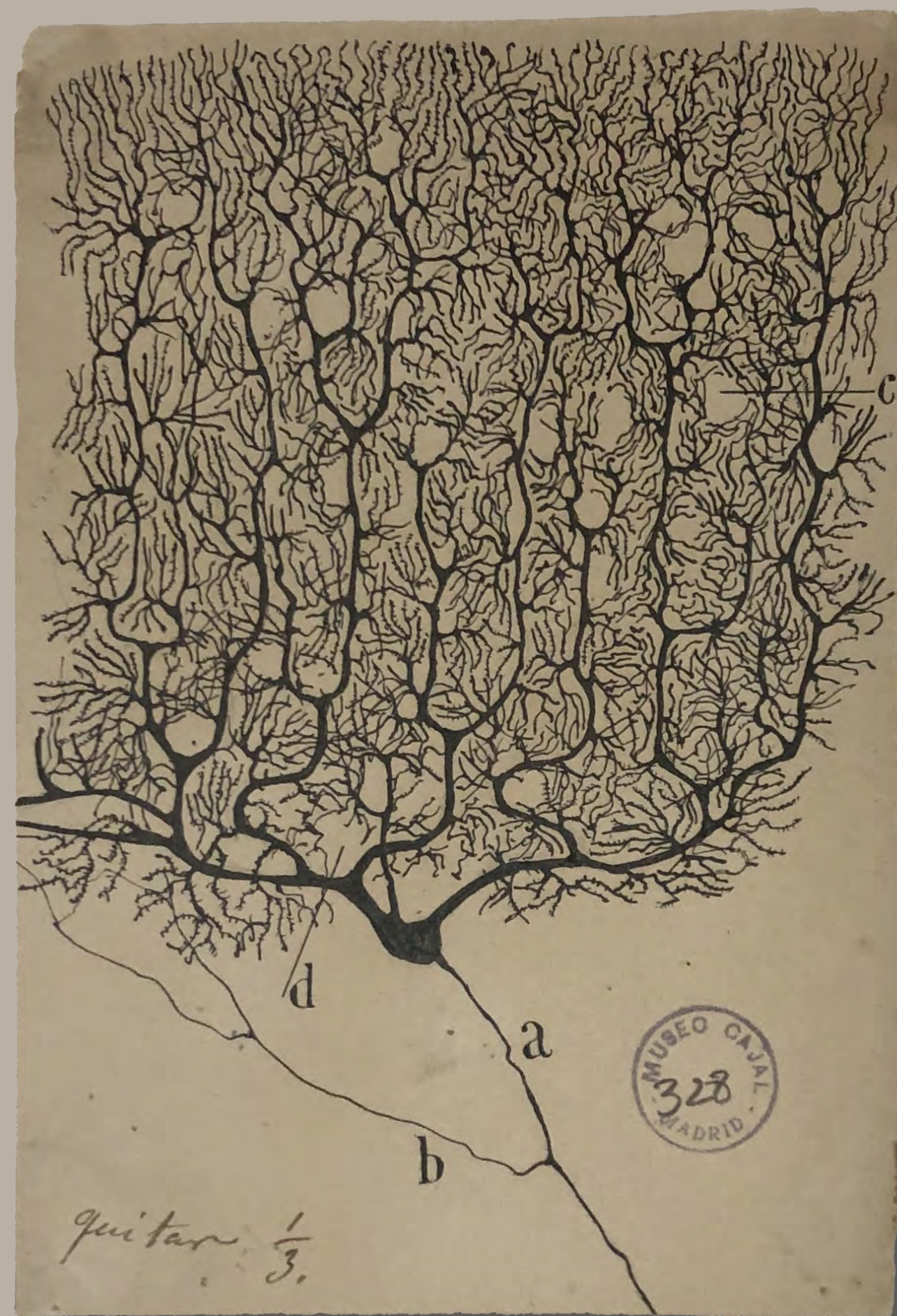
“También se abordan las enfermedades: un dibujo describe la formación de las placas degenerativas en un caso de demencia senil, o las variaciones morfológicas en el aparato de Golgi de distintas neuronas, como consecuencia de patologías degenerativas”, concluye. Son imágenes que el talento de Cajal supo observar en el ramaje neuronal del cerebro y que hoy atestiguan la genialidad de un gigante de la neurociencia que se adentró en el bosque del alma humana. ●



“El buen dibujo, como la buena preparación microscópica, son pedazos de la realidad, documentos científicos que conservan indefinidamente su valor y cuya revisión será siempre provechosa, cualesquiera que sean las interpretaciones a que hayan dado origen” *Santiago Ramón y Cajal, 1899*



SOBRE ESTAS LÍNEAS, UN DIARIO DE TRABAJO DE CAJAL, junto a uno de sus microscopios y diversas ilustraciones y utensilios que se muestran en una exposición temporal del MNCN y en una exposición permanente en el Instituto Cajal. En la página derecha, neurona de Purkinje del cerebelo humano, dibujada por Ramón y Cajal en 1899. / INSTITUTO CAJAL



Por Irene Serra Hueto

Por Seguro que has oído alguna vez que nuestro cerebro es el ordenador más potente del mundo. Ahora bien, ¿en qué piensas cuando te preguntan de qué está formado? Lo más probable es que lo primero que te venga a la cabeza sean las neuronas. No está mal, pero para que esta máquina tan singular funcione con todo su potencial necesita del trabajo de otras células igual de importantes. Entre ellas se encuentran los astrocitos, que reciben su nombre de las estrellas.

