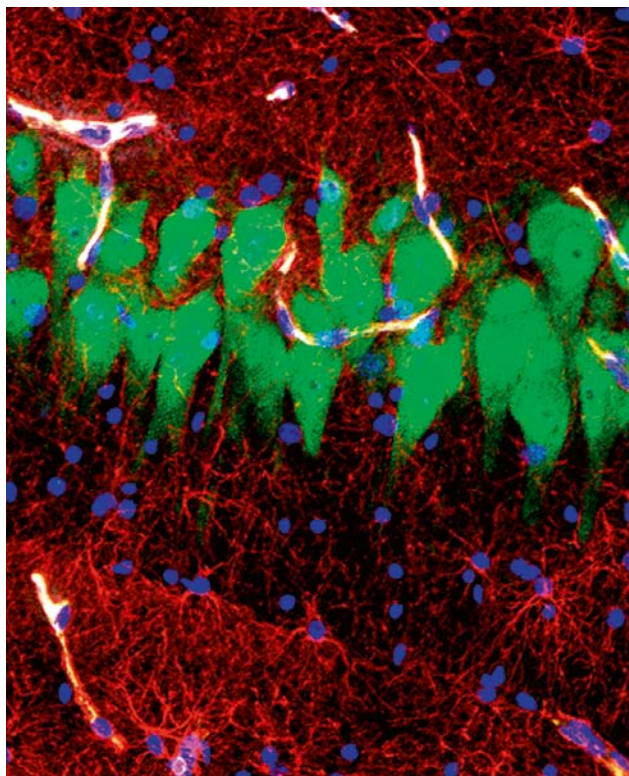
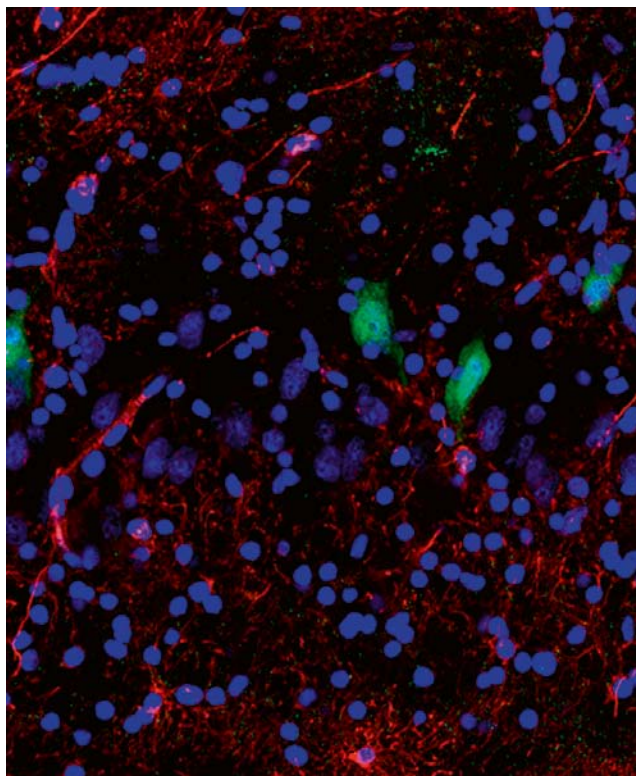


NEUROCIENCIA

## Recuperación cerebral tras la muerte

Un sistema de perfusión ha restablecido las funciones celulares del cerebro de cerdos que llevaban muertos varias horas

SIMON MAKIN



POCAS HORAS DESPUÉS DE LA MUERTE la mayoría de las células del cerebro se han degradado en los cerdos (izquierda; en verde, las neuronas y en rojo, los astrocitos). Una nueva técnica ha conseguido que sigan funcionando (derecha).

Una de las dos definiciones jurídicas de muerte es la abolición irreversible de todas las funciones cerebrales, lo que comúnmente se denomina «muerte cerebral» o «muerte encefálica». (La otra es el cese de la función cardiorrespiratoria.) Hasta ahora se creía que, inmediatamente después de la muerte, las células del cerebro se degradaban de forma rápida e irreversible. Pero un sorprendente estudio publicado el pasado abril en *Nature* indica que sería posible preservar o restablecer gran parte de la funcionalidad incluso horas después del fallecimiento. Un equipo científico dirigido desde la Escuela de Medicina de Yale ha logrado reactivar algunas funciones del cerebro entero de

cerdos que habían sido sacrificados cuatro horas antes, y las ha mantenido durante seis horas más.

