



THE FUTURE OF BRAIN REPAIR

A realist's guide to stem cell therapy

Por Jack Price

The MIT Press, Cambridge MA., 2020

Tratamiento para el ictus

Células madre neurales

Desde a los espectaculares avances en neuroquímica, carecemos de tratamientos farmacológicos eficaces para los principales trastornos cerebrales causantes de enfermedades mentales, que, cuando no resultan incapacitantes, terminan siendo fatales. Cierto es que, por su propia complejidad estructural, funcional y de desarrollo, no es fácil la recuperación del cerebro, desprovisto como está de la capacidad de autorreparación (característica que sí poseen las células sanguíneas, por ejemplo). La ciencia ha puesto ahora su confianza en la terapia con células madre cerebrales. En el libro de cabecera, Jack Price, profesor de neurobiología del desarrollo del King's College de Londres y jefe de la División de Terapias Avanzadas del Instituto Nacional sobre Parámetros y Control Biológicos, se manifiesta convencido del potencial de las terapias con células madre para tratar el ictus, el alzhéimer y el párkinson, entre otros trastornos cerebrales.

Ha sido un camino lento. A mediados de los noventa no existía una perspectiva real de que pudieran emplearse las células madre para tratar diabetes, cardiopatías, ictus y trastornos de parejo tenor y gravedad. Aunque se habían cosechado avances importantes en la enfermedad de Parkinson. Los científicos se afanaban en lograr que las células madre fabricaran nuevo tejido cerebral; es decir, en reproducir en el cerebro lesionado los procesos que ocurren durante el desarrollo normal. Pero la maduración del cerebro se produce en un conjunto de circunstancias muy especiales que se presentan solo en el feto, cuando el encéfalo se está gestando y es menos complejo. Pero en 1996, Jeffrey Grey inyectó células madre en animales con lesiones cerebrales. Aparecieron nuevas células cerebrales y, lo que revestía mayor interés, los animales habían experimentado una mejoría. Las células madre habían propiciado la recuperación de la lesión cerebral.

Hubo que romper con un prejuicio muy arraigado, con un dogma establecido, que se remontaba a Santiago Ramón y Cajal, que sostenía que, cuando el cerebro adulto perdía neuronas, no se generaban otras nuevas.

Por consiguiente, parecían innecesarias las células madre neurales. Pero la investigación mostraba que sí surgían nuevas neuronas en cerebros adultos de mamífero y, por consiguiente, que poseían células madre neurales. La ratificación más sólida no vino, sin embargo, de los mamíferos, sino de las aves. Las primeras insinuaciones de la existencia de neuronas noveles en el cerebro adulto se avanzaron en 1965 con los trabajos de Joseph Altman y Gopal Das, del MIT. Pero la presencia quedó inequívocamente demostrada en 2001 por Michael Kaplan, de la Universidad de Tulane, quien estableció la identidad de las células sirviéndose de un microscopio electrónico que revelaba, entre otros detalles, que las células tenían sinapsis, prueba determinante de su identidad. Kaplan contó las nuevas células y calculó el número de neuronas granulares que habían incrementado su número.

Para conocer el alcance de la terapia de células madre, conviene no olvidar rudimentos de anatomía cerebral. El cerebro consta de una amplia diversidad de tipos celulares. La neurología los clasifica en dos grandes grupos: neuronas y células de la glía. Divide a las neuronas entre neuronas de proyección e interneuronas. Las neuronas de proyección ponen en conexión regiones cerebrales distintas. Pasan información entre regiones vecinas. En la corteza cerebral, las neuronas de proyección son neuronas piramidales, que extienden sus axones hacia otras regiones; unas, hacia la médula espinal, el cerebelo y otros núcleos cerebrales; a través de la línea media, otras se proyectan hacia el otro hemisferio; y otras se proyectan hacia áreas corticales de su propio hemisferio. Pero todas conducen la información desde un área particular de la corteza hacia otras regiones diana.

Las interneuronas son células nerviosas inhibitoras, confinadas en el interior de una región cerebral. Modulan y refinan la actividad neural antes de que pase de una región a otra. En la corteza cerebral, las neuronas no piramidales —neuronas inhibitoras— se presentan en muchas formas y tamaños; en cuanto inhibitoras, limitan y conforman la actividad de las neuronas piramidales y modulan la actividad cortical, y operan por completo en el interior de la corteza cerebral. Muy diversas, hay una veintena de clases de interneuronas en las estructuras corticales. Reciben denominaciones muy coloristas:

neuronas en cesto, neuronas candelabro, neuronas doble bouquet, neuronas de Martinotti, etcétera. La información sensorial —visión, audición, tacto— es procesada por neuronas piramidales en concierto con la influencia moduladora de las interneuronas.