Empecemos por el principio. El cerebro funciona gracias a que las neuronas transmiten información a través de corrientes eléctricas. Los puntos de conexión entre una neurona y otra se conocen como sinapsis. En ellas se liberan sustancias llamadas neurotransmisores que permiten que el impulso eléctrico continúe de una neurona a otra. En este punto de conexión, en este diálogo entre las neuronas, el astrocito juega un papel fundamental, modulando y regulando la comunicación entre ellas.

¿Qué ventajas puede tener una conversación a tres? Este sistema, más complejo que una conversación a dos, permite más variedad de mensajes y añade un elemento mediador que asegura que la información se transmite correctamente, el astrocito. La cuestión es que no tenemos un solo astrocito por cada sinapsis. En ratones, una sola de estas células es capaz de modular, mediar y participar en más de 100.000 sinapsis simultáneamente. Es como si un único astrocito estuviese presente y hablando en 100.000 grupos de WhatsApp al mismo tiempo. En humanos, un solo astrocito interviene en 2 millones de sinapsis. Es decir, que nuestros astrocitos tienen 20 veces más capacidad de procesar información... Y, además, tenemos

Astrocitos: estrellas que hablan en nuestro cerebro

Estas células con forma estelar desempeñan una función crucial en el diálogo entre neuronas, modulando y regulando la comunicación entre ellas. La investigadora Irene Serra Hueto las investiga en el Instituto Cajal

Célula astrocito de cerebro de rata teñida en cultivo. / GERRY SHAW WIKIMEDIA COMMONS



Marta Navarrete, investigadora del Instituto Cajal. / ic

millones de ellos. ¿Y si la explicación (o, al menos, parte de ella) a nuestra inteligencia residiera en el gran refinamiento que los astrocitos aportan a nuestro cerebro?

Para poder contestar esta pregunta necesitamos saber más. Precisamente, mi investigación en el Instituto Cajal (IC) del CSIC se centra en estudiar los circuitos astrocito-neurona; en concreto, los que se establecen en el núcleo Accumbens, la zona del cerebro que se activa cuando algo nos gusta. Esta zona recibe información de otras regiones del cerebro relacionadas con la memoria (hipocampo), las emociones (amígdala) y la toma de decisiones (corteza prefrontal), y es muy importante porque se ve afectada, entre otros casos, en trastornos de adicción.

Sabemos que los astrocitos son parte fundamental de la regula-

ción de este núcleo y, desde hace poco, también que el cerebro tiene distintos tipos de astrocitos, del mismo modo que tiene distintos tipos de neuronas. Sin embargo, todavía no hemos comprendido en profundidad para qué son los astrocitos diferentes entre ellos ni cómo son de diferentes. En el núcleo Accumbens, ¿tenemos astrocitos especializados regulando la información de recuerdos de aquello que nos gusta? ¿Hay otros asociados a las emociones? ¿Intervienen en los circuitos de toma de decisión?

Los astrocitos a gran escala

En el último trabajo publicado por el Laboratorio de Plasticidad Sináptica e Interacciones astrocito-neurona del IC-CSIC, dirigido por Marta Navarrete, profundizamos en estas preguntas y pre-

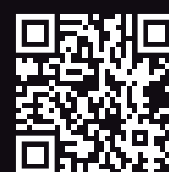
sentamos una nueva herramienta que nos ha permitido estudiar, por primera vez, la actividad de los astrocitos a gran escala y con precisión temporal. Se trata de Camparigfap, un sensor de calcio con el que hemos podido observar el núcleo Accumbens al completo y detectar qué astrocitos responden a un estímulo concreto.

El tamaño de las lentes de los microscopios es limitado y hace que no sea posible observar al mismo tiempo todos los astrocitos de una región cerebral. La particularidad de Camparigfap es que detecta, mediante la fluorescencia, el calcio que emiten los astrocitos cuando se activan. Es como hacer una foto: al enviar un *flash* de luz violeta, los astrocitos inactivos se muestran en verde y los activos en rojo. De este modo, podemos analizar cómo responden regiones amplias del cerebro a un estímulo determinado.

Utilizando esta herramienta hemos descubierto que los astrocitos del núcleo Accumbens forman redes funcionales que responden de diferente forma según la procedencia de los estímulos —memoria, emociones o decisiones—. Los resultados indican que los astrocitos son capaces de distinguir de dónde viene la información y, también, que integran las diferentes señales en un procesamiento paralelo al de las neuronas. Todo apunta a que los astrocitos están mucho más especializados en los circuitos cerebrales de lo que pensábamos.

