

TRANSLATIONAL NEUROSCIENCE

Toward new therapies

Dirigido por Karoly Nikolich y Steven E. Hyman

The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 2015

Neurociencia traslacional

Del gen a la clínica

Estamos en la era del cerebro, privilegiada con una financiación generosa de la investigación en neurociencia cognitiva que está transformando la comprensión de la naturaleza humana. Cerebro y médula espinal forman el centro de control nervioso del organismo. Los trastornos del eje cerebro-nervio-músculo son comunes, de difícil diagnóstico, incapacitantes, no bien tratados y a menudo una carga para el individuo y la sociedad. La neurociencia traslacional se ocupa de trastornos graves del cerebro, nervios y músculos. A ella concierne descubrir los mecanismos subyacentes, y opera desde distintos niveles de análisis: molecular, celular, sináptico, reticular, cognitivo y regulador.

Entre otros modelos explicativos, el cerebro puede considerarse una red, un sistema interconexo, en el que los nodos, o unidades, representan regiones especializadas, y los enlaces, o conexiones, simbolizan vías de comunicación. Merced a esa representación abstracta del cerebro como un grafo, hemos ido conociendo, en el transcurso de los últimos años, redes cerebrales funcionales y descifrando sus propiedades topológicas de una forma objetiva. El análisis de grafos ocupa ahora un puesto central en neurociencia traslacional; permite cuantificar las disfunciones cerebrales en términos de reconfiguraciones aberrantes de redes.

Los trastornos cerebrales constituyen un problema de salud pública de primer orden en todo el mundo. Ciertos estudios de la Organización Mundial de la Salud y varias entidades paneuropeas han llegado a la conclusión de que las enfermedades cerebrales constituyen el principal problema de salud en Europa y los países desarrollados. Se les supone responsables del 35 por ciento de la carga total sanitaria. En 2004 había 127 millones de europeos con un trastorno cerebral, con un coste total de 385.000 millones de euros. El 62 por ciento de ese coste correspondía a gastos por enfermedades psiquiátricas y el 38 por ciento restante a enfermedades neurológicas, demencia incluida. En 2010 se realizó un estudio de actualización sobre los costes de los trastornos cerebrales en 30 países europeos y una población de unos 500 millones de ha-

bitantes. En ese nuevo estudio se sumaron la anorexia y bulimia nerviosa, el déficit de atención, retraso mental y trastornos de variada índole (hipercinéticos, de conducta, de personalidad, del sueño y trastorno neuromuscular). Se llegó a la conclusión de que un tercio de los ciudadanos europeos —179 millones de personas— sufría al menos un trastorno cerebral. El coste sanitario se elevó a 790.000 millones de euros por año, de los cuales, en promedio, la atención sanitaria directa representa el 37 por ciento, los costes directos no médicos el 23 por ciento y los costes indirectos el 40 por ciento.

La neurociencia traslacional se enfrenta a retos importantes. Las terapias disponibles, hartamente limitadas, se encuentran ancladas en el tiempo, sin avances significativos. Desanimado, el sector farmacéutico ha suspendido las inversiones. Paradójicamente, ese fenómeno ha coincidido con el advenimiento del horizonte esperanzador que dibujan las nuevas técnicas en genómica, biología de células madre y neurociencia. Y así, tras decenios de estancamiento marcados por numerosos fracasos en los ensayos clínicos, muy largos y costosos, estamos trocando pesimismo en optimismo. Aunque el progreso pueda parecer todavía exasperantemente parsimonioso.