El equipo emprendió este trabajo tras constatar que era posible recoger células del cerebro después de la muerte y mantenerlas en cultivo para estudiarlas, según explicó el neurocientífico Nenad Sestan, director del proyecto. «Si era posible hacerlo en una placa de Petri, nos preguntamos si también lo sería en un cerebro intacto.» El sistema que idearon, llamado BrainEx, consta de tres elementos: un circuito de perfusión informatizado, con bombas, filtros y depósitos; un sucedáneo de sangre que no contiene células pero que puede transportar oxígeno, junto con

varios compuestos citoprotectores; y una técnica quirúrgica para aislar el órgano y conectarlo al aparato.

Los investigadores compararon los cerebros conectados a BrainEx con los que perfundieron con un líquido inerte o que no conectaron a ningún dispositivo, y evaluaron el estado de todos ellos en diferentes momentos. El sistema redujo la muerte celular, conservó la integridad anatómica y restituyó las funciones circulatoria y metabólica, además de algunas funciones celulares. Incluso se observaron respuestas inflamatorias de las células inmunitarias (la neuroglía) cuando se introdujo una molécula que remeda las infecciones bacterianas. Los resultados

señalan que las células son mucho más resistentes de lo que se pensaba a la falta de riego sanguíneo, sin el cual el aporte de oxígeno cesa (isquemia). «Ninguna hipótesis nos permitía imaginar que conseguiríamos restaurar las células hasta ese nivel», afirmó Sestan ante la prensa. «Nos sorprendió muchísimo.»

### **Cambio de paradigma científico**

El trabajo puede representar una importante contribución a los métodos actuales para estudiar el cerebro. La investigación recibió financiación de la Iniciativa BRAIN (siglas inglesas de Investigación del Cerebro mediante Neurotécnicas Avanzadas e Innovadoras), de los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos (NIH). «Es un verdadero adelanto para la investigación neurológica, una herramienta nueva que acerca la neurociencia básica a la investigación clínica», anunció Andrea Beckel-Mitchener, directora de proyectos de la Iniciativa BRAIN, del Instituto Nacional de Salud Mental.

Por lo pronto, los resultados alteran nuestra noción de la muerte cerebral. «A los médicos y científicos nos han inculcado desde siempre que bastan un par de minutos para que no haya vuelta atrás; esto sin duda desmonta esa idea», sostiene Madeline Lancaster, de la Universidad de Cambridge, experta en organoides cerebrales («minicerebros» fabricados con células madre), que no intervino en el proyecto [véase «Cerebros creados en el laboratorio», por Jürgen A. Knoblich; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, marzo de 2017]. «Donde veo más potencial a corto plazo es en ese cambio de paradigma; espero que también promueva las investigaciones en personas que presentan muerte cerebral, para dilucidar cómo podríamos reanimarlas.» Ampliar el tiempo que debe transcurrir antes de certificar la muerte cerebral conlleva otras consecuencias: podría retardar la donación de los órganos. Uno de los beneficios a corto plazo es la oportunidad de comprender mejor la lesión isquémica. «Confiamos en esclarecer cómo reaccionan las células cerebrales a la parada circulatoria y si podemos intervenir para rescatarlas», indicó Sestan. «Así, podríamos concebir mejores tratamientos para el ictus y otros trastornos que provocan la muerte neuronal.»

Más a largo plazo, el sistema podría ser muy útil para estudiar la conectividad

cerebral, la función de los circuitos encefálicos y los procesos patológicos. Ya es posible averiguar bastante con los cortes anatomopatológicos, los organoides y los cerebros obtenidos de autopsias, pero este sistema tiene al menos dos ventajas. En primer lugar, un cerebro intacto permite estudiar los circuitos cerebrales como nunca antes. «Si en nuestros estudios hay que tener en cuenta el contexto del órgano entero, sin duda es una ventaja», comenta Lancaster. «Si supiéramos que [los circuitos cerebrales] funcionan, aunque sea hasta cierto punto, poder examinar un circuito indemne sería sumamente ventajoso.» En segundo lugar, las autopsias se limitan a momentos concretos, lo cual condiciona la comprensión de la evolución patológica. Por ejemplo, algunos expertos creen que en las enfermedades neurodegenerativas, como el alzhéimer, intervienen proteínas tóxicas que se diseminan por el cerebro. «Con esto podríamos hacer muchas más cosas, alterando el cerebro de diferentes maneras: por ejemplo, introducir un prion o una proteína amiloide  $\beta$ , y observar cómo se dispersa», explica Lancaster. «La clave es poder verlo en tiempo real, y esta sería una manera de hacerlo.»