Comprender en detalle cómo interaccionan con las neuronas y cómo regulan la información que llega de las diferentes zonas del cerebro nos acercaría mucho a encontrar soluciones eficaces para tratar la adicción. Y eso solo en el núcleo de Accumbens: llegar a entender cómo interaccionan los astrocitos en otras regiones cerebrales nos permitiría comprender mucho mejor el potencial de nuestro cerebro, que a día de hoy esconde tantos misterios como el universo. ●

Cultura Científica y Ciencia Ciudadana del CSIC



Los institutos, centros y delegaciones del organismo realizaron en 2021 un total de 11.200 actividades de divulgación de la ciencia. A las actividades presenciales asistieron más de 1.000.000 de personas

El neurocientífico Javier DeFelipe subraya que la especificidad del cerebro de cada especie dificulta que se pueda conocer el del ser humano a partir de la experimentación animal, una reflexión que recoge en su nuevo libro divulgativo, *De Laetoli a la Luna. El insólito viaje del cerebro humano*

Singularidad del cerebro humano



Javier DeFelipe
Instituto Cajal
(CSIC)

Cuál es el sustrato neural que hace que las personas sean humanas? Si el cerebro de todas las especies estuviera organizado de modo que se repitiese el mismo diseño de varios microcircuitos en cada una de las divisiones del cerebro, con variaciones no significativas entre las distintas especies, y que la única diferencia fuera el número de dichos circuitos y sus conexiones, ahora conoceríamos mucho más el cerebro humano. Sin embargo, los principios de diseño estructural (distribución espacial, número y tipos de neuronas, circuitos sinápticos locales, etc.) difieren sobremedida en las diferentes partes del sistema nervioso, así como entre especies.

En otras palabras, el problema es que hay aspectos estructurales, funcionales y cognitivos que son únicos de los seres humanos, de la misma forma que cada especie dispone de un cerebro típico de esa especie. Así pues, la cuestión sigue siendo qué tipo de información obtenida en otra especie se puede extrapolar de forma fiable al cerebro humano y cuál es la mejor estrategia para obtener los datos que faltan, teniendo en cuenta las limitaciones éticas obvias cuando se requieren métodos experimentales que no se pue-

den emplear en los seres humanos. En este sentido, no deberíamos olvidar que el ratón —el animal de experimentación más utilizado hoy en los laboratorios de investigación para estudiar el cerebro— y el género *Homo* evolucionaron a partir de un ancestro común hace unos 96 millones de años y es lógico pensar que esta gran distancia evolutiva afecte a la organización estructural y funcional del cerebro.

De hecho, durante la evolución del cerebro, muchas áreas corticales se han desarrollado de manera diferente en los primates en comparación con los roedores, incluidos patrones únicos de expresión genética y molecular; además, han aparecido circuitos neuronales que no existen en los roedores o que están muy modificados. Según estos criterios, hay regiones extensas de la corteza humana que no están en los roedores, como la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza polar frontal y el polo temporal. Estas regiones intervienen en varias funciones cognitivas superiores y se ven afectadas principalmente en algunas enfermedades psiquiátricas, neurológicas y neurodegenerativas, como la esquizofrenia, la epilepsia o la enfermedad de Alzheimer.

Se cree que usar grandes mamíferos

como animales de experimentación, tales como el macaco o el gato, nos permite obtener más información relevante para el cerebro humano que la que se obtendría con pequeños mamíferos, como la rata y el ratón. Es más, algunos científicos proponen que la investigación con primates no humanos es esencial, ya que la organización estructural y funcional del cerebro de los roedores está mucho más alejada que la de estos primates. Sin embargo, todas las especies tienen cerebros diferentes y nunca comprenderemos cómo funciona el cerebro humano estudiando, por ejemplo, el cerebro del macaco o el chimpancé, el primate con mayor parentesco con el ser humano; ¡la separación de las líneas evolutivas entre aquellos y nosotros se produjo hace tan solo seis millones de años!

Es cierto que el estudio del cerebro de primates no humanos nos ha proporcionado un conocimiento muy valioso sobre la organización funcional de ciertas regiones del cerebro donde se pueden hacer generalizaciones. Los estudios comparativos son útiles si queremos examinar algunos atributos que los seres humanos compartimos con algunas especies, como los mapas de preferencia de orientación

o las columnas de dominancia ocular de la corteza visual, que están muy desarrollados en el macaco y en el humano, pero están ausentes en otras especies, como el ratón y la rata. Los macacos, por ejemplo, pueden considerarse *más similares* a los seres humanos que los roedores en lo que se refiere a la corteza visual. Sin embargo, desde el punto de vista microanatómico y neuroquímico, el cerebro del macaco muestra muchas diferencias importantes con el nuestro, lo que probablemente refleja las diferencias cognitivas y de comportamiento obvias que existen entre los macacos y nosotros. Por consiguiente, los resultados obtenidos utilizando animales experimentales como modelos de enfermedades humanas o para estudiar la organización del cerebro normal deben considerarse con precaución a la hora de extrapolar los datos al ser humano.