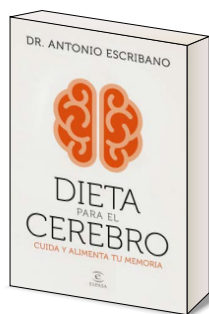
Podemos desdoblar también las células de la glía en macroglía y microglía. La macroglía comprende, a su vez, astrocitos y oligodendrocitos. Los astrocitos deben su nombre a su forma en estrella. Superan el número de neuronas en una proporción de 6 a 1. Prestan soporte a la actividad metabólica y eléctrica de las neuronas y desempeñan un papel crucial en la defensa celular. Ayudan a conformar la barrera hemoencefálica, valladar que protege al cerebro de patógenos transportados por la sangre. Nutren a las neuronas cuando estas desarrollan su actividad. Los oligodendrocitos generan mielina, el aislante protector que envuelve a los procesos neuronales y facilita la comunicación rápida y fiable entre neuronas. Por fin, forman la microglía macrófagos cerebrales, que reaccionan ante las lesiones y desempeñan una función principal en la modulación de la respuesta del cerebro.

A diferencia de la mayoría de los tejidos, que no llegan a la decena de tipos, el cerebro posee más que los que podemos calcular con fiabilidad. También el número, la precisión y la complejidad de interacciones entre células es mayor en el cerebro que en el resto de los tejidos. Cada región cerebral (la corteza, el hipocampo, el bulbo olfa-

tivo, entre otras muchas) presenta sus peculiaridades distintivas. Sin miedo a errar, podemos afirmar que toda célula piramidal de la corteza cerebral es única. Las células nerviosas tejen redes complejas, exclusivas, que, pese a su diversidad, comparten rasgos comunes. (Ello explica por qué, cuando se pierde tejido, por un ictus, por ejemplo, no se produce solo un efecto local, sino que el impacto resulta más profundo.)

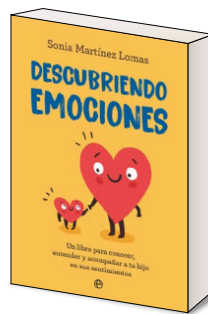
Las células del cerebro consumen un nivel elevado de glucosa y oxígeno, nutrientes que son transportados por la sangre a todo el cuerpo. Aunque el cerebro representa el 2 por ciento del peso corporal, recibe en torno al 15 por ciento del flujo sanguíneo procedente del corazón y consume el 25 por ciento del suministro de oxígeno al cuerpo. El tejido cerebral descansa sobre el metabolismo de la glucosa y la pérdida de la aportación de sangre presenta consecuencias inmediatas. En la función cerebral normal, cada neurona funciona como un condensador y puede descargar energía. Existe diferencia de potencial eléctrico entre el interior y el exterior de la célula. Los potenciales de acción viajan a través de las fibras nerviosas. Esos impulsos constituyen el sistema de transferencia de información. El mantenimiento de esas diferencias de potencial a través de la membrana requiere la presencia de bombas que impulsen continuamente la carga dentro y fuera de la célula. Esas bombas se automantienen y consumen una importante cantidad de energía.

Novedades Una selección de los editores de MENTE Y CEREBRO



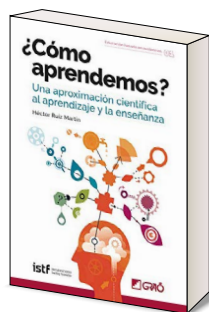
DIETA PARA EL CEREBRO Cuida y alimenta tu memoria

Antonio Escribano
Espasa, 2020
ISBN: 9788467058048
248 págs. (19,90 €)



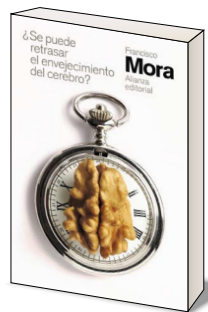
DESCUBRIENDO EMOCIONES

Sonia Martínez Lomas
Esfera, 2020
ISBN: 9788491648116
329 págs. (17,90 €)



¿CÓMO APRENDEMOS? Una aproximación científica al aprendizaje y la enseñanza

Héctor Ruiz Martín
Editorial Graó, 2020
ISBN: 9788418058059
328 págs. (24,90 €)



¿SE PUEDE RETRASAR EL ENVEJECIMIENTO? (3.ª ed.)