### **Cuestiones éticas**

El equipo se movió dentro de los parámetros éticos actuales desde la concepción misma de los experimentos. Una de sus mayores dudas era si los cerebros reanimados presentarían algún tipo de consciencia. El estudio quiso evitar, expresamente, toda posibilidad de que regresase el más mínimo psiquismo, y los investigadores estaban preparados para bajar las temperaturas y administrar anestésicos a fin de suprimir dichos signos en caso de que apareciesen. Vigilaron de manera continua los registros eléctricos de la superficie de los cerebros y no apreciaron indicios de las descargas globales que cabría esperar si hubiese algo remotamente semejante a una actividad cognitiva. «Estoy seguro de que no se despertó ninguna consciencia en esos cerebros», sostiene el investigador puntero en este campo Christof Koch, del Instituto Allen de Neurociencia, en Seattle. No detectaron ninguna de las señales que asociamos con la consciencia, ni siquiera con el sueño, detalla Koch. «Únicamente una línea plana, que implica la ausencia absoluta de cualquier tipo de consciencia.»

Pero la inexistencia de actividad eléctrica quizá se debiera, en parte, a que la solución de perfusión contenía bloqueantes neuronales. Los investigadores los incluyeron porque querían mantener los cerebros en un estado de inactividad, a fin de potenciar al máximo la recuperación celular. Un cerebro activo requiere un aporte energético muchísimo mayor, y la mera activación puede dañar las neuronas (fenómeno que se conoce como «excitotoxicidad»). Tomaron muestras de tejido a fin de comprobar que seguía habiendo neuronas con funcionalidad eléctrica, para lo cual hubo que eliminar la solución al preparar las muestras para los estudios electrofisiológicos.

¿Pero qué habría pasado si no hubiesen utilizado estos bloqueantes? «No podemos afirmar nada con certeza sobre esa cuestión, porque no hicimos esos experimentos», admite Stefano Daniele, coautor principal del estudio. Si en el futuro se consiguiese despertar un mayor nivel de consciencia en los cerebros reanimados, se abriría un debate sobre lo que puede considerarse que realmente está muerto. Estos planteamientos se abordan en otro comentario que acompaña al artículo, firmado por la jurista Nita Farahany, especializada en bioética, del grupo de neuroética de la Iniciativa BRAIN, que asesoró a los investigadores desde el comienzo.

El equipo también consultó al comité de ética de la investigación con animales de la Universidad Yale, que confirmó que el estudio no estaba sujeto a las normas de protección del bienestar animal. El motivo más obvio es que los cerdos ya estaban muertos: los investigadores obtuvieron los cerebros del despiece de empresas cárnicas, de modo que no hizo falta sacrificar ningún animal para la investigación. En cualquier caso, dichas normas no rigen la cría de animales para alimentación.

En lo sucesivo, el trabajo habrá de reproducirse en otros laboratorios que tendrán que aprender a manipular el complejo artilugio. El mismo equipo de Sestan pretende determinar cuánto tiempo pueden mantenerse los cerebros con esta técnica: la fase de perfusión del experimento solamente duró seis horas porque, para entonces, los cerebros de control que no estaban conectados al sistema BrainEx se habían degradado tanto que era imposible hacer comparaciones significativas.

Si es posible reanimar un cerebro durante un período prolongado y los investigadores se centran en restablecer las funciones eléctricas in situ, estaríamos adentrándonos en un territorio desconocido para la ética. «Conviene responder algunas preguntas primero», apunta Farahany. «¿Podemos lograr la recuperación electroencefalográfica? ¿Cuáles serán los límites si es que alguna vez lo conseguimos? ¿Y qué repercusiones habrá para la investigación con animales y, en última instancia, con seres humanos?» Farahany opina que estos interrogantes nos obligan a redefinir, desde un punto de vista ético, lo que hasta ahora considerábamos tejidos muertos. «El potencial [de recuperación] es lo que suscita una clasificación moral nueva que requiere un enfoque distinto. Podríamos

actuar con la máxima precaución, que sería otorgar [a esos tejidos] una protección igual o parecida que a los animales de experimentación.» Estos ensayos probablemente se intentarían primero con roedores, eliminando las sustancias que bloquean la actividad eléctrica. Si se detectase cualquier señal, por pequeña que fuera, que indicase algún tipo de consciencia, nos internaríamos en un terreno en el que sin duda haría falta establecer nuevas pautas éticas. «Llegado ese punto, si pasamos a verlo como un animal vivo, sería adecuado reducir el riesgo de dolor o sufrimiento», asevera Farahany. «El problema es que, ahora mismo, lo vemos como tejido inerte para investigación, pero ya no tenemos tan claro que esté muerto, aunque realmente tampoco está vivo.»

**Simon Makin** es periodista científico especializado en psicología, neurociencia y salud mental.

#### PARA SABER MÁS

**Restoration of brain circulation and cellular functions hours post-mortem.** Zvonimir Vrselja et al. en *Nature*, vol. 568, págs. 336-343, abril de 2019.

**Part-revived pig brains raise slew of ethical quandaries.** Nita A. Farahany, Henry T. Greely y Charles M. Giattino en *Nature*, vol. 568, págs. 299-302, abril de 2019.

#### EN NUESTRO ARCHIVO

**Qué ocurre en nuestro encéfalo cuando morimos.** Anna Von Hopffgarten en *MyC* n.º 93, 2018.

**¿Es mensurable la consciencia?** Kristof Kock en *lyC*, enero de 2018.

#### INGENIERÍA

## Enjambres robóticos inspirados en la biología

Consiguen que un ejército de «células robóticas» sea capaz de ejecutar tareas colectivas sin tener que ejercer sobre él ningún tipo de control centralizado

METIN SITTI

**E**n los sistemas biológicos, el comportamiento colectivo a gran escala puede emerger a partir de la coordinación de pequeños componentes individuales que se mueven de manera aleatoria. Así ocurre con las células que se agrupan y migran de forma conjunta durante la curación de una herida o en la propagación de un cáncer. Inspirados por estos mecanismos biológicos, el ingeniero Shuguang Li, del Instituto de Tecnología de Massachusetts, y otros investigadores han diseñado un sistema robótico colectivo que exhibe una locomoción determinista como consecuencia del desplazamiento aleatorio de sus componentes individuales. El resultado demuestra el potencial de los métodos estocásticos para lograr comportamientos colectivos robustos.

En el sistema descrito por Li y sus colaboradores, las «células» son robots con forma de disco débilmente acoplados entre sí. No pueden moverse con independencia unos de otros ni ser manipulados individualmente. Cada disco solo puede hacer dos cosas: expandirse o contraerse (cada robot mide 15,5 centímetros de diámetro en el estado contraído y 23,5 al expandirse). En ausencia de un estímulo

externo, el sistema se desplaza al azar. Sin embargo, cuando los componentes se programan para ajustar su diámetro en respuesta a una señal ambiental variable, como la luz, surge una locomoción coordinada que hace que el conjunto avance hacia la fuente del estímulo.

Los autores han realizado experimentos con sistemas de varias decenas de robots así como simulaciones informáticas con conjuntos de hasta 100.000 unidades. Su trabajo demuestra que el sistema puede moverse y transportar objetos, avanzar hacia una fuente de luz y evitar obstáculos. Por último, esa dinámica se mantiene incluso cuando el 20 por ciento de los componentes no funciona como debería, lo que pone de relieve la robustez del comportamiento colectivo frente a fallos en los elementos individuales.

#### Alternativa prometidora

Hasta ahora, la mayoría de los estudios de este tipo habían considerado componentes basados en diseños deterministas relativamente complejos, con capacidad de moverse independientemente unos de otros y con la posibilidad de manipularlos de manera individual. Buena parte de

esos sistemas presentan una flexibilidad limitada en términos de las configuraciones permitidas y de su escalabilidad. Además, requieren cierto grado de control centralizado, lo cual restringe aún más sus capacidades y la posibilidad de variar la escala del sistema.

En este sentido, la «robótica de partículas» de Li y sus colaboradores proporciona una alternativa prometidora. Aparte de inspirarse en los sistemas biológicos, la técnica se sirve de los fenómenos típicos de la física estadística, donde el comportamiento global de un gran número de elementos estocásticos puede modelizarse y controlarse sin necesidad de detallar la trayectoria de cada partícula. Como consecuencia, este nuevo enfoque ofrece ventajas sustanciales, en especial cuando se aumenta el número de componentes o se reduce el tamaño de cada uno. Esto último será necesario en las futuras aplicaciones de estos sistemas a áreas tan diversas como la exploración, la construcción o la medicina.

Con todo, el nuevo enfoque adolece también de algunos inconvenientes. Primero, si no se genera un gradiente de la señal ambiental a lo largo del conglome-