En resumen, el cerebro humano presenta muchas características comunes al de otros mamíferos no humanos, pero también muestra diversas especializaciones exclusivas del ser humano y que probablemente sean cruciales para las funciones humanas. De este modo, las similitudes entre distintas especies podrían ser consideradas como los ladrillos básicos de la organización del cerebro. Por el contrario, las diferencias tal vez indican las adaptaciones evolutivas de los circuitos neuronales a las funciones particulares de cada región del cerebro en cada especie. Todavía no sabemos qué pueden significar todas estas variaciones cuando tratemos de correlacionarlas con las cualidades humanas o las de otras especies, pero no cabe duda de que estas observaciones representan un paso más que es esencial para abordar el apasionante estudio del sustrato neuronal que hace al hombre ser humano. ●

“**Todas las especies tienen cerebros diferentes y nunca comprenderemos cómo funciona el cerebro humano estudiando, por ejemplo, el cerebro del macaco o el chimpancé, el primate con mayor parentesco con el ser humano**”



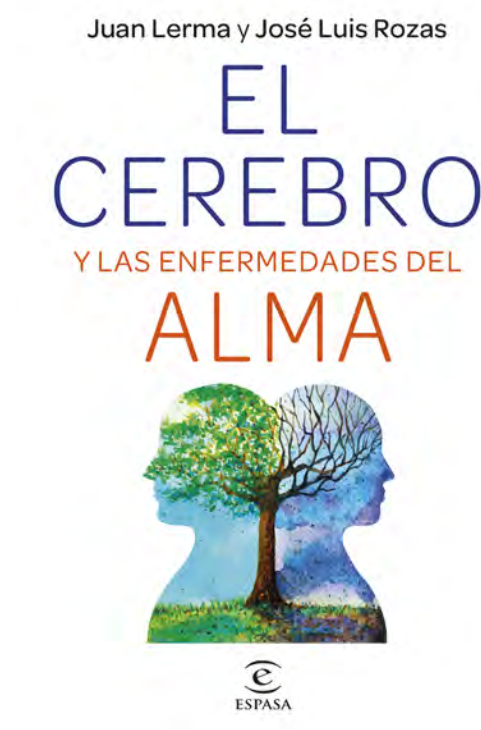
El cerebro y los males del alma

Juan Lerma y José Luis Rozas. Espasa

El cerebro es la estructura biológica más compleja que existe ("el órgano que se piensa a sí mismo"), con cerca de 100.000 millones de neuronas, que tienen millares de conexiones para cada una de ellas; dos sencillos datos que ilustran de su extrema complejidad. En este ensayo, el neurocientífico **Juan Lerma** y el biólogo **José Luis Rozas** desarmen el cerebro

para explicar sus componentes fundamentales: las neuronas (la unidad básica), la memoria y el aprendizaje, las emociones, la consciencia, y describen sus disfunciones ("las enfermedades del alma"), como la esquizofrenia, el autismo, la depresión, la ansiedad, la epilepsia y el alzhéimer. "Dejando a un lado el concepto de alma trascendente, que se sustenta solo en la fe", escriben Lerma

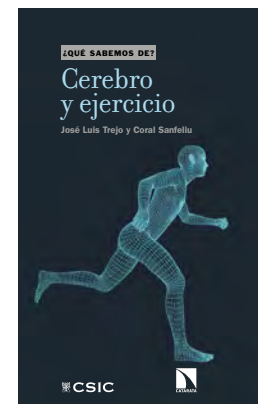
y Rozas, "existe aquello que llamamos *alma*" como nuestra esencia. ¿Y qué es esa *esencia*? Es el conjunto de las propiedades de nuestra mente que emanan del funcionamiento de la misma, un funcionamiento que tiene como fundamento las leyes de la química, la física y la biología. Nuestra alma es, por tanto, un alma biológica, material, y que se define en función de todos los procesos que lleva a cabo". Lerma y Rozas construyen un viaje a los fundamentos del sustrato biológico del alma y muestran lo que la ciencia ha logrado conocer sin olvidar advertir del largo camino por recorrer.



¿Cómo se comunican las neuronas?

Juan Lerma.
CSIC-Catarata

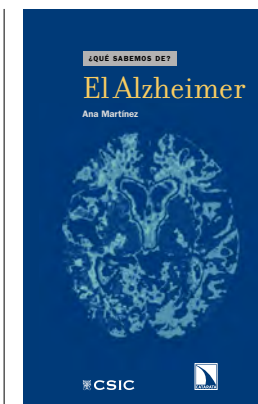
El cerebro es una máquina perfecta, cincelada y refinada a lo largo de millones de años de evolución biológica", escribe **Juan Lerma**, neurocientífico del CSIC, en este ensayo. A veces, advierte, esta máquina se estropea y es necesario buscar soluciones. Lerma estudia las bases moleculares de la comunicación neuronal y en este libro expone las características de este sistema prodigioso. "Se ha calculado que los cien mil millones [de neuronas] que conforman el cerebro humano forman en torno a 100 billones de conexiones sinápticas. No es de extrañar, entonces, que ciertos desarreglos de la comunicación entre las neuronas, aun pequeños, provoquen el funcionamiento incorrecto de uno o más sistemas, que eventualmente conlleva el fracaso en la función del cerebro", indica. Lerma viaja por la química de la comunicación cerebral, a través de las sinapsis, los neurotransmisores y la plasticidad cerebral, y muestra cómo la alteración de la comunicación sináptica ocasiona enfermedades como la esquizofrenia, la epilepsia y el párkinson. Un viaje ameno y riguroso al sustrato biológico del alma humana.