Francisco Mora
3.ª edición
Alianza Editorial, 2020
ISBN: 9788491819141
168 págs. (11 €)

El cerebro no puede sustituir las células muertas, a diferencia de la sangre o del endotelio intestinal. Por una razón sencilla: la sangre y el endotelio poseen células madre. Las células madre forman parte del mecanismo que algunos tejidos han desarrollado en el curso de la evolución para mantener la estabilidad. El proceso se llama homeostasis de los tejidos, que suministra las células necesarias para que los tejidos en cuestión posean las células correctas en el lugar idóneo en el momento adecuado. Las células madre lo consiguen con dos propiedades clave: son multipotenciales, es decir, pueden generar el elenco de tipos celulares que construyen un tejido particular y se autorreplican. Dicho de otro modo, pueden generar más células de su misma naturaleza.

Hay dos tipos de células madre: adultas y pluripotenciales. Merecen destacarse tres tipos de células madre adultas: neurales, hematopoyéticas y mesenquimáticas. Las células madre neurales son células multipotenciales que generan neuronas y glía. Se hallan en algunos lugares del cerebro adulto, siendo el giro dentado el más importante de los humanos. Esas células adultas pueden cultivarse en preparaciones celulares, pero la mayoría de las células madre neurales que se destinan a terapia celular se han extraído de fetos humanos abortados. Las células madre hematopoyéticas residen en la médula ósea; generan todo tipo de célula sanguínea. Las células madre mesenquimáticas se observan en la médula ósea y en otros tejidos, como el adiposo y el tejido conectivo de la

pulpa dental. Estas células mesenquimáticas generan componentes de tejido conectivo: hueso, cartílago y grasa.

El segundo tipo de célula madre son las células madre pluripotenciales. Pueden ser células madre embrionarias y células pluripotentes inducidas. Las células madre embrionarias derivan de la masa celular interna del embrión; son verdaderas células madre pluripotenciales y dan origen a todos los tipos celulares del cuerpo humano. Las células madre embrionarias pueden generar cualquier tipo celular, desde células cerebrales y retinianas hasta células hepáticas y del músculo cardíaco. Por su parte, las células madre pluripotentes inducidas pueden generarse a partir de cualquier célula adulta mediante reprogramación y usando diversos factores. Son funcionalmente equivalentes a las embrionarias y dan origen a cualquier tipo de célula.

La revolución de la medicina vendrá de la biotecnología. Hemos entrado en el futuro conducidos por dos raíles, el de la manipulación genómica y el de la reparación del cerebro. El primero nos afecta en cuanto especie; el segundo, en cuanto individuos. El reto principal en relación con el genoma estriba en mantener la integridad de nuestra constitución genética sin comprometer la herencia genética de nuestra prole y de los hijos de nuestros hijos. El reto con el segundo es reconstruir el tejido cerebral. Ambos habrán de converger.

—Luis Alonso

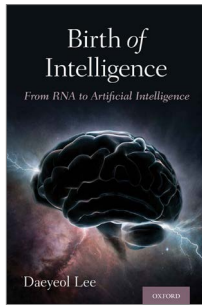


Con el número 100, la colección TEMAS cumple 25 años. Para celebrarlo, hemos preparado una edición especial que ofrece una extensa y cuidada selección de artículos publicados en la sección «Filosofía de la ciencia» de *Investigación y Ciencia*.

**Puedes adquirirlo en quioscos
y en nuestra tienda**

www.investigacionyciencia.es

Teléfono: 935 952 368 | contacto@investigacionyciencia.es



BIRTH OF INTELLIGENCE

From RNA to artificial intelligence

Por Daeyeol Lee

Oxford University Press, 2020

Humanos y robots inteligentes

Mecanismos cerebrales subyacentes

A principios del siglo xx, la investigación dejó de lado el problema del origen de la vida porque pensaba que no podría solucionar nunca un enigma tan complicado. Transcurrida media centuria, volvió a la carga con teorías novedosas y experimentos ingeniosos sobre la composición de la atmósfera original, que se fueron refinando en los decenios siguientes, hasta llegar a la hipótesis del ARN como molécula, con función enzimática, desencadenante de los procesos genuinamente vitales, que permitirían su replicación. ¿Ha ocurrido algo parecido con la inteligencia humana?

A la naturaleza de la inteligencia y su origen le han dedicado pensadores de todos los tiempos una atención singular, para pasar a ser dominio casi exclusivo de la ciencia desde hace siglo y medio, es decir, desde que la investigación empírica comenzó a preocuparse por nuestra identidad. Nos distinguimos no solo de los objetos inanimados —piedras, gotas de lluvia—, sino también de cualquier otra forma de vida, de los procariontes a los mamíferos, pasando por los invertebrados multicelulares. Del resto de los primates. En el frontispicio icónico del libro de Thomas Henry Huxley, *Evidence as to man's place in nature*, de 1863, aparece una secuencia de esqueletos de primate, que simulan una marcha a través de la página, camino del futuro: gibón, orangután, chimpancé, gorila, hombre. Refleja nuestra adscripción al mundo animal, cuya escala encabeza *Homo sapiens*, el hombre inteligente.

De la biología celular a la primatología son múltiples las disciplinas académicas que se aprestan a desentrañar semejanzas y diferencias. La diferencia genética entre humanos y chimpancés es inferior al 2 por ciento. De manera similar, la anatomía y neurofisiología de los sistemas visuales son tan parecidas en todos los primates, que es muy posible que experimenten, de igual manera, el mismo entorno visual. No es fácil encontrar propiedades únicas y exclusivas de los humanos. Todos los organismos, plantas incluidas, constan de células; todos transmiten a su prole sus características físicas a través de la replicación. Los músculos de todos los animales se contraen o relajan de acuerdo con la orden dictada por las neuronas. La estructura y función de las neuronas en todos los vertebrados son muy parecidas. Quizá lo que

nos separe de los demás seres sea justamente eso, la inquietud por conocer la singularidad de nuestra especie, del mundo y de cuanto nos rodea: la inteligencia. Entre otras definiciones, inteligencia es la capacidad de alcanzar un fin en entornos distintos. Lo que requiere estrategias de toma de decisiones.

Daeyeol Lee dirige un laboratorio en la Universidad Johns Hopkins dedicado al estudio de los mecanismos cerebrales de la toma de decisiones y aprendizaje, cuestión sobre la que ha publicado numerosos trabajos. El cerebro se muestra flexible a la hora de optar por una estrategia de conducta u otra. Escogemos la respuesta más idónea que damos a los estímulos del medio conforme vamos ajustado las estimaciones de los resultados esperados a través de la experiencia, de nuestra memoria de acontecimientos vividos en el pasado. Por eso, en el estudio de la inteligencia, se busca comprender los mecanismos que permiten decidir qué estrategia funcionará mejor, conocer la forma en que el cerebro explota las regularidades temporales del entorno y entender de qué modo están representados los diferentes tipos de información.

La toma de decisiones es el proceso en cuya virtud el individuo selecciona una acción entre varias alternativas que se espera han de producir resultados diferentes. Se evalúan acciones alternativas mediante múltiples sistemas cerebrales de aprendizaje que computa valores de acción para guiar las decisiones. Los valores de acción pueden actualizarse o ponerse al día tras la consideración de las decisiones tomadas en el pasado y sus resultados, en la predicción de resultados futuros o en ambas. Estas estrategias de refuerzo-aprendizaje se denominan, respectivamente, aprendizaje sin modelo y aprendizaje basado en el modelo. Una toma de decisiones flexible en entornos dinámicos requiere, en efecto, una valoración retrospectiva de experiencias vividas y un razonamiento prospectivo sobre las consecuencias de las acciones. Reclama, además, múltiples etapas de consolidación-aprendizaje que pudiera acometerse por circuitos neurales disociables. Los dos sistemas que controlan el comportamiento de búsqueda de recompensa son el sistema sin modelo (o hábito) y el sistema basado en modelos (dirigido a un fin). Los comportamientos buscadores de recompensa pueden describirse por dos principios computacionales diferentes que pueden venir respaldados por sustratos neuroanatómicos diferenciados.

Para su estudio sistemático, Daeyeol se basa en métodos computacionales mediante algoritmos sin modelos y algoritmos apoyados en modelos, aplicados en ratas. Se comprobó que los machos, a la manera de los humanos, utilizan el aprendizaje sin modelo y aprendizaje apoyado en un modelo cuando toman una decisión. Ahondando en los mecanismos cerebrales, se demostró que el tono de dopamina *ex vivo* en el estriado ventral y la corteza orbitofrontal guarda correlación con estrategias basadas en modelos, pero no en estrategias sin modelo. Una toma de decisiones adaptativa en entornos dinámicos requiere múltiples etapas de consolidación-aprendizaje que pudiera acometerse por circuitos neurales dissociables. Los dos sistemas que controlan el comportamiento de búsqueda de recompensa son el sistema sin modelo (o hábito) y el sistema basado en modelos (dirigido a un fin). Los comportamientos buscadores de recompensa pueden describirse por dos principios computacionales diferentes que pueden venir respaldados por sustratos neuroanatómicos diferenciados.

Para cuantificar las contribuciones del aprendizaje sin modelo y aprendizaje basado en modelos, el autor ha desarrollado la denominada tarea de decisiones de múltiples etapas o fases. Se aplicó en un comienzo para caracterizar la toma de decisiones de individuos con trastornos psiquiátricos. En drogadictos, por ejemplo, donde se han observado perturbaciones del aprendizaje basado en modelos. Se trata de pacientes con dificultades para tomar decisiones adaptativas y flexibles; pasan de una conducta de control a una conducta compulsiva. Esa transición en el comportamiento es consecuencia de las perturbaciones inducidas por las drogas en los circuitos neurales responsables del aprendizaje basado en modelos.

La inteligencia no es exclusiva del hombre. Todos los animales poseen determinadas habilidades para escoger sus actos apropiados en orden a maximizar su supervivencia y reproducción en el medio en que se desenvuelven. Sin embargo, comparado con otras formas de inteligencia existentes en la Tierra, la inteligencia humana ha producido los resultados más espectaculares. Solo el ser humano ha construido una nave espacial, la ha puesto en órbita y la ha recuperado. Por no hablar de la invención de computadores digitales. Muchas técnicas están avanzando a un ritmo acelerado. Hace medio siglo escaso se utilizó la técnica de circuitos integrados para guiar el vuelo del Apolo para su viaje a la Luna. Hoy, dos mil millones de personas se sirven de computadores de bolsillo mucho más potentes.

La inteligencia humana se ha aplicado a un amplio espectro de problemas, desde el forrajeo hasta problemas de física y matemática. De hecho, los humanos son curiosos sobre todo lo que les sale al paso, incluida su propia inteligencia. Se necesita inteligencia para resolver los problemas que se nos plantean en sociedad. Por eso conviene conocer la fuerza y la debilidad de nuestro intelecto. Debido a sus limitaciones, muchos problemas de nuestra

sociedad, de la contaminación a los accidentes de tráfico, son consecuencia de técnicas que hemos desarrollado para resolver otros problemas más básicos. Espectacular ha sido la invención y desarrollo de la inteligencia artificial. Muchos se siguen preguntando si llegará el día en que supere la inteligencia natural. Para responder a esa cuestión, Daeyeol esgrime que hay que tener un concepto claro de qué es la inteligencia humana y qué la inteligencia artificial. Para él, la inteligencia está inseparablemente entrelazada con la historia de la vida. La inteligencia biológica se originó y evolucionó para facilitar la supervivencia y la reproducción del sujeto. Hasta las formas de vida más elementales se adaptan a su entorno porque poseen habilidades resolutivas de problemas. En cambio, la inteligencia artificial ha tomado una ruta completamente diferente y ha transformado nuestro mundo.

Para hacernos una idea cabal de la naturaleza de la inteligencia, incluidos su origen y futuro, necesitamos un amplio espectro de disciplinas. La inteligencia no es algo visible ni se somete fácilmente a medición. Se trata de una entidad abstracta que solo puede inferirse de la observación de las conductas del sujeto y la interpretación de los datos en conformidad con un marco teórico predeterminado. La inteligencia se manifiesta en el comportamiento y los comportamientos son producto de las funciones cerebrales. Por consiguiente, comprender la estructura y función cerebrales resulta obligado para entender la inteligencia.

Quizás el camino más indicado para adentrarse en la inteligencia humana sea a través de una propiedad específica nuestra: el lenguaje. Durante mucho tiempo se buscó un centro cerebral responsable de este. Ahora se tiende a creer que se halla integrado en múltiples procesos neuronales. A diferencia de otras áreas de investigación en neurociencia —visión, acción motora—, que han contado con técnicas invasivas en modelos animales, en este caso no existe tal posibilidad. En el lenguaje, la relación entre la forma de una señal y su significado es, en buena medida, arbitraria. El sonido de la palabra azul, por ejemplo, no tiene relación alguna con las propiedades de la luz ni con la forma visual escrita de azul. Al propio tiempo, el lenguaje es un mecanismo poderoso del intelecto humano y de su creatividad, permitiendo una recombinación ilimitada de palabras para generar un número infinito de nuevas estructuras e ideas con viejos elementos. El lenguaje desempeña un papel central en nuestro cerebro, desde el modo en que procesamos el color hasta la forma en que emitimos juicios morales. Dirige dónde centrar la atención visual, construir y recordar acontecimientos, categorizar objetos, codificar olores y sonidos musicales, razonar sobre el tiempo, ejecutar cálculos matemáticos, tomar decisiones, experimentar y expresar emociones. No podemos entender el cerebro humano —ni la inteligencia— sin comprender las contribuciones del lenguaje.

—Luis Alonso