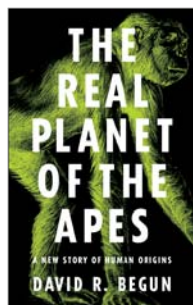
Para situarnos en la perspectiva correcta, identifiquemos los errores del pasado y los obstáculos que persisten. De entrada, la identificación y clasificación de las enfermedades plantean serias dificultades; las definiciones canónicas de las enfermedades psiquiátricas dadas en el DSM han de considerarse heurísticas o meros borradores. Además, las formas comunes de enfermedades neurológicas del desarrollo y neurodegenerativas están influidas por la genética, pero su arquitectura genética resulta mucho más compleja de lo sospechado en un comienzo. No olvidemos tampoco que el cerebro humano vivo es inviolable y las técnicas de neuroimagen, cuya aplicación ha contribuido al conocimiento de las enfermedades, no producen información molecular ni patofisiológica alguna. Todavía dependemos de muestras posmórtem en muchos estudios patofisiológicos. Por fin, no podemos fiar plenamente el conocimiento los trastornos del desarrollo neuronal y los neurodegenerativos en los modelos animales, habida cuenta de la distancia evolutiva que media entre ellos y los humanos.

Las grandes enfermedades neurodegenerativas (alzhéimer, esclerosis lateral amiotrófica, párkinson o huntington) van asociadas a la acumulación y agregación de proteínas deficientemente plegadas. En la mayoría de los casos, las proteínas con plegamiento aberrante se encuentran en el citoplasma. Sin embargo, los agregados de proteínas que contienen poliglutamina se hallan, de preferencia, en el núcleo. Desde enero de este año, sabemos que esas diferencias en la ubicación determinan la toxicidad. En el alzhéimer, las placas

amiloideas y los ovillos de neurofibrillas ofrecen claves importantes. En la esquizofrenia, el autismo y el trastorno bipolar, enfermedades neuropsiquiátricas, que carecen de una neuropatología analizable y específicamente perfilada en sus síntomas, la genética ayuda a identificar los procesos críticos de su patofisiología.

El descubrimiento de loci significativos asociados con la enfermedad, así como variantes raras que influyen en la patogénesis, no hubiera sido posible sin una revolución técnica resultante del Proyecto Genoma Humano.

—Luis Alonso



THE REAL PLANET OF THE APES

A new story of human origins

David R. Begun

Princeton University Press,
Princeton, 2015

De dónde venimos

Una reinterpretación de la evolución de los primates

Nada más fascinante que las cuestiones sobre dónde, cómo y cuándo evolucionó nuestra especie. Por eso, el campo de la evolución humana es todo menos un mar de tranquilidad. Sin solución de continuidad asistimos al replanteamiento del árbol filogenético con la introducción o reinterpretación de nuevos lazos, nuevas subespecies e incluso especies. Atendamos al ejemplo más reciente. Leo Berger, paleoantropólogo de la Universidad de Witwatersrand en Johannesburgo, acaba de descubrir en la cueva Rising Star, en Sudáfrica, 1550 fósiles que representan más de 15 miembros antiguos de un tipo extraño de homínido, *Homo naledi*. (Naledi significa «estrella» en la lengua Soto.) Se trata del mayor registro de fósiles de homínidos encontrado en África. Aunque no se han fechado todavía las piezas, lo que dificulta su incardinación en el árbol filogenético de la familia humana, presentan unas características que inducen a pensar que se trata de una nueva especie.

El cráneo de *Homo naledi* era globular, como los miembros del género *Homo*, aunque pequeño y primitivo. La muñeca sugiere que se trata de una especie hábil en la talla de herramientas, pero su hombro y sus dedos reflejan un hábito trepador, como los homínidos más primitivos. No hay otra especie igual. El trabajo en equipo de 60 especialistas ha permitido la reconstrucción de la especie: un homínido enjuto con largas extremidades inferiores, pies homínidos y hombros primitivos. No es más que un botón de muestra de la labor paleoantropológica. Dilatemos la perspectiva.

Desde hace más de 150 años, se viene aceptando entre los biólogos que los humanos han evolucionado a partir

de un primate. No de un primate que viva en la actualidad, como el chimpancé, nuestro pariente más cercano entre los existentes, sino de uno que medró hace millones de años. Charles Darwin y otros propusieron, avanzada la segunda mitad del siglo XIX, que el hombre era un primate bípedo. Thomas Henry Huxley detalló más y declaró que los humanos venían de un antepasado común con primates africano. En breve, para Darwin y Huxley los humanos estaban más emparentados con gorilas y chimpancés que con orangutanes.

El hombre no evolucionó a partir de los chimpancés, ni los chimpancés a partir de los humanos. Unos y otros proceden, ramificados, de un tronco común que vivió hace al menos siete millones de años. Y se separaron para seguir sus propios caminos. ¿Cómo era ese primate común? ¿De dónde procedía él? Retrocediendo más en el tiempo, ¿cuál fue el precursor común de todos los primates? ¿Qué nos puede decir sobre el hombre el estudio de los primates?

Entre hace 7 y 22 millones de años, la Tierra era el planeta de los simios, al menos en tres continentes: Europa, Asia y África. Conocemos una cincuentena de especies fósiles que poblaban las selvas del Viejo Mundo durante el Mioceno. Hubo bastantes especies más que las encontradas en el registro fósil. Si dejamos a los humanos, hoy los simios vivos están confinados a zonas de selva muy restringidas de Asia sudoriental y África central. Son pocos y se hallan en peligro, pese a su reconocida capacidad de adaptación. Unas especies son muy corpulentas, otras pequeñas, unas habitan en los árboles, otras prefieren el suelo; unas se alimentan de frutos, otras de hojas; unas son sociales, otras solitarias. Hemos pasado de unas docenas de especies, cientos en el curso de milenios, a unas pocas en la actualidad.

El hombre pertenece al orden zoológico de los primates, que se dividen en prosimios y antropoides. Los prosimios comprenden lémures, lorís, gálagos, entre otros, y tarsios. Entre los antropoides se numeran monos del Nuevo Mundo, monos del Viejo Mundo, primates y humanos. Casi todos los antropoides son de vida diurna y, en su mayoría, más corpulentos que los prosimios; poseen un cerebro mayor y se alimentan de hojas y frutos. De la visión dependen los antropoides bastante más que los prosimios; aquellos, en su mayoría, son arborícolas, pero algunos pasan mucho tiempo en el suelo, en especial los simios del Viejo Mundo, babuinos y primates africanos. Todos los primates son inteligentes, habilidosos, astutos

y se agarran con manos y pies (salvo los humanos, que han perdido esa habilidad en los pies). Resulta patente que la evolución de los primates auspicia el advenimiento de los grandes simios y de los humanos.

Los monos del Viejo Mundo, primates y humanos entran en la categoría zoológica de catarrinos; hace unos 35 millones de años, hubo una población de primates que dio origen a los catarrinos. Los monos del Nuevo Mundo se integran en otro grupo, que divergieron antes de que los monos del Viejo Mundo y los primates se separaran.

Comparados con los monos, los primates, mayores en tamaño corporal y volumen cerebral, pertenecen a otra categoría. Los primates carecen de cola. Sus brazos son mayores que sus piernas. Las hembras presentan un ciclo menstrual; en cambio, las hembras de los monos muestran un ciclo reproductor estacional (estro). Los primates forman sociedades más complejas y, en los tests de inteligencia, obtienen una puntuación superior. En ciertos experimentos, algunos han llegado a aprender una suerte de sistema de comunicación en un lenguaje rudimentario. Los científicos dividen las especies vivas de primates en dos grupos. Los primates menores, que serían los gibones y los siamangs, componen la familia de los hilobátidos. Los primates mayores, o grandes simios, comprenden los chimpancés, bonobos, gorilas, orangutanes y humanos. Representan el grupo de los homínidos.

En la naturaleza, los grandes simios, los chimpancés en particular, crean y utilizan herramientas para procu-

rase alimentos. Construyen nidos confortables y seguros para pasar la noche y refugios para salvaguardarse de las inclemencias del tiempo e idean soluciones para resolver problemas. Uno de los grandes misterios de la paleoantropología es el de por qué nosotros hemos cambiado tanto y los primates tan poco. El reconocimiento de las semejanzas entre grandes simios y humanos es notable y reciente. Formamos todos la «superfamilia» de los Hominoidea. Muchos investigadores sitúan a los grandes simios africanos (chimpancés, bonobos y gorilas) y a los humanos en una misma subfamilia, la de los homínidos. Caracterizan a los hominoideos un cerebro poderoso, una espina dorsal recta y brazos largos, hombros para el movimiento y manos para la prensión, piernas cortas y caderas vigorosas.

El gen *Pax6* desempeñó un papel importante en la evolución de la magnitud de la neocorteza en los grandes primates. Aunque nosotros poseemos un cerebro mayor y andamos erguidos sobre las extremidades inferiores, compartimos genoma, casi indistinguible, y numerosas semejanzas de estructura y conducta con ellos. Chimpancés y humanos comparten casi un 99 por ciento de su ADN. Además, todos los Hominoidea comparten la inmensa mayoría de su secuencia de ADN.

No podemos conocer el origen del hombre sin conocer la evolución de los primates. Nuestra anatomía no se entiende si no es como consecuencia directa de su evolución a partir de un primate. Desde la estructura de la

Novedades *Otros títulos sobre psicología y neurociencias*

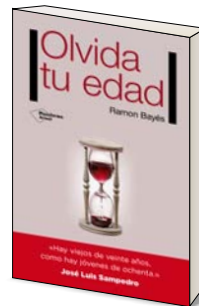


TODO ESTÁ EN TU CABEZA

Historias reales de enfermedades imaginarias

Suzanne O'Sullivan

Ariel, 2016
ISBN 9788434423091
336 págs. (19,90 €)



OLVIDA TU EDAD

Ramón Bayés

Plataforma Actual, 2016
ISBN 9788416620159
105 págs. (14 €)

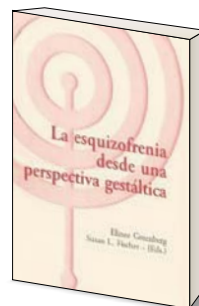


TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD

Entre la patología y la normalidad

Rafael Guerrero

Libros Cúpula, 2016
ISBN 9788448022198
304 págs. (16 €)



LA ESQUIZOFRENIA DESDE UNA PERSPECTIVA GESTÁLTICA

Elinor Greenberg y Susan L. Fischer

Kano Libros, 2016
ISBN 9788494039379
164 págs. (15 €)

dentición hasta el cerebro, pasando por unas manos habilidosas, o nuestro andar, e incluso la biología reproductiva, todo encuentra su antecedente en la anatomía de nuestro antepasado primate.

Mediante la comparación de ADN y el cómputo de la tasa de cambio (tasa de mutación de fondo) podemos calcular cuándo se separaron los primates de los monos del Viejo Mundo. La técnica de datación señalada, o reloj molecular, parte de la premisa de que las mutaciones ocurren espontáneamente en todos los genomas. Se trata de una propiedad inherente de la replicación de ADN. Se da por supuesto que ese proceso de mutación de fondo presenta un ritmo característico como el tictac del reloj. La cadencia del proceso varía de una especie a otra, pero resulta similar entre animales estrechamente emparentados, como los grandes simios. Para conocer el ritmo de mutación necesitamos averiguar la diferencia que existe entre los genomas de cada especie y el tiempo que tardó en acumularse. Ahí es donde se aúnan la paleontología y la biología molecular. Si el registro fósil nos indica que la especie A se separó de la especie B hace un millón de años, y si el ADN nos revela que existe un millón de diferencias en los genomas de cada especie, entonces el ritmo de mutación será, en promedio, de una por año. Establecido ese ritmo, puede servir para estimar la divergencia entre otros pares de organismos. A este proceso se le llama calibración.

En paleoantropología, se calibra el tiempo de divergencia de los primates a partir de la divergencia del orangután. Los antepasados del orangután moderno están bien representados en el registro fósil. Los fósiles más antiguos proceden de depósitos carboníferos de Tailandia y de depósitos arcillosos de Pakistán, ambos de una edad aproximada de 12,5 millones de años. Se estima que los orangutanes divergieron de los otros grandes simios antes de que los primeros ponginos aparecieran en el registro fósil, posiblemente hace unos 14 o 16 millones de años. Contamos con los datos moleculares que nos dicen cuánta distancia genética media entre orangutanes, por un lado, y primates africanos y humanos, por otro. Podemos, pues, estimar la tasa de mutación entre primates y humanos a partir del tiempo de la divergencia entre orangutanes y primates africanos y humanos y a partir del número de diferencias genéticas entre los dos grupos. El tiempo de divergencia es el número de diferencias dividido por la tasa calibrada.

Este tipo de análisis se ha empleado para calcular el momento en que se separaron chimpancés y humanos a partir de un antepasado común. Los cálculos suelen cifrarlo entre hace cinco y siete millones de años, aunque algunas estimaciones retraen esa división hasta hace 14 millones de años, en tanto que para otras no se alejaría mucho de hace 3,5 millones de años.

Cuando afirmamos que el orangután, un pongino, se desgajó como rama autónoma hace entre 14 y 16 millones de años, estamos diciendo que el antepasado del moder-

no orangután, el primer pongino, se desgajó del antepasado común de los primates africanos y de los humanos, hace entre 14 y 16 millones de años. Hay que andar siempre con cuidado. Los primeros miembros de un nuevo linaje resultan difíciles de detectar en el registro fósil, puesto que han cambiado mucho de sus antepasados. Aunque la mayoría de los expertos cifran en 14 o 16 millones de años la ramificación de los ponginos, no existen pruebas definitivas de esa fecha. Con otras palabras, los fósiles de ponginos identificables más antiguos poseen 12,5 millones de años; se estima que entre 1,5 y 3,5 millones de años más hay huecos sin rellenar.

De acuerdo con la biología molecular, se abriría una bifurcación de monos del Viejo Mundo y primates hace entre 31 y 38 millones de años. *Aegyptopithecus* vivió antes de esa escisión. *Aegyptopithecus* y otros catarrinos primitivos eran pequeños, de unos 6 kilos de peso, rostro largo y hocico prominente; cerebro próximo al de los prosimios actuales. El fósil más antiguo que representa a un primate es la mandíbula superior de un individuo del género *Kamoyapithecus*, en honor del legendario cazador de fósiles el keniaata Kamoya Kimeu. Data de hace unos 26 millones de años, en pleno Oligoceno. A mediados del Mioceno, hace entre 17 y 17,5 millones de años apareció en Europa un nuevo tipo de primate, *Griphopithecus*.

La tesis del autor es que el centro de origen de los antepasados de los grandes simios y de los humanos no se hallaba en África, sino en Europa, de donde se trasladaron a África. La doctrina oficial asigna a África el lugar de origen. Después de todo, en África siguen viviendo chimpancés y gorilas, nuestros parientes más cercanos. Y africanos también fueron los primeros antepasados de los humanos. (La idea de un origen africano se remonta al mismo Darwin, aunque no dejó de manifestar sus reservas y dudas.)

Apoyándose en descubrimientos del registro fósil y en sus propias investigaciones de campo en yacimientos de Europa y Asia, Begun enhebra una historia evolutiva innovadora. En su exposición, *Proconsul*, uno de los primeros miembros de la clase primate, procedía de monos de tipo lémur en los bosques de África. Luego, y en un intervalo de 10 millones de años, esos homínoides se expandieron por Europa y Asia y evolucionaron; empezaron a trepar por los árboles y colgarse de ellos, retrasaron la madurez y aumentaron el tamaño del cerebro, estableciendo las bases para el advenimiento del hombre. Uno de los primates fósiles de Europa es *Dryopithecus*, que los científicos consideraban lejos del grupo central de los grandes simios, una suerte de rama lateral. Para Begun, por el contrario, ese género se inscribía entre los grandes simios.

A medida que el clima de Europa se iba deteriorando, hace unos diez millones de años, los primates fueron desapareciendo o emigraron hacia el sur, volviendo a invadir el continente africano y dando origen a los linajes del gorila, chimpancés y, en última instancia, al hombre.

—Luis Alonso