Cerebro y ejercicio

José Luis Trejo y Coral Sanfeliu.
CSIC-Catarata

El ejercicio físico produce beneficios indudables en todo el organismo, en la salud y, por supuesto, en el cerebro. Sin embargo, en la última década han pasado relativamente desapercibidos numerosos avances neurocientíficos. Los investigadores **José Luis Trejo** y **Coral Sanfeliu** explican de modo ameno y divulgativo algunos de estos logros que señalan qué tipo de ejercicio es bueno para según qué aspectos; que la intensidad del ejercicio es un factor crucial para obtener resultados concretos; cuáles son las áreas cerebrales que se ven beneficiadas por el ejercicio moderado o vigoroso, así como los últimos hallazgos sobre el efecto que tiene en la depresión, la ansiedad, la cognición, el envejecimiento y la neurodegeneración. Aunque estamos lejos de poder elaborar un plan personalizado de ejercicio útil para cada ser humano, que produzca beneficios para los diferentes sistemas fisiológicos del organismo sin incrementar el estrés, no cabe duda de que el sedentarismo es el enemigo de un cerebro sano.



El alzhéimer

Ana Martínez.
CSIC-Catarata

En 2021, 55 millones de personas sufrían demencia en todo el mundo. Entre ellas, una de las más frecuentes es el alzhéimer. "Es un proceso neurodegenerativo del sistema nervioso central caracterizado por una muerte neuronal progresiva en ciertas zonas del cerebro", señala en este ensayo **Ana Martínez**, investigadora del CSIC y experta en la búsqueda de terapias innovadoras contra las enfermedades neurodegenerativas. El alzhéimer, uno de los grandes problemas sanitarios en los países desarrollados, no cuenta con métodos de diagnóstico y tratamiento fiables. Martínez comenta aquí varias teorías sobre su origen: por ejemplo, la presencia exacerbada de la proteína tau en el cerebro podría estar involucrada en la destrucción de neuronas y también se ha encontrado una relación con el virus del herpes labial. Martínez enumera, además, los posibles métodos de prevención y tratamiento y, sobre todo, marca los objetivos de la neurociencia para llegar a entenderlo y curarlo.



Paladear con el cerebro

Francisco Javier Cudeiro Mazaira.
CSIC-Catarata

¿Qué sucede cuando disfrutamos de la comida? El neurofisiólogo **Francisco Javier Cudeiro Mazaira** explica los complejos procesos cerebrales de la percepción sensorial en el contexto de la cocina. "Intentaré explicar que todo lo que somos se debe a la actividad de nuestro cerebro", indica Cudeiro. "Decir que olemos con la nariz sería tan inexacto como decir que oímos con las orejas. La percepción es una acción creativa y, para entenderla, hemos de adentrarnos en el interior del sistema nervioso para comprobar cómo se analiza la información de los sentidos, cómo se mezclan e interaccionan las diferentes vías de información y cómo, finalmente, surge de la actividad de nuestras neuronas, milisegundo a milisegundo, la percepción del mundo que nos rodea", explica.

La ciencia del buen envejecer

Carlos Dotti y Pablo Gonz. Shackleton Books

Con el avance de la esperanza de vida surge un nuevo reto: conseguir un envejecimiento saludable. Para ello es fundamental observar los mecanismos del envejecimiento cerebral, a los que el investigador del CSIC **Carlos Dotti**, junto a **Pablo Gonz**, dedica este ensayo. Dotti se adentra en los mecanismos biológicos que constituyen y producen los signos y síntomas del envejecimiento cerebral, y

explica las estrategias para prevenir o retrasar la pérdida de las capacidades intelectuales. También trata aspectos relacionados con este envejecimiento, como son los accidentes cerebrovasculares, las neuropatías periféricas, la enfermedad de Parkinson o el alzhéimer. Dotti, profesor de investigación en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, explica lo que la ciencia sabe hoy acerca de los mecanismos del

envejecimiento cerebral y, sobre todo, la estrecha relación bidireccional que estos tienen con la salud de todo el organismo humano. Así, muestra que la salud del ser humano, a medida que envejece, depende tanto de su patrimonio genético como de los estímulos ambientales a los que se ha expuesto a lo largo de la vida. La investigación básica trabaja para obtener el conocimiento que será aplicado para frenar la pérdida de funciones y atenuar el padecimiento que conllevan las enfermedades de la ancianidad, y lograr así mejorar la salud durante las últimas etapas de la vida.



El párkinson

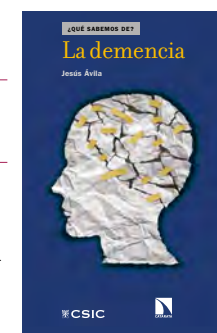
Carmen Gil y Ana Martínez. CSIC-Catarata.

El párkinson afecta al movimiento y provoca alteraciones en la memoria, el aprendizaje y la expresión de emociones. Ocurre así porque esta patología afecta directamente al sistema nervioso central. Se trata del segundo trastorno degenerativo más frecuente, solo por detrás del alzhéimer y, como este, el riesgo de padecerlo aumenta con la edad. **Carmen Gil y Ana Martínez** investigadoras del CSIC, repasan la historia de la enfermedad, la posible prevención, la búsqueda de marcadores diagnósticos y los tratamientos de los que se dispone para frenar el avance de una afección hoy incurable. "El nivel de investigación que se lleva a cabo sobre la enfermedad de Parkinson es muy alto y permite presagiar avances definitivos en los próximos años. La medicina regenerativa, sin duda, juega un papel clave en el entendimiento de la enfermedad y en el desarrollo temprano de una nueva generación de terapias y tecnologías", exponen las investigadoras.

La demencia

Jesús Ávila. CSIC-Catarata

La demencia es la pérdida de la capacidad intelectual que evita poder llevar a cabo con normalidad una vida social y profesional, que en los países desarrollados afecta al 1,3 % de la población y sobre todo a personas mayores de 65 años, duplicándose la proporción cada cinco años y aumentando de manera preocupante. El neurocientífico del CSIC **Jesús Ávila** aborda en este ensayo el estudio de la demencia, que, junto con el cáncer y los problemas cardiovasculares, es una de las grandes preocupaciones sanitarias y la que mayor gasto produce, puesto que requiere cuidados constantes. Algunos tipos de demencia, como la neurosífilis, han podido controlarse; otros, como la esquizofrenia, pueden tratarse, y se espera que mejores hábitos de vida rebajen la incidencia de la demencia. Sin embargo, para prevenir la demencia senil, como el alzhéimer, todavía no existen soluciones.



Cajal. Un grito por la ciencia

José Ramón Alonso y Juan Andrés de Carlos. Next Door

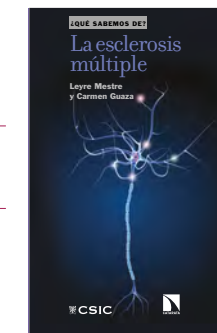
El Año Cajal (2022-2023) celebra el legado del que quizá sea el científico español más grande de la historia: Santiago Ramón y Cajal. Cajal demostró que cada célula nerviosa es independiente y que las sinapsis nerviosas transmiten impulsos nerviosos de una célula a otra. El padre de la neurociencia recibió el premio Nobel de Medicina en 1906, junto a Camillo Golgi. Su descubrimiento sobre la morfología, composición y funcionamiento del cerebro sentó las bases de la neurociencia moderna. Para rendir homenaje a su legado, los investigadores **Juan Andrés de Carlos y José Ramón Alonso** elaboran una biografía del genial neurocientífico, documentada con fotografías e imágenes de sus revolucionarios dibujos histológicos. Recorre sus humildes orígenes en un pequeño pueblo navarro, sigue con sus inicios como investigador; y se adentra en 1906, el año de la obtención del Nobel que consagró su trabajo. Un tributo a la obra del gran pionero de la neurociencia moderna.



La esclerosis múltiple

Leyre Mestre y Carmen Guaza. CSIC-Catarata

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica, inflamatoria y neurodegenerativa del sistema nervioso central, con un marcado componente autoinmune (las células del propio sistema inmunitario atacan a las células del propio organismo), que se produce por la destrucción de la mielina que rodea los axones (una parte de las neuronas), por lo que la transmisión de la información nerviosa queda comprometida. Afecta a 2,5 millones de personas en el mundo y supone la principal causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes entre 20 y 40 años. Las neurocientíficas del CSIC **Leyre Mestre y Carmen Guaza** abordan el origen y evolución de esta enfermedad, conocida como *la de las mil caras*, y repasan sus mecanismos y nuevas aproximaciones terapéuticas, así como su relación con el sistema inmunitario y la microbiota intestinal.



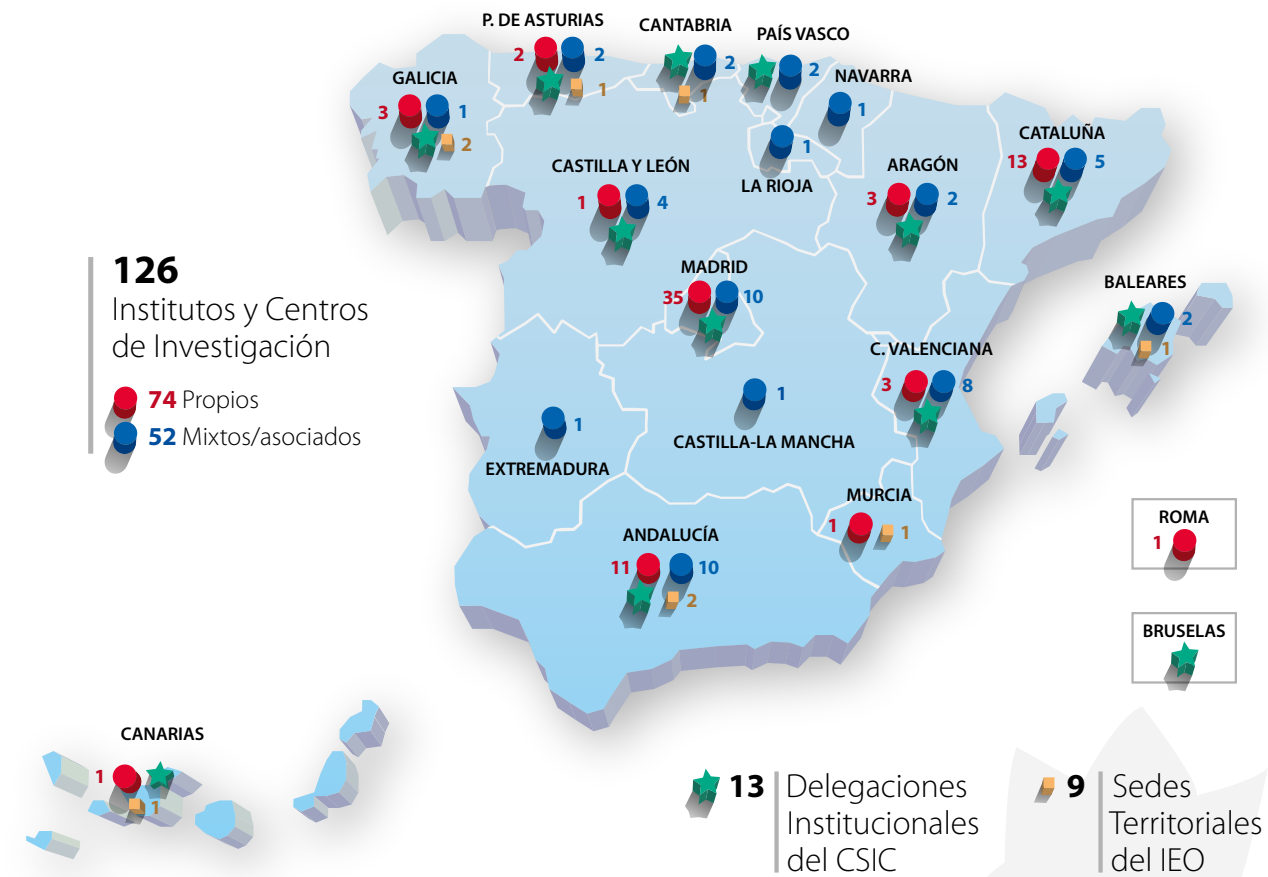
El olfato

Laura López-Mascaraque y José Ramón Alonso. CSIC-Catarata

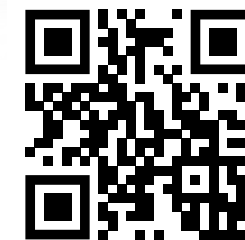
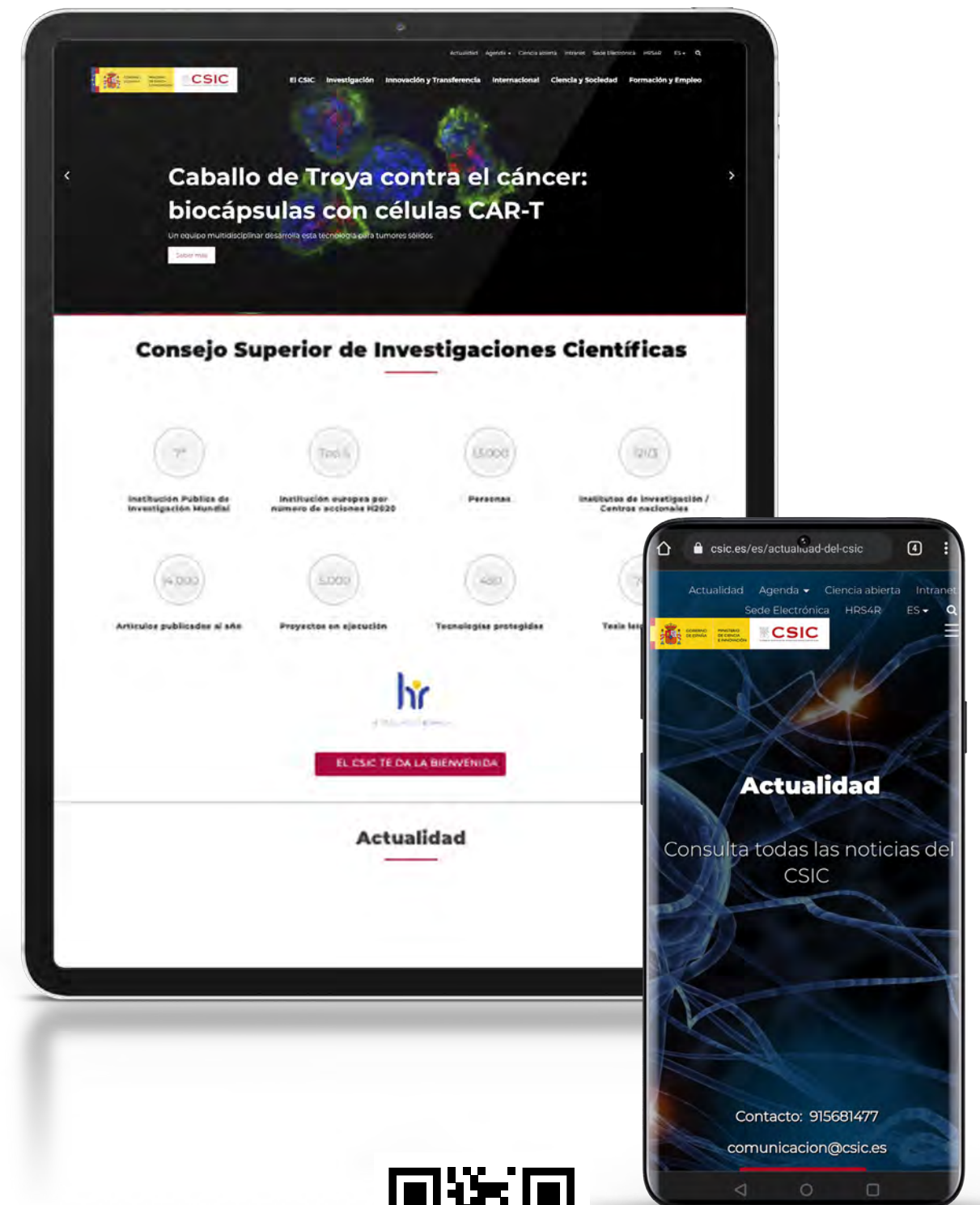
De los cinco sentidos, el olfato es el más desconocido; pero también el primero, el más directo, el que más recuerdos evoca y el que más perdura en nuestra memoria. Está controlado por neuronas expuestas al exterior con un sistema de receptores proteicos donde se representa una parte sustancial del genoma humano. Este sentido tan ignorado, capaz de atraer a una polilla desde enormes distancias, es el que nos proporciona el placer de un buen vino y, gracias a su temprano desarrollo evolutivo, el que creó nuestro cerebro. La científica del CSIC **Laura López-Mascaraque y José Ramón Alonso** abordan la importancia del olfato que, en realidad, es un fino sensor químico capaz de analizar productos sobre la marcha, y que puede ser una nueva herramienta diagnóstica para algunas enfermedades. Es un complejo sistema que nos mantiene informados y en contacto permanente con el entorno o, como decía Helen Keller, un "hechicero poderoso que nos transporta miles de kilómetros y hacia todos los años que hemos vivido".



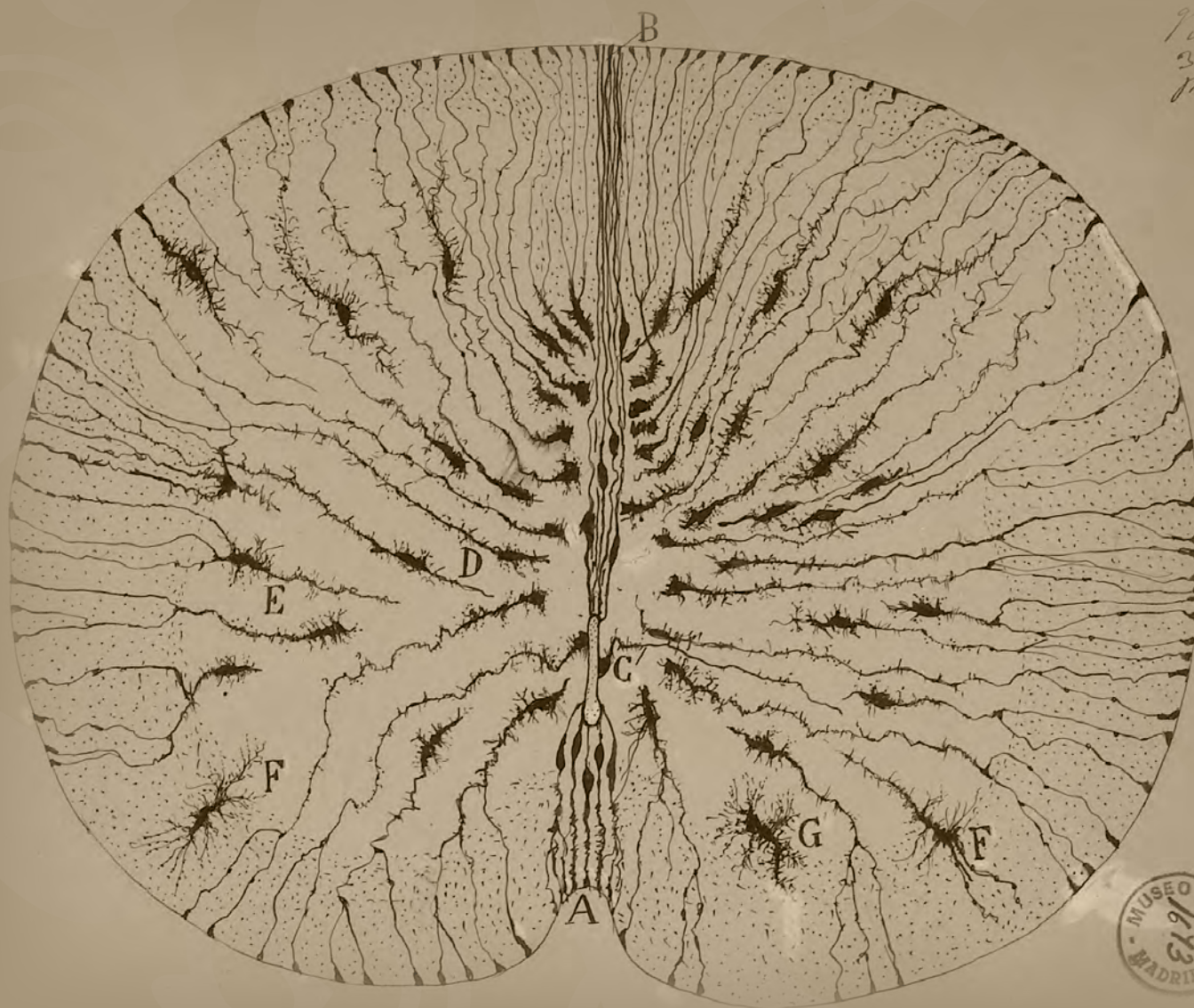
Centros CSIC en España



CSIC
INVESTIGA



www.csic.es



gruta
una
39
parte



CSIC

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN