

VOLUMEN 5

CEREBRO, MENTE Y COMPORTAMIENTO

Coordinadores del tema

Eloísa Herrera

y José Antonio Esteban

DESAFÍOS CIENTÍFICOS DEL CSIC: RUMBO AL 2030

Desafíos coordinados por:

Jesús Marco de Lucas y M. Victoria Moreno-Arribas

VOLUMEN 5

CEREBRO, MENTE Y COMPORTAMIENTO

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia de uso y distribución Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional (CC BY 4.0).
Más información sobre esta licencia en <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Las noticias, los asertos y las opiniones contenidos en esta obra son de la exclusiva responsabilidad del autor o autores. La editorial, por su parte, solo se hace responsable del interés científico de sus publicaciones.

Catálogo de publicaciones de la Administración General del Estado:
<https://page.mpr.gob.es>

EDITORIAL CSIC:
<http://editorial.csic.es> (correo: publ@csic.es)



- © CSIC
- © de cada texto, sus autores
- © de las ilustraciones, las fuentes mencionadas

ISBN Vol. 5: 978-84-00-11012-3
ISBN O.C.: 978-84-00-11008-6
e-ISBN Vol. 5: 978-84-00-11013-0
e-ISBN O.C.: 978-84-00-11010-9
NIPO: 833-22-099-X
e-NIPO: 833-22-100-2
DL: M-15686-2022

Diseño y maquetación: gráfica futura

DESAFÍOS CIENTÍFICOS DEL CSIC: RUMBO AL 2030

VOLUMEN 5

CEREBRO, MENTE Y COMPORTAMIENTO

Coordinadores del tema

Eloísa Herrera (IN) y José Antonio Esteban (CBM)

DESAFÍOS CIENTÍFICOS DEL CSIC: RUMBO AL 2030

¿Cuáles son los principales desafíos científicos de la primera mitad del siglo XXI?
¿Podemos establecer las prioridades para el futuro? ¿Cómo debe abordarlos la comunidad científica?

Este libro presenta las reflexiones del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) sobre 14 temas estratégicos establecidos en función de su impacto científico e importancia social.

Se abordan cuestiones fundamentales como el origen de la vida, la exploración del universo, la inteligencia artificial, el desarrollo de energías limpias, seguras y eficientes o la comprensión del funcionamiento del cerebro. El documento identifica desafíos complejos en áreas como la salud y las ciencias sociales, y los temas estratégicos seleccionados abarcan tanto cuestiones básicas como posibles aplicaciones del conocimiento. En este análisis han participado cerca de 1100 investigadores de más de 100 centros del CSIC y otras instituciones (organismos públicos de investigación, universidades, etc.). Todos coinciden en la necesidad de adoptar un enfoque multidisciplinario y en fomentar la investigación colaborativa que permita poner en marcha proyectos ambiciosos centrados en temas concretos.

Estos 14 *libros blancos*, concebidos como marco de referencia para el desarrollo de la estrategia científica de la institución, permitirán conocer la investigación que se realiza actualmente en el CSIC y, al mismo tiempo, construir una visión global de lo que serán los principales desafíos científicos en la próxima década.

VOLÚMENES QUE COMPONEN LA OBRA

- 1 *Nuevos fundamentos para una sociedad global sostenible*
- 2 *Orígenes, (co)evolución, diversidad y síntesis de la vida*
- 3 *Genoma y epigenética*
- 4 *Desafíos en el ámbito de la biomedicina y la salud*
- 5 *Cerebro, mente y comportamiento*
- 6 *Producción primaria sostenible*
- 7 *Impactos del cambio global*
- 8 *Energía limpia, segura y eficiente*
- 9 *Comprensión de los elementos básicos del universo, su estructura y evolución*
- 10 *Información digital y compleja*
- 11 *Inteligencia artificial, robótica y ciencia de los datos*
- 12 *¿Nuestro futuro? Espacio, colonización y exploración*
- 13 *Desafíos de las ciencias del mar para el 2030*
- 14 *Dynamic Earth: Explorando el pasado, preparando el futuro*

Desafíos científicos del CSIC: rumbo al 2030

Desafíos coordinados por:

Jesús Marco de Lucas y M. Victoria Moreno-Arribas

Volumen 5

Cerebro, mente y comportamiento

Coordinadores del tema

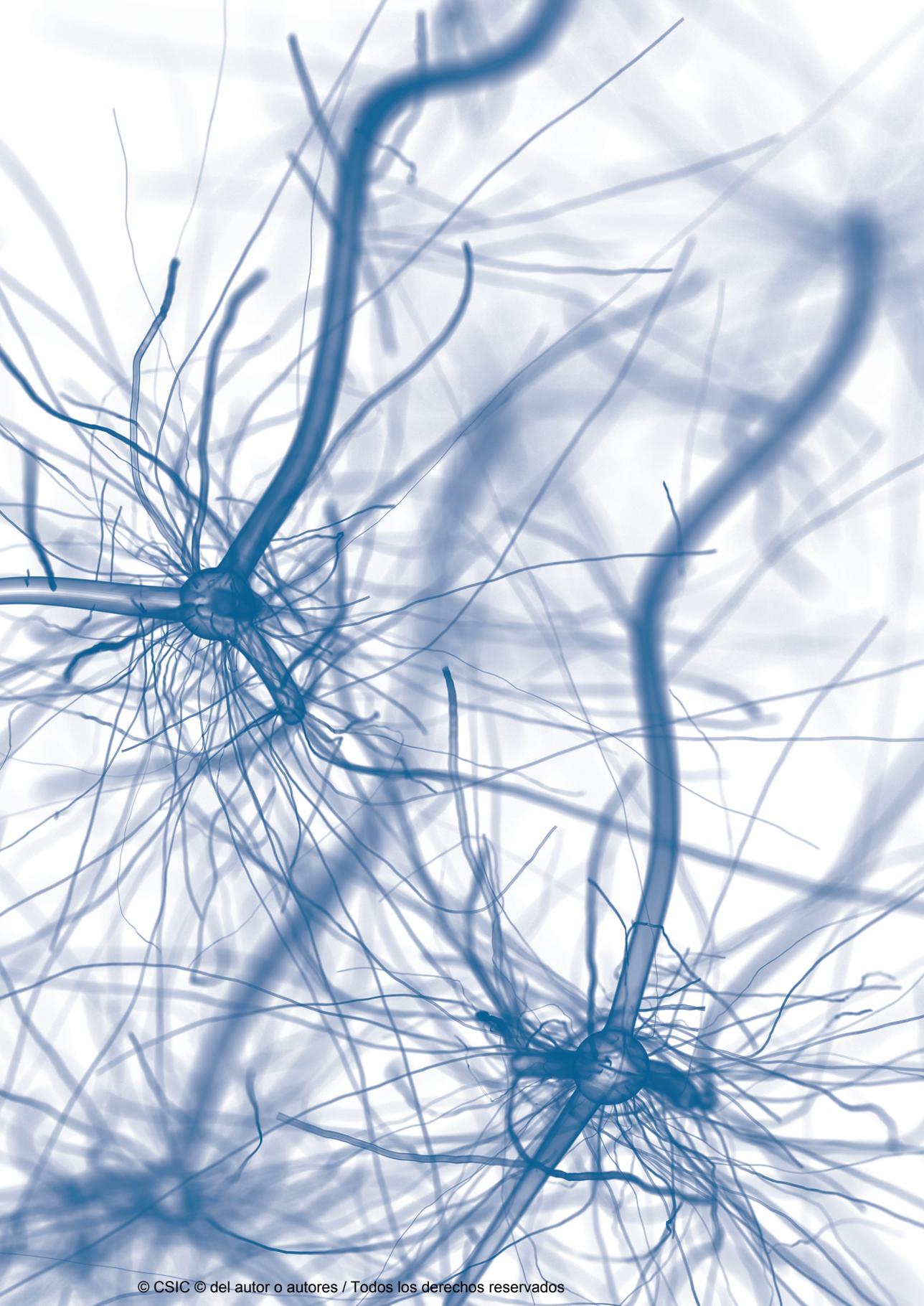
Eloísa Herrera (IN) and José Antonio Esteban (CBM)

Coordinadores de desafíos

Elisa Martí (IBMB); Juan Ramón Martínez-Morales (CABD); Liset Menéndez de la Prida (IC); Ramón Reig (IN); Santiago Canals (IN); Frederic Bartumeus (CEAB, ICREA); Esther Serrano Saiz (CBM); María Jesús Santesmases (IFS); Yolanda Sanz (IATA); José P. López-Atalaya (IN); Ana Agustí (IATA); María Dolores Ledesma (CBM); Analía Bortolozzi (IIBB, CIBERSAM); Carlos Dotti (CBM); Vicente Rodríguez (IEGD); Anna M. Planas (IIBB); Juan C. Moreno (IC)

Centros participantes

Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD, Sevilla)
Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER, Sevilla)
Centro de Automática y Robótica (CAR, Madrid)
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM, Madrid)
Centro de Ciencias Humanas y Sociales (CCHS, Madrid)
Centro de Estudios Avanzados de Blanes (CEAB, Girona)
Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB, Madrid)
Centro Nacional de Biotecnología (CNB, Madrid)
Instituto Cajal (IC, Madrid)
Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA, Valencia)
Instituto de Biología Evolutiva (IBE, Barcelona)
Instituto de Biología Molecular de Barcelona (IBMB, Barcelona)
Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV, Valencia)
Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC, Santander)
Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN, Madrid)
Instituto de Ciencias del Patrimonio (INICIPIT, Santiago de Compostela)
Instituto de Economía, Geografía y Demografía (IEGD, Madrid)
Instituto de Filosofía (IFS, Madrid)
Instituto de Física Interdisciplinar y Sistemas Complejos (IFISC, Palma de Mallorca)
Instituto de Geociencias (IGEO, Madrid)
Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL, Madrid)
Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (IIB, Madrid)
Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB, Barcelona)
Instituto de Investigaciones Marinas (IIM, Vigo)
Instituto de Microelectrónica de Barcelona (CNM, Barcelona)
Instituto de Microelectrónica de Sevilla (IMSE, Sevilla)
Instituto de Neurociencias (IN, Alicante)
Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neira (IPBLN, Granada)
Instituto de Políticas y Bienes Públicos (IPP, Madrid)
Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC, Barcelona)
Instituto de Química Médica (IQM, Madrid)
Instituto de Química Orgánica General (IQOG, Madrid)
Instituto Milá y Fontanals de Investigación en Humanidades (IMF, Barcelona)



- 10 **RESUMEN EJECUTIVO**
CEREBRO, MENTE Y COMPORTAMIENTO
Coordinadores Eloísa Herrera (IN) y José Antonio Esteban (CBM)
- 18 **DESAFÍO 1**
CÓMO SE CONSTRUYEN LOS CIRCUITOS NEURONALES
Coordinadores Elisa Martí (IBMB, CSIC) y Juan Ramón Martínez-Morales (CABD, CSIC-
Junta de Andalucía-UPO)
- 30 **DESAFÍO 2**
DE LOS GENES Y LOS CIRCUITOS AL COMPORTAMIENTO
Coordinadores Liset Menéndez de la Prida (IC, CSIC) y Ramón Reig (IN, CSIC-UMH)
- 44 **DESAFÍO 3**
COGNICIÓN, COMPORTAMIENTOS COLECTIVOS Y CONSCIENCIA
Coordinadores Santiago Canals (IN, CSIC-UMH) y Frederic Bartumeus (CEAB,CSIC, ICREA)
- 66 **DESAFÍO 4**
SEXO/GÉNERO Y NEUROCIENCIAS
Coordinadores Esther Serrano Saiz (CBM, CSIC-UAM) y María Jesús Santesmases
(IFS, CSIC)
- 84 **DESAFÍO 5**
INTERACCIÓN CUERPO-CEREBRO-MICROBIOMA
Coordinadores Yolanda Sanz (IATA, CSIC), José P. López-Atalaya (IN, CSIC-UMH) y
Ana Agustí (IATA, CSIC)
- 98 **DESAFÍO 6**
ENTENDIENDO LOS TRASTORNOS MENTALES
Coordinadores María Dolores Ledesma (CBM, CSIC-UAM) y Analía Bortolozzi
(IIBB, CIBERSAM)
- 108 **DESAFÍO 7**
ENVEJECIMIENTO Y DEGENERACIÓN DEL CEREBRO
Coordinadores Carlos Dotti (CBM, CSIC-UAM) y Vicente Rodríguez (IEGD, CSIC)
- 120 **DESAFÍO 8**
DAÑO CEREBRAL Y DE LA MÉDULA ESPINAL Y REHABILITACIÓN
Coordinadores Anna M. Planas (IIBB, CSIC) y Juan C. Moreno (IC, CSIC)

RESUMEN

Llegar a comprender cómo funciona el cerebro y cómo interacciona con el ecosistema para interpretar el mundo que nos rodea no solo facilitará el desarrollo de medios eficaces para tratar y/o curar los trastornos neurológicos y psiquiátricos, sino que transformará nuestra visión de muchas cuestiones filosóficas repercutiendo en campos como la economía o el derecho y ayudándonos a entender qué nos hace humanos y cómo se genera nuestro comportamiento social. Las Neurociencias son un campo en el que los investigadores del CSIC destacan internacionalmente y así debe seguir siendo en los próximos años. Para ello centraremos nuestras investigaciones en los ocho desafíos que describimos en este volumen.

PALABRAS CLAVE

circuitos neuronales

enfermedades neurológicas

neurodegeneración

aprendizaje y memoria

sexo y género

interacciones cerebro-cuerpo

envejecimiento

cognición

comportamiento colectivo

trastornos del estado de ánimo

CEREBRO, MENTE Y COMPORTAMIENTO

Coordinadores del tema

Eloísa Herrera (IN) y José Antonio Esteban (CBM)

RESUMEN EJECUTIVO

El cerebro es el sistema biológico más complejo que conocemos. El sustrato de nuestros pensamientos, la forma en que construimos nuestras sociedades a través del lenguaje y los impresionantes avances culturales y tecnológicos de los que disponemos actualmente se han desarrollado gracias a la actividad de nuestros cerebros. Sin duda, las próximas décadas se verán condicionadas por nuestra capacidad para integrar los diferentes niveles de complejidad que presenta el sistema nervioso y para entender cómo los circuitos neuronales producen nuestros pensamientos y comportamientos. Hoy sabemos que incluso pequeñas alteraciones de la función cerebral pueden ocasionar trastornos mentales con un impacto devastador para el individuo que constituyen una de las principales causas de discapacidad en los países desarrollados. A diferencia de otros órganos y tejidos, el sistema nervioso es notoriamente reacio a repararse después de un daño y esta incapacidad para regenerarse espontáneamente provoca que millones de personas tengan que vivir con discapacidades motoras o sensoriales. A pesar de los importantes avances logrados en los últimos años, los trastornos del sistema nervioso siguen siendo uno de los principales problemas de salud en España y en Europa por varios motivos. Desgraciadamente, aún tenemos un escaso conocimiento de la etiología de estas patologías. Además, existe una gran complejidad y variabilidad de los síntomas haciendo que no sean fáciles de diagnosticar y que las terapias existentes y la atención pública sean muy limitadas. Además, este tipo

de enfermedades suelen plantear aún un gran estigma social. En las últimas décadas, la incorporación de la genética y la biología molecular y celular al estudio del sistema nervioso ha acelerado enormemente nuestra comprensión de algunos de estas patologías pero aún estamos lejos de entender cómo se desarrolla y funciona el cerebro. Para dar un salto cualitativo en la comprensión de los mecanismos que controlan la actividad cerebral necesitamos la fusión de las Neurociencias con disciplinas no biológicas como la robótica, la electrónica o la computación que nos permitan el análisis masivo de datos. Además, necesitamos una integración total con expertos en otros ámbitos, como la alimentación o las ciencias sociales y humanidades que se encargarán de aplicar los avances en el conocimiento del cerebro para mejorar la sociedad. El CSIC cuenta con excelentes biólogos, químicos, matemáticos, físicos, ingenieros y destacados expertos en el ámbito de las humanidades y las ciencias sociales. Los investigadores de neurociencia básica tratan de comprender cómo elabora el cerebro las emociones, los pensamientos y el comportamiento, así como los mecanismos por los que estos procesos se alteran en los trastornos mentales. El objetivo de los investigadores traslacionales estriba en utilizar estos conocimientos para diseñar y evaluar métodos terapéuticos. En este contexto, los investigadores de las ciencias humanas y sociales pretenden comprender el papel de las diversas funciones cognitivas para el surgimiento de sociedades y civilizaciones dinámicas. Abordar el estudio de la actividad cerebral y los trastornos mentales desde perspectivas distintas pero complementarias, así como desde los conocimientos teórico-prácticos de la investigación, constituye una estrategia fundamental para lograr avances neurocientíficos importantes en los próximos años.

Introducción

El cerebro es el órgano que controla cada aspecto de nuestra vida, incluyendo el pensamiento racional, las emociones, los latidos del corazón, la respiración, la ingesta de líquidos y alimentos, el sueño o el deseo sexual. Por lo tanto, una alta calidad de vida y bienestar requiere que nuestro cerebro se mantenga saludable y adecuadamente operativo. Los trastornos que aparecen como consecuencia de la disfunción cerebral, tales como la depresión, la enfermedad de Alzheimer, la demencia, la esquizofrenia, la migraña, los trastornos del sueño, la enfermedad de Parkinson, los síndromes del dolor, las adicciones, etc., se han convertido en un importante problema de salud en todo el mundo cuyo coste es similar al del cáncer y las enfermedades cardíacas juntas. Los economistas de la salud estiman que los trastornos cerebrales representan actualmente el 45% del presupuesto anual para salud en

Europa. De hecho, se estima que el coste económico de las enfermedades mentales en Europa es de 800.000 millones de euros al año y los pacientes sufren una acusada pérdida de calidad de vida en el transcurso de la enfermedad, lo cual también afecta intensamente a sus familias y a su red social. Con una población cada vez más envejecida en Europa, se prevé que la prevalencia de los trastornos neurológicos y psiquiátricos más comunes aumente drásticamente en las próximas décadas y es esencial encontrar enfoques eficaces que reduzcan este enorme problema social, incluidas las repercusiones en los cuidadores y la consiguiente pérdida de productividad, empleo y carga económica. Por lo tanto, se necesitan soluciones urgentes que prevengan, diagnostiquen, palien o traten las enfermedades neurológicas.

Pero la complejidad del cerebro es ingente y por tanto entender esta sofisticada máquina biológica es una tarea titánica. El cerebro humano contiene unas ochenta mil millones de neuronas y muchas más células gliales. Cada neurona puede contactar con miles o incluso decenas de miles de otras células nerviosas. En cada segundo de nuestras vidas se forman un millón de conexiones nuevas y el patrón y la fuerza de esas conexiones cambia constantemente además de ser distinto en cada uno de nosotros. En esas conexiones cambiantes es donde se almacenan los recuerdos, los hábitos aprendidos y por tanto nuestra personalidad, que se refleja en el refuerzo de ciertos patrones de actividad cerebral y la pérdida de otros. Por lo tanto, descubrir lo que no funciona en los distintos trastornos cerebrales es extremadamente complicado y, como consecuencia, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades mentales requerirá un esfuerzo mucho mayor que para otras enfermedades. La potenciación de la investigación básica sobre el cerebro es esencial porque proporcionará los ladrillos con los que construir un modelo integral de la función y la disfunción cerebral. La mejor manera de luchar contra las enfermedades neurológicas es entender los procesos fundamentales del desarrollo y la función del sistema nervioso y utilizar estos conocimientos para revertir las consecuencias de su disfunción. Debemos intensificar el esfuerzo científico en comprender el comportamiento normal y anormal que emana del deterioro de la función cerebral y que abarca desde los mecanismos moleculares, celulares y de conectividad hasta los determinantes sociales y ambientales. Entender nuestro cerebro proporcionará una visión crítica en esta economía del conocimiento que tendrá el potencial, no solo de tratar enfermedades, sino también de innovar en las áreas de inteligencia artificial, interfaz cerebro-máquina, robótica y nuevas tecnologías. El compromiso de los organismos públicos y agencias financiadoras de la investigación básica en neurociencia en

los últimos años ha contribuido enormemente al desarrollo de rompedores avances metodológicos que ofrecen ahora una oportunidad única para aliviar la carga social de los trastornos cerebrales e innovar en las fronteras de la tecnología.

Como la institución de investigación más importante de nuestro país, el CSIC tiene la responsabilidad de contribuir significativamente al conocimiento de la biología del sistema nervioso tanto en la salud como en la enfermedad. Nuestra institución ha incorporado líneas de investigación competitivas en diferentes áreas de las neurociencias en los últimos años y hemos identificado ocho retos estrechamente interconectados, en los que el CSIC puede y debe contribuir de manera significativa porque cuenta con un importante número de excelentes especialistas.

Los primeros cinco desafíos se centran en el estudio de los mecanismos fundamentales que subyacen al desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso. Un primer reto consiste en entender cómo **surgen las redes neuronales (capítulo 1)** durante las etapas embrionarias y los primeros períodos postnatales para establecer la correcta conectividad neuronal. Debemos entender además cómo diferentes componentes del cerebro se integran a distintos niveles biológicos, desde los **genes a los circuitos, para orquestar comportamientos complejos (capítulo 2)**. La generación y análisis de organismos modelo en combinación con novedosas técnicas de obtención de imágenes del cerebro, análisis computacional a gran escala y enfoques de aprendizaje automático ayudarán a descubrir cómo el cerebro es capaz de resolver problemas complejos como pueden ser la gestión de los estados emocionales o la comprensión del lenguaje. Profundizar en estas cuestiones es un reto fundamental que nos permitirá desentrañar otras propiedades emergentes del cerebro como **la cognición, el comportamiento colectivo y la consciencia (capítulo 3)**. Es de esperar que estas investigaciones generen tecnologías innovadoras que revolucionen también áreas sociales como la ética, la filosofía o la legislación. Por ejemplo, en la búsqueda de una sociedad más igualitaria, será esencial comprender cómo la interacción entre genética y cultura establece comportamientos estereotipados como el sesgo de género. **El estudio de la neurobiología del sexo y el género (capítulo 4)** es actualmente tan pertinente como polémico y uno de los principales desafíos que se presentan en este campo es considerar la diversidad biológica intrínseca entre mujeres y hombres sin alimentar la cultura de la dicotomía de género que suele articularse en la sociedad y sus jerarquías mediante prejuicios de género.

Por otra parte la creciente evidencia de que la comunicación bidireccional entre el sistema nervioso y los órganos periféricos tiene un efecto importante en nuestro estado de ánimo, y nuestros comportamientos, así como sobre la patogenia de muchos trastornos cerebrales. Este tema se trata en el **capítulo 5, en lo referente a las interacciones cuerpo-cerebro del microbioma**. Por lo tanto, en las próximas décadas será determinante desvelar el papel del sistema inmunitario, los procesos metabólicos, el eje intestino-cerebro y el microbioma sobre la regulación de la actividad cerebral.

Los tres últimos retos están diseñados para identificar medidas que ayuden a aliviar la carga de las patologías del cerebro en una sociedad europea cada vez más envejecida. Los desafíos de este bloque deben además proporcionar soluciones **para diagnosticar y tratar los trastornos mentales, así como asesorar sobre su aceptación social (capítulo 6)**. Los investigadores del CSIC debemos abordar las causas y consecuencias biológicas y sociales de estos trastornos para encontrar terapias eficaces y será esencial encontrar formas de mantener el rendimiento cognitivo a medida que envejecemos y orientar a la sociedad en el cuidado de los pacientes afectados por **enfermedades neurodegenerativas y otras afecciones cerebrales relacionadas con la edad (capítulo 7)**. Los neurobiólogos, matemáticos, informáticos, ingenieros, expertos en robótica y nanociencias deberán cooperar y capitalizar los nuevos conocimientos generados por la investigación básica para idear métodos que mejoren la **regeneración cerebral y la recuperación funcional cuando se inflige un daño al sistema nervioso (capítulo 8)**. Las lesiones cerebrales y medulares se encuentran entre las principales causas de muerte y discapacidad crónica entre los jóvenes. Están apareciendo nuevas estrategias en medicina regenerativa tales como la utilización de nanoesferas, los liposomas o nanoestructuras mesoporosas, los tratamientos con células madre, la estimulación de estructuras cerebrales profundas mediante estrategias nanotecnológicas y sustancias químicas activables, se perfilan hoy día como esperanzadoras perspectivas de futuro para el tratamiento y el diagnóstico de las lesiones cerebrales agudas. Por último, las estrategias de rehabilitación de pacientes con lesiones del sistema nervioso central se están beneficiando espectacularmente de los avances en robótica, que representa una poderosa estrategia para el restablecimiento de ciertas discapacidades, particularmente aquellas relacionadas con las funciones motoras.

Medidas que deben implementarse

Para hacer frente a estos desafíos a gran escala y lograr grandes avances que mantengan a nuestra institución a la vanguardia de la investigación sobre el sistema nervioso tanto en Europa como en el resto del mundo, el CSIC debería adoptar una serie de medidas estratégicas que detallamos a continuación:

1. Incrementar la inversión en centros de excelencia y grupos de investigación en Neurociencias. España cuenta con una larga tradición en Neurociencias que no solo debe mantener sino reforzar si quiere mejorar la visibilidad del país y del CSIC en el panorama internacional. El CSIC tiene dos centros que han jugado un papel fundamental para el desarrollo de la investigación en Neurociencias en España: El Instituto de Neurociencias (IN), Centro de Excelencia «Severo Ochoa» desde hace 6 años, y el Instituto Cajal (IC). Además de en estos dos centros monográficos, la investigación neurocientífica en España la llevan a cabo pequeños equipos distribuidos en departamentos universitarios, hospitales o institutos de investigación biomédica. Gracias a estos centros y grupos de investigación, la neurociencia española ha adquirido una posición privilegiada a nivel nacional e internacional en las últimas décadas. El CSIC debe aprovechar esta situación y avanzar estratégicamente en la organización y promoción de centros de excelencia dedicados al estudio del cerebro que concentren masa crítica, así como las infraestructuras necesarias para asegurar una investigación de frontera en este campo. Centros de investigación como el IN, el IC, el IEGD (Instituto de Economía, Geografía y Demografía) o el CAR (Centro de Automática y Robótica) han demostrado que los institutos temáticos son una excelente forma de alimentar la ciencia competitiva y, por lo tanto, sería crucial mantener y reforzar esta estrategia. Pero también, es esencial que los equipos de investigación competitivos repartidos en centros multidisciplinares del CSIC reciban inversión y apoyo, para mantener la diversidad y el intercambio de ideas.

2. Fomentar las interacciones entre los distintos equipos y centros. La inherente complejidad del sistema nervioso requiere que su estudio se aborde desde la integración total no solo entre las distintas áreas de la biología sino también de otras disciplinas. Para lograr un progreso significativo en el entendimiento de cómo funciona el cerebro, obtener resultados revolucionarios y transformadores y maximizar nuestro impacto traslacional, es esencial que los grupos del CSIC que trabajan en diferentes aspectos de las Neurociencias vayan más allá de sus áreas de especialización y adopten iniciativas que

refuercen e intensifiquen los contactos con clínicos, ingenieros, informáticos e investigadores de las ciencias sociales. En particular, interacciones productivas con el sistema sanitario serán fundamentales para cristalizar el potencial translacional de nuestras investigaciones sobre las enfermedades mentales. Acciones que promuevan el trabajo colaborativo entre los distintos grupos y centros del CSIC aumentarán nuestra productividad y elevarán la competitividad internacional y la visibilidad de nuestra institución.

3. Implementar infraestructuras y plataformas tecnológicas a escala institucional. El reciente florecimiento de desarrollos tecnológicos que nos permiten ahora investigar cuestiones que eran inalcanzables hace solo unos años está generando una auténtica revolución de las Neurociencias. Muchos de los avances más recientes relacionados con el conocimiento de la conectividad neuronal han surgido como consecuencia de la detallada y profunda resolución celular y molecular que nos proporcionan las nuevas tecnologías. Pero la tecnología avanza muy rápidamente y las instalaciones y servicios comunes en los distintos centros del CSIC, tales como por ejemplo las plataformas de imagen o genómica, deben renovarse continuamente con equipos de última generación y contar con personal altamente especializado. De lo contrario es imposible mantener la competitividad. Para lograr la máxima eficiencia debemos evitar la proliferación y dispersión de plataformas y servicios comunes destinados a la generación de modelos animales, a la secuenciación masiva, a la identificación de drogas, al análisis de *big data* o de neuroimagen. En su lugar, los servicios comunes que ya funcionan bien en los diferentes centros del CSIC deberían ser reforzados, mejor financiados y dotados de técnicos altamente cualificados tratando además de evitar en lo posible redundancias entre los diferentes centros.

4. Formar y reclutar investigadores en la frontera de distintas disciplinas. Para comprender el funcionamiento del cerebro será esencial organizar y compartir macrodatos en repositorios de fácil accesibilidad, pero además, tendremos que educar a las generaciones más jóvenes para que aprendan a extraer beneficio de estos datos. Necesitamos investigadores que puedan navegar cómodamente entre la física, la biología y el manejo de la información. La elaboración de hipótesis novedosas que describan exhaustivamente la complejidad del desarrollo y la funcionalidad de los circuitos neuronales requiere tanto un pensamiento innovador como el conocimiento profundo del lenguaje de los grandes datos además de una extensa perspectiva biológica. Este esfuerzo va a requerir un verdadero enfoque interdisciplinar entre

neurobiólogos, físicos e investigadores biocomputacionales. El CSIC debe implementar dos acciones principales para cumplir con este exigente desafío. Por una parte, aprovechar el gran número de investigadores del CSIC que trabajan en disciplinas distantes, promoviendo un programa de becas intramurales para estudiantes de doctorado y jóvenes postdoctorados dedicado a favorecer su formación de forma transversal. Y por otra, impulsar la contratación de investigadores con perfiles altamente interdisciplinares que sirvan de puente entre la neurociencia básica y la clínica o que llenen el vacío existente actualmente entre la neurobiología, la informática, la robótica y las ciencias sociales. La política de reclutamiento del CSIC debe realizar un gran esfuerzo para atraer a este tipo de profesionales excepcionales. Esto requerirá enfoques de reclutamiento novedosos y más dinámicos que atraigan el talento en este entorno acelerado, global y de nuevas oportunidades en el que nos encontramos, superando las restricciones y rigideces de nuestra octogenaria institución que en ocasiones se traducen en una pérdida de oportunidades.

DESAFÍO 1

RESUMEN

Todo hombre puede, si así lo desea, convertirse en el escultor de su propio cerebro” cita de Santiago Ramón y Cajal haciendo referencia a la capacidad de refinar la estructura y función de nuestro cerebro, de la misma manera que podemos hacerlo con el resto de los músculos de nuestro cuerpo. Sin embargo, comprender la fisiología del cerebro y las patologías asociadas requiere un conocimiento profundo y detallado de cómo se construye este órgano tan complejo. Necesitamos descifrar cómo se forma el cerebro; desde la especificación general de sus diferentes regiones y la asombrosa diversidad de sus componentes celulares hasta la arquitectura precisa de sus conexiones. Uno de los principales objetivos de la sociedad actual es alcanzar un envejecimiento saludable. Entender los mecanismos que subyacen a la construcción de un cerebro podría darnos claves impotantes para comprender los principios básicos de reparación y remodelación del cerebro a lo largo de la vida.

PALABRAS CLAVE

redes génicas | neuroepitelio

conectividad neural

subtipos neuronales y gliales

CÓMO SE CONSTRUYEN LOS CIRCUITOS NEURONALES

Coordinadores

Elisa Martí
(IBMB, CSIC)

Juan Ramón Martínez-Morales
(CABD, CSIC-Junta de Andalucía-UPO)

Investigadores participantes:

Nuria Flames (IBV, CSIC)

Marta Nieto (CNB, CSIC)

Guillermina López-Bendito
(IN, CSIC-UMH)

Helena Mira (IBV, CSIC)

María Llorens (CBM, CSIC-UAM)

Mariona Arbonés (IBMB, CSIC)

Eloísa Herrera (IN, CSIC-UMH)

1-INTRODUCCIÓN Y DESCRIPCIÓN GENERAL

El desarrollo y la conservación del cerebro y sus órganos sensoriales asociados es un proceso extremadamente complejo de varios pasos mediante el cual se genera diversidad en ámbitos organizativos. A nivel de órganos, los neuroepitelios pseudoestratificados necesitan plegarse, contraerse y crecer para adaptar su forma a los requisitos funcionales de los dominios del órgano. A nivel celular, los programas genéticos se bifurcan en subredes para controlar de manera muy precisa la expansión proliferativa de los progenitores neurales, su comportamiento migratorio, su diferenciación en una amplia variedad de subtipos neuronales y gliales así como sus patrones de conectividad con otros circuitos.

La generación de esta extraordinaria diversidad celular requiere mecanismos reguladores que operen a todos los niveles, desde los que controlan la expresión génica, la señalización celular o las propiedades mecánicas de las células, hasta los que dirigen el ensamblaje coordinado de los circuitos en diferentes regiones del cerebro. A lo largo de la vida, nuestros pensamientos y acciones diarias, el aprendizaje y la meditación, las terapias cognitivas, entre otras muchas acciones, son las herramientas de «escultura» que se traducen en la neurogénesis, la sinaptogénesis y la plasticidad del cerebro adulto, refinando la estructura y la función de nuestro cerebro y nuestra mente.

La revolución genómica y los avances tecnológicos que incluyen (i) la irrupción de las tecnologías de secuenciación masiva y de célula única, que están permitiendo la generación de catálogos genéticos detallados de las células neuronales y gliales, (ii) el desarrollo de tecnologías de microscopía avanzada e imágenes cuantitativas que han logrado el trazado celular en los tejidos in vivo con un nivel de detalle sin precedentes, y (iii) la generación de organoides cerebrales tridimensionales in vitro (minicerebros) para modelar la formación del cerebro humano y los órganos sensoriales y sus trastornos de desarrollo, entre otras cuestiones— aporta unas oportunidades sin precedentes para lograr un conocimiento en profundidad sobre el desarrollo del cerebro y sus órganos sensoriales asociados en la salud y la enfermedad, incluyendo el sexo como variable biológica en el desarrollo y la regeneración del cerebro.

Las cuestiones fundamentales relacionadas con (i) entender los principios básicos que regulan la forma y el crecimiento del cerebro y los órganos sensoriales, (ii) definir los mecanismos que generan la diversidad neural y los órganos sensoriales en desarrollo, (iii) detallar los mecanismos subyacentes a la formación y el ensamblaje de circuitos y (iv) comprender los mecanismos que dan lugar a la neurogénesis en el individuo adulto, son clave para mejorar nuestros conocimientos sobre el proceso de configuración del cerebro durante el desarrollo. Todo este conocimiento proporcionará un camino, no sólo para entender cómo se «esculpe» el cerebro durante el desarrollo de un individuo, sino también un camino para lograr una posible regeneración en caso de daño o deterioro.

2—IMPACTO EN EL PANORAMA DE LA CIENCIA BÁSICA Y SUS POSIBLES APLICACIONES

Las alteraciones genéticas o ambientales durante el desarrollo pueden causar dos clases de trastornos neurológicos: a) deformidades anatómicas del cerebro, la médula espinal y los órganos sensoriales como, por ejemplo, holoprosencefalia, lisencefalia, microcefalia, espina bífida o coloboma, entre otras; y b) enfermedades neuropsiquiátricas de la mente tales como el autismo, la discapacidad intelectual, la esquizofrenia y el trastorno bipolar, entre otras, en las que no siempre se puede observar un sustrato anatómico. Definir estas enfermedades mentales como un funcionamiento incorrecto del cerebro en desarrollo ayudará sin duda a minimizar la estigmatización social que acarrearán.

Los avances obtenidos en el campo de la genética del desarrollo en las últimas décadas del siglo xx y los primeros años de este XXI, han facilitado la

identificación de muchos de los factores de transcripción (TF) y las moléculas de señalización responsables de la especificación de las diferentes regiones del cerebro y de los órganos sensoriales. Estos estudios pioneros pusieron de manifiesto la gran conservación de los patrones del desarrollo entre las diferentes especies de un filo determinado y, a veces, incluso entre diferentes filos (Davidson y Erwin 2006). Sin embargo, aunque fue un paso fundamental para comprender cómo se inician los distintos programas del desarrollo, estas observaciones proporcionaron poca información sobre cómo se genera y evolucionan los programas del desarrollo. En realidad, los mecanismos morfogenéticos precisos que dan forma a cada región o dominio no se han empezado a dilucidar hasta hace poco. El enorme desarrollo tecnológico de la microscopía avanzada y la imagen cuantitativa en combinación con la posibilidad de manipulación genética de distintos organismos modelo ha permitido en las últimas décadas seguir el comportamiento de las células en los tejidos in vivo hasta un nivel de detalle sin precedentes (Keller, 2013). En los últimos años se ha conseguido hacer un seguimiento de los cambios en el citoesqueleto y en la forma de las células de numerosos tejidos, y gracias a la intervención de la biofísica se ha podido medir y perturbar las fuerzas mecánicas implicadas en la transformación de los neuroepitelios (Charras y Yap, 2018). Los avances en microscopía y tratamiento de las imágenes también han sido decisivos para comprender los principios que subyacen a la migración neuronal y la proliferación de precursores neurales. Además, el procesamiento de imágenes ha permitido la generación los primeros modelos computacionales de acontecimientos morfogenéticos relativamente sencillos (por ejemplo, la neurulación, el plegamiento de la retina, la morfogénesis de las vesículas cerebrales o el plegamiento de la superficie cerebral) (Okuda et al., 2018). En paralelo a todos estos esfuerzos, el rápido avance de las tecnologías de secuenciación de nueva generación durante el último decenio (ARN-seq, ChIP-seq, ATAC-seq, scRNA-seq, etc.) ha eliminado las barreras para la investigación sistemática de las redes reguladoras de genes (GRN) (Martínez-Morales 2016), que confieren identidad a cada región cerebral y, por tanto, determinan su morfología y tamaño finales. Mediante estas nuevas técnicas se han identificado muchos de los genes que causan enfermedades del neurodesarrollo y se ha podido evaluar a fondo su función utilizando tanto la genética clásica, como los nuevos métodos basados en la tecnología CRISPR.

Además, los organoides cerebrales (o minicerebros) han conseguido la generación de potentes sistemas in vitro que, aunque aún tienen una complejidad reducida permiten una mayor accesibilidad (Lullo y Kriegstein, 2017). Estos

cultivos tridimensionales no sólo recapitulan muchos aspectos de la ontogenia de los diferentes tejidos neuronales, sino que también pueden utilizarse para modelar la formación de los órganos sensoriales y sus patologías durante el desarrollo.

Comprender los principios básicos de auto-organización de un órgano tan complejo como el cerebro humano está todavía lejos de conseguirse. Sin embargo, los avances tecnológicos descritos anteriormente son alentadores y sientan las bases para futuros desafíos, como los que se describen en la siguiente sección.

3-PRINCIPALES DESAFÍOS

3.1 Entender los principios básicos que regulan la forma y el crecimiento del cerebro y los órganos sensoriales

Comprender los mecanismos por los que las diferentes partes del cerebro y los órganos sensoriales adquieren su forma y tamaño es un gran desafío que exige un enfoque multidisciplinar. A medida que se avanza el desarrollo de sistema nervioso, los neuroepitelios primigenios necesitan doblarse, contraerse y proliferar para adaptar su forma a los requisitos funcionales de los distintos órganos. El establecimiento de un correcto equilibrio entre la proliferación y neurogénesis de los progenitores neurales actúa después como la principal fuerza escultórica. Una vez que nacen las neuronas y las células gliales, entran en juego mecanismos adicionales como la migración, el establecimiento de la morfología y el crecimiento axonal que determinarán la arquitectura final de las diferentes regiones del cerebro.

A lo largo de los años, la comunidad científica ha acumulado una gran cantidad de información procedente de análisis genéticos, estudios de imágenes, secuencias de NGS y enfoques biofísicos. Un primer gran desafío es meramente organizativo, cómo integrar la información derivada de diferentes organismos modelo, tejidos, tecnologías y etapas de desarrollo en repositorios que estén además equipados con interfaces de fácil manejo para navegar por los diferentes conjuntos de datos. Se trata de un desafío común a muchas disciplinas de las ciencias biológicas, pero es particularmente apremiante en el caso de la neurobiología del desarrollo si consideramos el volumen de datos ya acumulado. Pero esto es solo el principio: integrar la información sobre el desarrollo y la forma en modelos informáticos predictivos, medir las fuerzas morfogenéticas in vivo con exactitud o comprender cómo confieren robustez

los bucles de retroalimentación mecánico-reguladores a la autoorganización siguen siendo tareas a las que habrá que enfrentarse en un futuro cercano.

3.2 Comprender los mecanismos que generan la diversidad neural en los órganos sensoriales y el cerebro

La descripción de la diversidad neuronal per se es uno de los primeros pasos hacia la comprensión de los mecanismos moleculares que guían los programas de especificación de tipos de neuronas. La reciente irrupción de nuevas tecnologías, especialmente la secuenciación a gran escala y la de célula única ha revolucionado el campo de la neurobiología del desarrollo (Tasic, 2018). Actualmente se están generando atlas celulares de diversos organismos modelo, incluidos los humanos, con el objetivo de proporcionar un catálogo detallado de tipos de células y sus correspondientes transcriptomas. Estas iniciativas también han ampliado nuestros conocimientos sobre la diversidad neuronal del cerebro. Más recientemente, la transcriptómica unicelular ha ido un paso más allá para incluir el estudio de la dimensión temporal con el objetivo de tratar de reconstruir la evolución de la estirpe o llevar a cabo comparaciones entre especies a fin de identificar tipos neuronales homólogos (Arendt et al., 2019; Baron y van Oudeenaarden, 2019; Konstantinides et al., 2018).

Pero además de la determinación de los perfiles transcriptómicos existen otras aproximaciones genómicas que aportan una visión del genoma completo de los ámbitos reguladores presentes en tipos neuronales específicos (accesibilidad de la cromatina, descripción de marcas epigenéticas, perfiles de unión de factores de transcripción, interacciones físicas entre secuencias de ADN distantes o ensayos indicadores masivamente paralelos para identificar potenciadores activos) (Long et al., 2016). La aplicación de estas tecnologías a nivel de célula única sigue siendo aún inviable (con la excepción de la célula única-ATACseq). Esta limitación, junto con la complejidad celular del sistema nervioso, impide actualmente el análisis de los paisajes reguladores específicos de cada tipo neuronal in vivo. Un enfoque alternativo para eludir este problema ha sido el uso de modelos animales alternativos más sencillos o el uso de células madre o iPSC para generar y caracterizar tipos neuronales específicos in vitro (Engle et al., 2018).

Por último, los experimentos de pérdida de función in vivo que han experimentado una verdadera revolución en su eficiencia y rapidez gracias a la aparición de la tecnología CRISPR, también están proporcionando gran información sobre los procesos mecanicistas que están detrás de los transcriptomas específicos y el ámbito regulador de cada tipo neuronal.

Por tanto, estamos comenzando ahora a tener una visión global, a nivel de todo el genoma, de algunos de los diferentes tipos neuronales. Este aumento en el conocimiento no sólo es importante para el avance de cuestiones relacionadas con ciencia básica sino que tendrá aplicaciones directas muy relevantes en la investigación biomédica. Por ejemplo, el uso de células madre pluripotenciales inducidas (iPSC por sus iniciales en inglés) obtenidas de pacientes de diferentes enfermedades del neurodesarrollo, se están utilizando para producir tipos neuronales específicos *in vitro* que pueden ser posteriormente utilizados en tratamientos de terapia celular (Engle et al., 2018). Además, la identificación de diferencias transcriptómicas o de los mecanismos de regulación entre las células aisladas de pacientes con controles sanos puede conducir a la generación de nuevas herramientas terapéuticas. Estas aproximaciones *in vitro* o células también pueden ser utilizadas para realizar pruebas de detección de drogas o exámenes genéticos que identifiquen alteraciones en distintas vías de señalización. También se están realizando ensayos masivos con genes reporteros para lograr perfiles que incluyan miles de polimorfismos genómicos de un solo nucleótido (SNP por sus siglas en inglés) a fin de caracterizar la relevancia biológica de estas mutaciones (Kinney y McCandlish, 2019).

En definitiva, nos encontramos en un momento realmente emocionante en el campo de la neurobiología del desarrollo en el que estamos desarrollando las herramientas para trascender en la caracterización funcional y pasar de las descripciones parciales centradas en momentos específicos del desarrollo y en genes particulares a una comprensión global de los procesos de especificación de los distintos tipos de neuronas.

En las próximas décadas deberíamos ser capaces de 1) encontrar los principios generales de los programas de especificación neuronal y glial, 2) aprender cómo se han regulado estos principios durante la evolución para dar lugar a nuevos tipos de neuronas y 3) aplicar nuestro conocimiento para generar tipos de neuronas específicos o incluso nuevos tipos neuronales sintéticos que tengan aplicaciones terapéuticas.

3.3 Comprender los mecanismos que generan los circuitos funcionales

A partir de las descripciones pioneras de la composición celular del cerebro enunciada por Santiago Ramón y Cajal y Camillo Golgi hace más de un siglo, se han logrado grandes avances en el camino para entender cómo se establece el cableado de los circuitos cerebrales. Sin embargo, también estamos lejos

de entender en detalle los mecanismos por los que se determina la conectividad neuronal y más aún de responder a las necesidades de los pacientes con trastornos del neurodesarrollo. Actualmente, estamos empezando a explorar las posibilidades de utilizar los mecanismos del desarrollo para desarrollar estrategias artificiales de reparación del sistema nervioso imitando módulos naturalmente utilizados por las redes cerebrales.

Las dificultades que encontramos para comprender como emerge el cableado de las redes funcionales se deben en parte a la poca accesibilidad de los elementos involucrados y a la complejidad de sus relaciones. Además de las descripciones de cómo se controla la diferenciación de los distintos tipos de células, de cómo se coordinan las distintas señales quimio-atractivas y repulsivas que guían a los axones neuronales hasta sus tejidos diana, debemos buscar ahora modelos integradores que busquen entender cómo se ensamblan las distintas partes del circuito. Afortunadamente, esto parece ahora más accesible gracias al creciente poder de las herramientas experimentales, el análisis matemático y la modelización computacional (Escalante et al., 2013; Velasco et al., 2019; Chen et al., 2016; de León Reyes et al., 2019; Morenilla-Palao et al., 2020), siendo esta última especialmente importante debido al creciente número de métodos que generan grandes conjuntos de datos.

Uno de los principales focos de interés en los últimos años se centra en la generación de la actividad eléctrica, así como en la plasticidad mediada por ella, como elemento fundamental para el ensamblaje de los circuitos y el cableado funcional (Benjumeda et al., 2013; Antón Bolaños et al., 2019; Marín, 2019; y De León Reyes et al., 2019). La actividad neuronal desencadena y gobierna una multitud de programas esenciales en el cableado neuronal que ahora empezamos a percibir como altamente interdependientes. Está involucrada en procesos muy diversos, como el refinamiento de los circuitos, la elaboración dendrítica, las sinapsis, los diálogos neuronales-gliales (de la Prida et al., 2019; Hutson et al., 2019). Parece que la acción orquestadora de la actividad sobre estos diferentes procesos permite una plasticidad que garantiza primero un cableado coordinado y robusto de las redes neuronales locales, y posteriormente entre los territorios cerebrales. En los circuitos maduros, esta plasticidad aparece bloqueada, como para garantizar que se produzcan pocas alteraciones, ya que su generación es costosa y obliga a codificar una cantidad extraordinaria de información. Sin embargo, la mayor parte de los conocimientos actuales derivados del estudio de los períodos críticos de la actividad impulsada por los sentidos y la actividad espontánea en las vías sensoriales y

motoras, abren nuevas vías para manipular o recuperar la plasticidad para reparar el cerebro (Sahel et al., 2019, Karow et al., 2018).

Recientemente se ha derivado una gran atención al papel dinámico que las células no neuronales desempeñan durante el establecimiento del cableado. Estos otros tipos de células incluyen no sólo las células de apoyo, gliales y oligodendrocitos, sino también, las células del sistema inmunológico, en particular las células microgliales de origen hematopoyético. Muchos estudios se están centrando ahora en sus roles durante el desarrollo.

DESAFÍO 1 BIBLIOGRAFÍA

- Antón-Bolaños, N., Sempere-Ferrández, A., Guillamón-Vivancos, T., Martini, F.J., Pérez-Saiz, L., Gezelius, H., Filipchuk, A., Valdeolmillos, M., López-Bendito, G. (2019). Prenatal activity from thalamic neurons governs the emergence of functional cortical maps in mice. *Science* 364(6444), 987–990. doi: 10.1126/science.aav7617.
- Arendt, D., Bertucci, P.Y., Achim, K., Musser, J.M. (2019). Evolution of neuronal types and families. *Curr. Opin. Neurobiol.* 56, 144–152. doi:10.1016/j.conb.2019.01.022.
- Baron, C.S., Van Oudenaarden A. (2019). Unravelling cellular relationships during development and regeneration using genetic lineage tracing. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* doi:10.1038/s41580-019-0186-3
- Benjumeda, I., Escalante, A., Law, C., Morales, D., Chauvin, G., Muca, G., Coca, Y., López-Bendito, G., Kania, A., Martínez-Otero, L., Herrera, E. (2013). Uncoupling of EphA/ephrinA signaling and spontaneous activity in neural circuit wiring. *The Journal of Neuroscience* 33(46), 18208–18218.
- Charras, G., Yap A.S. (2018). Tensile Forces and Mechanotransduction at Cell-Cell Junctions. *Curr. Biol.* 28(8), R445–R457. doi: 10.1016/j.cub.2018.02.003.
- Chen, H.H., Arlotta, P. (2016). Seq-ing the cortex one neuron at a time. *Nat. Neurosci.* 19(2), 179–181. doi: 10.1038/nn.4230.
- Davidson, E.H., Erwin, D.H. (2006). Gene regulatory networks and the evolution of animal body plans. *Science* 311(5762), 796–800.
- De la Prida, L.M. (2019). The Theta Stone: 3 to 10 Hz Oscillations to Decipher the Human Brain Code. *Epilepsy Curr.* 19(2), 126–128. doi: 10.1177/1535759719835662.
- De León Reyes, N.N., Mederos, S., Varela, I., Weiss, L.A., Perea, G., Galazo, M.J., Nieto, M. (2019). Transient callosal projections of L4 neurons are eliminated for the acquisition of local connectivity. *Nat. Commun.* 10(1), 4549. doi: 10.1038/s41467-019-12495-w.
- Di Lullo, E., Kriegstein, A.R. (2017). The use of brain organoids to investigate neural development and disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 18(10), 573–584. doi: 10.1038/nrn.2017.107.
- Engle, S.J., Blaha, L., Kleiman, R.J. (2018). Best Practices for Translational Disease Modeling Using Human iPSC-Derived. *Neuron* 100(4), 783–797. doi:10.1016/j.neuron.2018.10.033.
- Escalante, A., Murillo, B., Morenilla-Palao, C., Klar, A., Herrera, E. (2013). Zic2-dependent axon midline avoidance controls the formation of major ipsilateral tracts in the CNS. *Neuron* 80(6), 1392–406. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.007.
- Hutson, T.H., Kathe, C., Palmisano, I., Bartholdi, K., Hervera, A., De Virgiliis, F., McLachlan, E., Zhou, L., Kong, G., Barraud, Q., Danzi, M.C., Medrano-Fernandez, A., Lopez-Atalaya, J.P., Boutillier, A.L., Sinha, S.H., Singh, A.K., Chaturbody, P., Moon, L.D.F., Kundu, T.K., Bixby, J.L., Lemmon, V.P., Barco, A., Courtine, G., Di Giovanni, S. (2019). Cbp-dependent histone acetylation mediates axon regeneration induced by environmental enrichment in rodent spinal cord injury models. *Sci. Transl. Med.* 11(487), eaaw2064. doi: 10.1126/scitranslmed.aaw2064.
- Karow, M., Camp, J.G., Falk, S., Gerber, T., Pataskar, A., Gac-Santel, M., Kageyama, J., Brazovskaja, A., Garding, A., Fan, W., Riedemann, T., Casamassa, A., Smiyakin, A., Schichor, C., Götz, M., Tiwari, V.K., Treutlein, B., Berninger, B. (2018). Direct pericyte-to-neuron reprogramming via unfolding of a neural stem cell-like program. *Nat. Neurosci.* 21(7), 932–940. doi: 10.1038/s41593-018-0168-3.
- Keller, P.J. (2013). Imaging morphogenesis: technological advances and biological insights. *Science* 340(6137), 1234168. doi: 10.1126/science.1234168.
- Kinney, J.B., McCandlish, D.M. (2019). Massively Parallel Assays and Quantitative Sequence–Function Relationships. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 20, 99–127. doi:10.1146/annurev-genom-083118-014845.
- Konstantinides, N., Degabriel, S., Desplan, C. (2018). Neuro-evo-devo in the single cell sequencing era. *Curr. Opin. Syst. Biol.* 11, 32–40. doi:10.1016/j.coisb.2018.08.001.
- Long, H.K., Prescott, S.L., Wysocka, J. (2016). Ever-Changing Landscapes: Transcriptional Enhancers in Development and Evolution. *Cell* 167, 1170–1187. doi:10.1016/j.cell.2016.09.018.

- Marín, O. (2016).** Developmental timing and critical windows for the treatment of psychiatric disorders. *Nat. Med.* 22(11), 1229–1238. doi: 10.1038/nm.4225.
- Martínez-Morales, J.R. (2016).** Toward understanding the evolution of vertebrate gene regulatory networks: comparative genomics and epigenomic approaches. *Brief. Funct. Genomics.* 15(4), 315–321. doi: 10.1093/bfpg/ elv032.
- Martínez-Morales, J.R., Cavodeassi, F., Bovolenta, P. (2017).** Coordinated Morphogenetic Mechanisms Shape the Vertebrate Eye. *Front. Neurosci.* 20(11), 721. doi: 10.3389/fnins.2017.00721.
- Mongera, A., Rowghanian, P., Gustafson, H.J., Shelton, E., Kealhofer, D.A., Carn, E.K., Serwane, F., Lucio, A.A., Giammona, J., Campàs, O. (2018).** A fluid-to-solid jamming transition underlies vertebrate body axis elongation. *Nature* 561(7723), 401–405. doi: 10.1038/s41586-018-0479-2.
- Murcia-Belmonte, V., Coca, Y., Vegar, C., Negueruela, S., De Juan, C., Valiño, A., Da Silva, R., Kania, A., Martínez-Otero, L., Borrell, V., Erskine, L., Herrera, E. (2019).** A retino-retinal projection guided by Unc5c emerged in species with retinal waves. *Current Biology* 29(7), 1149–1160. doi: 10.1016/j.cub.2019.02.052.
- Okuda, S., Takata, N., Hasegawa, Y., Kawada, M., Inoue, Y., Adachi, T., Sasai, Y., Eiraku, M. (2018).** Strain-triggered mechanical feedback in self-organizing optic-cup morphogenesis. *Sci. Adv.* 4(11), eaau1354. doi: 10.1126/sciadv. aau1354.
- Sahel, J.A., Bennett, J., Roska, B. (2019).** Depicting brighter possibilities for treating blindness. *Sci. Transl. Med.* 11(494), eaax2324. doi: 10.1126/scitranslmed.aax2324. Review.
- Tasic, B. (2018).** Single cell transcriptomics in neuroscience: cell classification and beyond. *Curr. Opin. Neurobiol.* 50, 242–249. doi:10.1016/j.conb.2018.04.021.
- Velasco, S., Kedaigle, A.J., Simmons, S.K., Nash, A., Rocha, M., Quadrato, G., Paulsen, B., Nguyen, L., Adiconis, X., Regev, A., Levin, J.Z., Arlotta, P. (2019).** Individual brain organoids reproducibly form cell diversity of the human cerebral cortex. *Nature* 570(7762), 523–527. doi: 10.1038/s41586-019-1289-x.

DESAFÍO 2

RESUMEN

Comprender el cerebro a partir de los genes y los circuitos, y entender cómo estos determinan la conducta es un gran desafío científico. El enorme repertorio de actividad celular que subyace a ciertos comportamientos emerge de una gama igualmente diversa de tipos de células especializadas, desde las neuronas hasta la glía. Para poder comprender los mecanismos subyacentes a la función cerebral se deben diseccionar los procesos elementales, desde la compleja maquinaria de las vías de señalización a nivel de sinapsis y células individuales, hasta los intrincados fenómenos que resultan en la emergencia de ensamblajes neuronales y el establecimiento de engramas vinculados a comportamientos dirigidos por la memoria. En este capítulo identificamos las tareas clave requeridas para abordar algunas de las preguntas abiertas en el campo y discutimos los principales problemas y estrategias.

PALABRAS CLAVE

tecnologías ómicas	electrofisiología	
tipo celular	ensamblajes	engrama

DESAFÍO 2

DE LOS GENES Y LOS CIRCUITOS AL COMPORTA- MIENTO

Coordinadores

Liset Menéndez de la Prida (IC, CSIC)

Ramón Reig (IN, CSIC-UMH)

Investigadores participantes

Ana Rojas (CABD, CSIC-Junta de Andalucía-UPO)

José P. López-Atalaya (IN, CSIC-UMH)

Marta Navarrete (IC, CSIC)

Pablo Méndez (IC, CSIC)

Juan Lerma (IN, CSIC-UMH)

Sandra Jurado (IN, CSIC-UMH)

Rosa Villa (IMB-CNM, CSIC)

Antón Guimerá (IMB-CNM, CSIC)

Claudio Mirasso

(IFISC, CSIC-UIB)

Colaboradores no CSIC

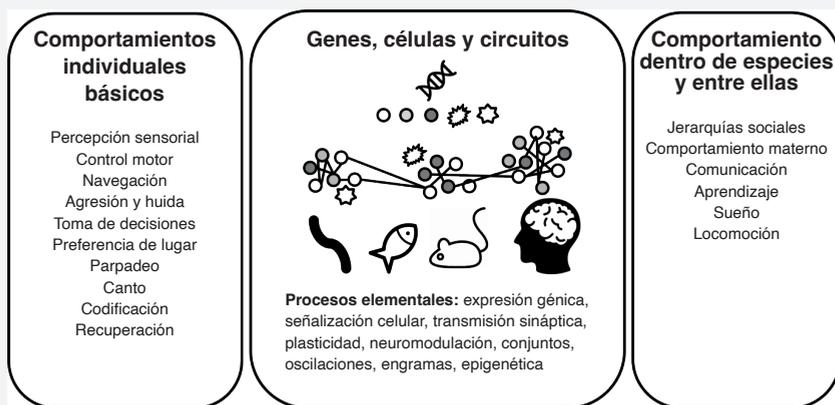
Juan A. Gallego (Imperial College London, UK)

1-INTRODUCCIÓN Y DESCRIPCIÓN GENERAL

Explicar los comportamientos humanos es un viejo sueño de la humanidad. ¿Es posible identificar genes específicos o circuitos cerebrales responsables de nuestro estado de ánimo o de la resiliencia muchas veces tan necesaria para enfrentarnos a las dificultades? ¿Cómo moldean nuestro cerebro las experiencias y emociones? ¿Existe algún rasgo heredado o región cerebral donde residen el miedo y la sensibilidad? ¿O es más bien nuestra capacidad para comprender el mundo y preguntarnos por nuestra propia naturaleza algo esquivo, incluso para los investigadores e instituciones más avanzados? Confiamos en que este desafío puede ser abordado a largo plazo, pero para tener éxito debemos comenzar por entender los principios más básicos y fundamentales.

Algunos comportamientos básicos, como el procesamiento sensorial, el control motor, el canto de los pájaros o la preferencia de lugar de los roedores, entre otros ejemplos, se han asociado al funcionamiento de circuitos y regiones específicas del cerebro en diferentes especies (Alstermark e Isa, 2012; Kim et al., 2017; Tovote et al., 2015). Posiblemente, la capacidad de entender estos comportamientos esté asociada a su «simplicidad» evolutiva. Por ejemplo, el procesamiento sensorial y la navegación espacial están en la base de los principios organizativos desde gusanos hasta mamíferos, puesto que son necesarios para la supervivencia. De manera similar, las soluciones neuronales

FIGURA 2.1—Enfoque básico para entender los comportamientos básicos en términos de especificidad genética, celular y de circuito. Los comportamientos individuales básicos, como los enumerados en el recuadro de la izquierda, pueden diseccionarse a partir de circuitos elementales en diferentes especies y modelos experimentales. Los circuitos se componen de tipos celulares específicos (por ejemplo, neuronas, células microgliales y astrocitos) que están determinados por combinaciones genéticas específicas y se ensamblan de una manera muy concreta (comunicación de célula a célula). Todavía no queda claro cómo surge la función de los circuitos, pero requiere interacciones dinámicas entre los procesos elementales (recuadro central). Adoptar enfoques entre especies resulta fundamental para comprender mejor los mecanismos subyacentes. Las interacciones dentro de las especies y entre ellas están dominadas por comportamientos más complejos que se resumen en el recuadro de la derecha. El desafío que supone relacionar los genes y los circuitos con el comportamiento requerirá evaluar los diferentes niveles de forma holística con una combinación de técnicas.



básicas para la toma de decisiones se conservan en todas las especies (Hanks y Summerfield, 2017). Sin embargo, habilidades más elaboradas, como la formación y recuperación de la memoria episódica o las jerarquías básicas en las interacciones sociales, involucran el funcionamiento de redes neuronales más complejas que cablean gran parte del cerebro (Kimchi et al., 2007; Kitamura et al., 2017; Kohl et al., 2018). La forma en la que los comportamientos básicos se relacionan con nuestra herencia genética y si dejan o no una huella duradera en nuestro cerebro, sigue siendo una pregunta abierta. Para abordar estas cuestiones tan complejas, es imperativo ganar una mayor especificidad en el estudio de genes, tipos celulares y circuitos (Figura 2.1).

En los últimos cincuenta años, la Neurociencia ha crecido espectacularmente como un campo interdisciplinario que combina un gran número de disciplinas científicas, como la ingeniería genética y molecular, la neurofisiología, la biología celular, la psicología y la física, entre otras. Más recientemente, el desarrollo de las ciencias de datos y materiales está penetrando y transformando

rápidamente nuestra visión de la función cerebral. Las interacciones entre campos de conocimiento han dado lugar a nuevos avances tecnológicos con un notable desarrollo en tecnologías de alto rendimiento, así como de análisis y simulación computacional nunca vistos hasta ahora. Hoy es posible delinear el perfil transcripcional de células individuales *in situ* y registrar simultáneamente a cientos de ellas mientras son estimuladas con la suficiente especificidad para modificar el comportamiento. Es el momento de abordar nuevos desafíos y prever soluciones imaginativas para acelerar nuestra comprensión de la función cerebral.

Tras haber evaluado el estado actual del campo y la posición estratégica del CSIC en el escenario nacional e internacional, hemos identificado los siguientes objetivos generales que deberían ser abordados en los próximos años:

1. Diseccionar las funciones cerebrales identificando los procesos elementales que subyacen a comportamientos básicos como el control motor, la respuesta de miedo, la preferencia de lugar o la navegación espacial, para luego ascender en niveles de complejidad hasta comprender funciones más elaboradas, como la memoria episódica, la interacción social, la comunicación entre individuos, etc.
2. Fomentar estrategias interdisciplinarias que integren enfoques genéticos, moleculares, celulares y de microcircuitos junto con herramientas teóricas y de inteligencia artificial de última generación para unir los datos de los genes y los circuitos con el comportamiento.
3. Promover el acceso de grupos y laboratorios individuales a las nuevas tecnologías de alto rendimiento, destinadas a monitorizar y modular la función cerebral en tiempo real.
4. Mejorar la comunicación científica y las colaboraciones interdisciplinarias en la interfaz entre distintas áreas de conocimiento.

2—IMPACTO EN EL PANORAMA DE LA CIENCIA BÁSICA Y SUS POSIBLES APLICACIONES

El impacto científico fruto del abordaje de estos objetivos generales tendrá un efecto horizontal y transversal en las diferentes disciplinas, desde la ciencia básica y la atención médica hasta las humanidades y la sociedad en su conjunto. A nivel institucional, se busca promover la interacción entre las tres áreas globales del CSIC: Sociedad, Vida y Materia.

2.1 Impacto científico

Descifrar la diversidad de los procesos elementales que subyacen al comportamiento requiere una visión transformadora. La separación clásica entre grandes áreas y campos ya no se mantendrá, pues la biología molecular o celular, la genómica, la electrofisiología, la bioinformática, la farmacología y la neurociencia del comportamiento se fusionarán con otras especialidades como la virología, la bioingeniería, la óptica y la ciencia de los materiales. Durante años, para entender los mecanismos básicos de la función cerebral, se ha venido utilizado un enfoque reduccionista sin atacar el problema desde una perspectiva holística. De hecho, a día de hoy, todavía falta una teoría general del cerebro y se persiste en la idea de juntar las diferentes piezas del puzzle sin entender necesariamente el conjunto. Ha llegado el momento de tomar otra dirección en la investigación del sistema nervioso, que al mismo tiempo que desglose las piezas, aspire a comprender la complejidad de los niveles emergentes. Este enfoque se verá favorecido por las nuevas metodologías que llevarán a las herramientas técnicas teóricas y analíticas más allá de sus límites actuales. Al mismo tiempo, aumentar el conocimiento sobre cómo el cerebro representa el mundo en todas sus dimensiones, cambiará nuestra visión sobre la filosofía y las humanidades, transformando otros campos que actualmente se consideran poco relacionados, como la ética, la economía y el derecho.

2.2 Impacto tecnológico

Desde un punto de vista industrial, las técnicas y enfoques necesarios para abordar estas cuestiones acelerarán el campo de la neurotecnología. El perfeccionamiento de métodos ópticos para monitorizar y analizar la actividad cerebral basados en sensores genéticos y registros de alta densidad, requerirá nuevas soluciones para la miniaturización y la biocompatibilidad. Igualmente, el desarrollo de multi-electrodos capaces de registrar la actividad de miles de células individuales de manera estable a lo largo del tiempo requiere avances sin precedentes en ciencia de materiales, microelectrónica y nanofotónica. Mejoras en nuevos materiales como el grafeno, y sofisticados procesos de microfabricación, seguramente se trasladarán a una amplia gama de sectores industriales. Además, las soluciones tecnológicas inspiradas en el funcionamiento cerebral para la auto-navegación, el reconocimiento de patrones y el aprendizaje generalizado cristalizarán en algoritmos más eficientes para la inteligencia artificial y el aprendizaje automático, transformando estos campos emergentes. También repercutirían en la generación de nuevas y mejores herramientas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de los trastornos mentales.

2.3 Impacto en la salud

Un mejor conocimiento del cerebro normal es fundamental para comprender las enfermedades y los comportamientos no adaptativos. Algunos de los trastornos neurológicos más prevalentes, como la epilepsia, las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, exigen soluciones que permanecen ocultas en los mismos mecanismos que utilizan los circuitos cerebrales para operar. Para muchos otros trastornos mentales, como la esquizofrenia y el trastorno bipolar, es esencial comprender cómo la enfermedad mental emerge del propio cerebro en desarrollo. Otras enfermedades son el resultado de agresiones tempranas o experiencias traumáticas que se aprovechan de la maquinaria molecular originalmente desarrollada para la plasticidad y adaptabilidad. Condiciones como el estrés y la ansiedad pueden resultar en depresión, adicción o comportamientos agresivos. La investigación en estas áreas conducirá al desarrollo de nuevos enfoques en la prevención de enfermedades y en la identificación de nuevas estrategias terapéuticas.

2.4 Impacto educativo

La neuroeducación es un campo emergente en la interfaz entre la neurociencia y la enseñanza. El diseño de enfoques educativos que utilicen los mecanismos cerebrales para aprender transformará presumiblemente la forma de enseñar en las escuelas y cómo manejar casos especiales como dislexia, déficit de atención y retraso en la lectura. En el nivel superior educativo, las universidades están embarcadas en fomentar un desarrollo curricular que capacite a los estudiantes de manera más transversal en conocimientos, actitudes, valores y habilidades. La forma de estructurar estos programas debe estar inspirada en una mejor comprensión de los procesos cerebrales, donde se aprovechen conceptos básicos como el aprendizaje iterativo y la consolidación de la memoria. En el desafío de incorporar el papel de la variabilidad individual en el aprendizaje, la investigación del cerebro tendrá un impacto fundamental en la elaboración de herramientas educativas más personalizadas y avanzadas, tanto para estudiantes con necesidades especiales como para los propios educadores.

2.5 Impacto social

En el mundo moderno, amenazado por pandemias imprevistas, factores ecológicos, ambientales y demográficos, la ciencia es más necesaria que nunca. La comunicación con la sociedad se beneficiará de la inspiración científica sin abandonar la perspectiva humanista, educando a las personas en la búsqueda de la verdad y el conocimiento, aceptando las limitaciones de nuestra

existencia pero al mismo tiempo fomentando la búsqueda activa de soluciones a los problemas que nos aquejan. Esta dimensión social de la educación es fundamental para afrontar las falsas creencias y fake news, ayudando a entender cómo el cerebro gestiona sus propios sesgos.

2.6 Impacto ético

Los avances en la comprensión biológica del comportamiento impulsarán el debate de importantes cuestiones éticas. La capacidad de decodificar la actividad cerebral en tiempo real mediante las nuevas interfaces cerebro-máquina cambiará la forma de interactuar entre nosotros y con los dispositivos externos. Así, aparecerán nuevos problemas respecto a la privacidad mental y la autonomía cognitiva. En otro nivel, comprender los mecanismos básicos del comportamiento entre las especies probablemente nos muestre cuán similares (y diferentes) somos de otros animales y transformará nuestra percepción sobre sus derechos. Finalmente, la comprensión de los mecanismos neurales del comportamiento puede abrir nuevas preguntas sobre el libre albedrío y la responsabilidad, con un más que probable impacto en legislativo. Algunas de estas preocupaciones ya se están planteando en la Iniciativa NeuroRights, de la Universidad de Columbia (<https://nri.ntc.columbia.edu/>), la cual progresivamente va ganando apoyo global.

3—PUNTOS CLAVE DEL DESAFÍO

La comprensión del cerebro humano es uno de los grandes desafíos científicos del siglo XXI. Para entender los mecanismos que sustentan la función cerebral, necesitamos reducir algunos comportamientos básicos a los procesos elementales a nivel de células y circuitos. Los procesos elementales pueden conceptualizarse desde la compleja maquinaria de vías de señalización dentro de las células, hasta los fenómenos de plasticidad subyacentes a la transmisión sináptica y comunicación entre tipos celulares. A nivel de circuito, la actividad neuronal de ensambles de células durante las oscilaciones cerebrales se considera un proceso elemental de la computación cerebral durante tareas conductuales específicas. La forma en que los ensambles se transforman en engramas de memoria supone un nivel adicional de complejidad. Para movernos desde este nivel hasta el del comportamiento del organismo será necesario abarcar la complejidad como una categoría emergente. A continuación, identificamos los cuatro desafíos clave que transformarán la comprensión de la conducta en todos estos niveles organizacionales.

3.1 Del mapa de genes y proteínas a los tipos celulares y circuitos

Actualmente, como requisito previo para comprender la función cerebral, los esfuerzos se orientan a entender la diversidad celular del sistema nervioso y sus conexiones. Los intentos tradicionales, centrados en las características morfológicas y fisiológicas de las células nerviosas, no han dado como resultado una taxonomía unificada de los diferentes tipos cerebrales. Sin embargo, el desarrollo de la secuenciación profunda masiva se ha convertido en algo esencial para la elaboración de perfiles rentables de tipos de células individuales.

En la actualidad, los métodos de perfilado de células individuales están ayudando a definir todos los tipos de células del sistema nervioso, desde los animales de laboratorio (Tasic et al., 2016; Zeisel et al., 2018) hasta el cerebro humano (Zhong et al., 2020). Además, nuevas evidencias muestran que la combinación de perfiles transcripcionales con el estudio de la metilación de la cromatina es una buena herramienta para rastrear modificaciones epigenéticas con resolución de neurona única. Así, el concepto de identidad celular está evolucionando, incorporando el estado molecular de la célula como una dimensión temporal (Lipinski et al., 2020).

Estos esquemas integrales de categorización están impulsando el estudio sistemático del papel de los estados fisiológicos, estadios de desarrollo, circuitos reguladores e interacciones entre células, proporcionando con ello un marco novedoso para comprender la desregulación celular por las influencias ambientales y a lo largo de la vida. Por ejemplo, diferentes subtipos neuronales y gliales en una región cerebral concreta pueden acabar desempeñando un papel fisiológico específico (Perea et al., 2009; Batiuk et al., 2020; Hammond et al., 2019). De este modo y como ejemplo, en el hipocampo existen más de 40 subtipos genéticos, anatómicos y fisiológicos de células GABAérgicas y glutamatérgicas que son esenciales para comprender el funcionamiento de los microcircuitos (Klausberger y Somogyi, 2008; Valero et al., 2015).

Es importante destacar que el cerebro es el resultado de millones de años de evolución. Si bien muchos comportamientos básicos, como el miedo, pueden compartir circuitos comunes a muchas especies, su configuración está moldeada por fuerzas evolutivas. Por ello, adoptar una perspectiva evolutiva podría ayudar a identificar propiedades, mecanismos o comportamientos conservados en todos los organismos. De igual modo, la aparición de divergencias entre especies proporcionará nuevos conocimientos sobre diferentes soluciones en respuesta a ciertas demandas adaptativas específicas, sugiriendo nuevas hipótesis y cambios de paradigma.

Para abordar este desafío con éxito, necesitamos desglosar los esfuerzos en las siguientes tareas específicas:

- 1.** Desarrollo del atlas de los diferentes tipos de células cerebrales. Mediante la utilización de tecnología molecular y genética avanzada acoplada a la caracterización funcional de célula única, es posible definir y entender la función de los diferentes tipos celulares del sistema nervioso.
- 2.** Disección de la comunicación entre células. El desarrollo de la microscopía de súper-resolución nos permitirá el análisis de moléculas individuales en regiones subcelulares especializadas (por ejemplo, espinas dendríticas) mientras escalamos el análisis entre tipos celulares. Estas técnicas, en combinación con sensores funcionales y la próxima generación de tecnologías optogenéticas, permitirán diseccionar y comprender la dinámica sináptica con una gran resolución espacial y temporal.
- 3.** Identificación de los diferentes tipos de células que configuran circuitos funcionales básicos. Un paso importante consiste en vincular el atlas celular y el conectoma con los circuitos cerebrales responsables de conductas elementales. La combinación de los mapas celulares y de circuitos, unido a estrategias transgénicas interseccionales, junto con las nuevas tecnologías de registro como Patch-seq y optoelectrodos de alta densidad, representará un nuevo tour de force.

3.2 Decodificación de la función cerebral en tiempo real

El funcionamiento de los circuitos cerebrales no es estático y se adapta rápidamente a las contingencias conductuales bajo la influencia de la experiencia y los factores ambientales. Procesos elementales como la plasticidad sináptica, incluida la potenciación (LTP) y la depresión (LTD) a largo plazo, son esenciales para la adaptación neuronal a un entorno cambiante. Además, otras formas de plasticidad, como la plasticidad dependiente de sincronización de potenciales de acción (STDP) junto con otras que operan en la escala de tiempo real del comportamiento, han puesto de manifiesto la importancia de la sincronización temporal de la actividad entre grupos o ensambles de neuronas que tienden a disparar juntos. Se ha propuesto que los recuerdos son codificados y almacenados en el cerebro por estos conjuntos de neuronas transformados en engramas de memoria (Josselyn y Tonegawa, 2020). Sin embargo, todavía existen cuestiones fundamentales sin resolverse:

- ¿Existen diferentes reglas de plasticidad operando en los diferentes tipos de células?
- ¿Cómo influyen los cambios transcripcionales en la función de microcircuitos celulares específicos y en la configuración de la actividad del conjunto?
- ¿Es posible rastrear estos cambios dinámicamente a lo largo de comportamientos elementales?

Es importante destacar que el seguimiento de la actividad a nivel sináptico, de neuronas y de circuitos en tiempo real, ofrecerá la posibilidad de decodificar la función cerebral bajo demanda. Esto favorecerá la creación y aparición de infinidad de aplicaciones de inteligencia artificial, que pueden ir desde la navegación autónoma hasta el control mental remoto de dispositivos, por dar sólo algunos ejemplos. Para conseguir un progreso sustancial en esta dirección, es fundamental que la investigación futura en neurociencia aborde las siguientes tareas:

1. Esclarecer los cambios sinápticos durante el comportamiento. Utilizando nuevas tecnologías que permitan el mapeo volumétrico en 3D en tiempo real para permitir un análisis sin precedentes de los microcircuitos a varias escalas .
2. Identificar y manipular conjuntos de células a la carta. Aprovechando las técnicas totalmente ópticas para obtener imágenes y estimular simultáneamente cientos de tipos de células definidas genéticamente durante el comportamiento elemental.

3.3 Correspondencia entre la actividad del circuito y los engramas

El cerebro tiene la capacidad de codificar, almacenar y recuperar información esencial para la adaptación y la supervivencia. Un ejemplo notable es la memoria episódica que permite a las personas gestionar una colección asombrosamente grande de experiencias. La forma en que la actividad de diferentes circuitos interactúa a través de todo el cerebro para establecer representaciones significativas y duraderas sigue siendo un desafío. Actualmente está claramente establecido que los circuitos de la memoria son maleables y que la expresión génica inducida por la actividad subyace a la plasticidad estructural y funcional que nos permite hacer frente a las contingencias de la vida diaria. El placer y el miedo, actuando como refuerzo, son sentimientos naturales con fuertes efectos en la configuración de los circuitos de memoria. Así, los esfuerzos actuales basados en la secuenciación de ADN y ARN a nivel de

poblacional y de neurona única están arrojando luz sobre los fundamentos moleculares asociados (López-Atalaya et al., 2013; Fernández-Albert et al., 2019; Jaeger et al., 2018). Las metodologías avanzadas que combinan intervenciones genéticas específicas con la monitorización multicelular, están ayudando a comprender las características de expresión de los engramas asociados a recuerdos episódicos (Kitamura et al., 2017). Sin embargo, todavía no está claro la secuencia de procesos elementales necesaria para consolidar/modular las huellas de la memoria en engramas a través de las regiones del cerebro. Las bases neuronales asociadas a este proceso serán solamente demostradas con una adecuada resolución espacio-temporal.

Por lo tanto, el desarrollo de herramientas avanzadas de precisión es esencial para desentrañar la dinámica de los ensamblajes neuronales y su relación con el comportamiento. Por ejemplo, las nuevas soluciones tecnológicas basadas en grafeno permiten registrar actividad cerebral infralenta (Masvidal-Codina et al., 2019), mientras que las nanotecnologías permiten rastrear la actividad individual de miles de células simultáneamente (Jayant et al., 2017; Neely et al., 2018). La obtención de imágenes, el análisis y la manipulación de este gran número de células plantea desafíos adicionales (Zhang et al., 2018; Stringer et al., 2019). Para abordar correctamente estas preguntas, planteamos las siguientes tareas clave:

1. Caracterización de ensamblajes y engramas relacionados con comportamientos específicos: Utilizando una combinación de herramientas emergentes para abordar los mecanismos subyacentes a procesos como la edición y la pérdida de memoria, la transferencia de aprendizaje y la generalización.
2. Desarrollar nuevas neurotecnologías para investigar la actividad de los engramas: Incluyendo, entre otros, la explotación de nuevos materiales y estrategias para aumentar la biocompatibilidad y la multimodalidad de los implantes neurales.

3.4 La deconstrucción de la conducta

Para comprender cómo funciona el cerebro, debemos aceptar la complejidad al nivel de comportamiento emergente. Decodificar el dinamismo de las conductas naturales nos lleva al límite de nuestros recursos actuales. La actividad de las células nerviosas se organiza de manera dispar durante diferentes estados como el sueño, la vigilia, la atención, el estado de alerta emocional, etc., mientras que el cerebro intenta gestionar una gran cantidad de estímulos en

paralelo. Los diferentes estados cognitivos y conductuales implican reglas de plasticidad distintas, que dan forma a las dinámicas del circuito de manera específica. Sin embargo, el número de estados de actividad de un circuito neuronal dado está limitado por sus restricciones anatómicas y funcionales. Por lo tanto, si bien en el nivel más básico aplicamos estrategias de clasificación de tipos celulares cada vez más finas, durante el comportamiento los registros más avanzados de estas mismas células sugieren que sus dinámicas poblacionales pueden ser de hecho más sencillas. Por ejemplo, la complejidad mecanicista de los procesos subyacentes a la conducta de alcance y agarre puede reducirse operativamente a un objeto matemático simple denominado «variedad neural» o manifold (Gallego et al., 2020). Sin embargo, la deconstrucción de la complejidad de la recogida de objetos de una cesta plantea cuestiones fundamentales sobre cómo se integran los comportamientos elementales. No se trata solo de alcanzar y agarrar, sino de comprender cómo el cerebro procesa e integra el flujo de información para tomar la decisión de qué objeto tomar en un momento dado. A este respecto, un problema sustancial es separar la correlación de la causalidad (Pearl, 2000). Por lo tanto, adoptar nuevas perspectivas para comprender el comportamiento requiere fusionar métodos computacionales y herramientas estadísticas más sofisticadas:

1. Desarrollar nuevas herramientas computacionales y de inteligencia artificial. Aprovechando las técnicas avanzadas de aprendizaje supervisado y no supervisado, nuestro objetivo es transformar el análisis de datos neurocientíficos y desarrollar nuevos marcos teóricos para comprender la actividad del cerebro.
2. Contrastar correlación y causalidad. Al trabajar en la interfaz entre las matemáticas, las estadísticas y los sistemas complejos, en combinación con soluciones de ingeniería en tiempo real de ciclo cerrado, nuestro objetivo es desafiar los paradigmas experimentales actuales.

La neurociencia moderna se basa en una alianza entre disciplinas. La complejidad de entender la función y el comportamiento del cerebro requiere un enfoque multidisciplinario y multicéntrico. Durante la última década, el campo se ha expandido ampliamente, impulsando interacciones entre diferentes áreas del conocimiento. Solo una aproximación interdisciplinaria nos permitirá lograr el desafío de desentrañar la función y el comportamiento del cerebro.

DESAFÍO 2 BIBLIOGRAFÍA

- Alstermark, B., and Isa, T. (2012). Circuits for Skilled Reaching and Grasping. *Annu. Rev. Neurosci.* 35, 559–578.
- Batiuk, M.Y., Martirosyan, A., Wahis, J., Vin, F. De, Marneffe, C., Kusserow, C., Koeppen, J., Viana, J.F., Oliveira, J.F., Voet, T., et al. (2020). Identification of region-specific astrocyte subtypes at single cell resolution. *Nat. Commun.* 11(11), 1–15.
- Fernandez-Albert, J., Lipinski, M., Lopez-Cascales, M.T., Rowley, M.J., Martin-Gonzalez, A.M., del Blanco, B., Corces, V.G., and Barco, A. (2019). Immediate and deferred epigenomic signatures of in vivo neuronal activation in mouse hippocampus. *Nat. Neurosci.* 22, 1718–1730.
- Gallego, J.A., Perich, M.G., Chowdhury, R.H., Solla, S.A., and Miller, L.E. (2020). Long-term stability of cortical population dynamics underlying consistent behavior. *Nat. Neurosci.* 23, 260–270.
- Hammond, T.R., Dufort, C., Dissing-Olesen, L., Giera, S., Young, A., Wysoker, A., Walker, A.J., Gergits, F., Segel, M., Nemesh, J., et al. (2019). Single-Cell RNA Sequencing of Microglia throughout the Mouse Lifespan and in the Injured Brain Reveals Complex Cell-State Changes. *Immunity* 50, 253–271.
- Hanks, T.D., and Summerfield, C. (2017). Perceptual Decision Making in Rodents, Monkeys, and Humans. *Neuron* 93, 15–31.
- Jaeger, B.N., Linker, S.B., Parylak, S.L., Barron, J.J., Gallina, I.S., Saavedra, C.D., Fitzpatrick, C., Lim, C.K., Schafer, S.T., Lacar, B., et al. (2018). A novel environment-evoked transcriptional signature predicts reactivity in single dentate granule neurons. *Nat. Commun.* 9, 1–15.
- Jayant, K., Hirtz, J.J., Plante, I.J. La, Tsai, D.M., De Boer, W.D.A.M., Semonche, A., Peterka, D.S., Owen, J.S., Sahin, O., Shepard, K.L., et al. (2017). Targeted intracellular voltage recordings from dendritic spines using quantum-dot-coated nanopipettes. *Nat. Nanotechnol.* 12, 335–342.
- Josselyn, S.A., and Tonegawa, S. (2020). Memory engrams: Recalling the past and imagining the future. *Science*(80-), 367.
- Kim, J., Zhang, X., Muralidhar, S., LeBlanc, S.A., and Tonegawa, S. (2017). Basolateral to Central Amygdala Neural Circuits for Appetitive Behaviors. *Neuron* 93, 1464–1479.
- Kimchi, T., Xu, J., and Dulac, C. (2007). A functional circuit underlying male sexual behaviour in the female mouse brain. *Nature* 448, 1009–1014.
- Kitamura, T., Ogawa, S.K., Roy, D.S., Okuyama, T., Morrissey, M.D., Smith, L.M., Redondo, R.L., and Tonegawa, S. (2017). Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science* 356, 73–78.
- Klausberger, T., and Somogyi, P. (2008). Neuronal diversity and temporal dynamics: the unity of hippocampal circuit operations. *Science* 321, 53–57.
- Kohl, J., Babayan, B.M., Rubinstein, N.D., Autry, A.E., Marin-Rodriguez, B., Kapoor, V., Miyamishi, K., Zweifel, L.S., Luo, L., Uchida, N., et al. (2018). Functional circuit architecture underlying parental behaviour. *Nature* 556, 326–331.
- Lipinski, M., Muñoz-Viana, R., Del Blanco, B., Marquez-Galera, A., Medrano-Relinque, J., Caramés, J.M., Szczepankiewicz, A.A., Fernandez-Albert, J., Navarrón, C.M., Olivares, R., Wilczyński, G.M., Canals, S., Lopez-Atalaya, J.P., Barco, A. (2020). KAT3-dependent acetylation of cell type-specific genes maintains neuronal identity in the adult mouse brain. *Nat. Commun.* 11(1), 25588.
- Liu, Y.U., Ying, Y., Li, Y., Eyo, U.B., Chen, T., Zheng, J., Umpierre, A.D., Zhu, J., Bosco, D.B., Dong, H., et al. (2019). Neuronal network activity controls microglial process surveillance in awake mice via norepinephrine signaling. *Nat. Neurosci.* 22, 1771–1781.
- Lopez-Atalaya, J.P., Ito, S., Valor, L.M., Benito, E., and Barco, A. (2013). Genomic targets, and histone acetylation and gene expression profiling of neural HDAC inhibition. *Nucleic Acids Res.* 41(17), 8072–8084.
- Luo, L., Callaway, E.M., and Svoboda, K. (2018). Genetic Dissection of Neural Circuits: A Decade of Progress. *Neuron* 98, 256–281.
- Masvidal-Codina, E., Illa, X., Dasilva, M., Calia, A.B., Dragojević, T., Vidal-Rosas, E.E., Prats-Alfonso, E., Martínez-Aguilar, J., De la Cruz, J.M., Garcia-Cortadella, R., et al. (2019). High-resolution mapping of infraslow cortical brain activity enabled by graphene microtransistors. *Nat. Mater.* 18, 280–288.

- Neely, R.M., Piech, D.K., Santacruz, S.R., Maharbiz, M.M., and Carmena, J.M. (2018). Recent advances in neural dust: towards a neural interface platform. *Curr. Opin. Neurobiol.* 50, 64–71.
- Pearl, J. (2000). *Causality: models, reasoning, and inference*. Cambridge University Press.
- Perea, G., Navarrete, M., and Araque, A. (2009). Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information. *Trends Neurosci.* 32, 421–431.
- Rangaraju, V., Tom Dieck, S., and Schuman, E.M. (2017). Local translation in neuronal compartments: how local is local? *EMBO Rep.* 18, 693–711.
- Stringer, C., Pachitariu, M., Steinmetz, N., Reddy, C.B., Carandini, M., Harris, K.D. (2019). Spontaneous behaviors drive multidimensional, brainwide activity. *Science* (80-), 364.
- Tasic, B., Menon, V., Nguyen, T.N., Kim, T.K., Jarsky, T., Yao, Z., Levi, B., Gray, L.T., Sorensen, S.A., Dolbeare, T., et al. (2016). Adult mouse cortical cell taxonomy revealed by single cell transcriptomics. *Nat. Neurosci.* 19, 335–346.
- Tovote, P., Fadok, J.P., and Lüthi, A. (2015). Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 317–331.
- Valero, M., Cid, E., Averkin, R.G., Aguilar, J., Sanchez-Aguilera, A., Viney, T.J., Gomez-Dominguez, D., Bellistri, E., De La Prida, L.M. (2015). Determinants of different deep and superficial CA1 pyramidal cell dynamics during sharp-wave ripples. *Nat. Neurosci.* 18(9), 1281–1290.
- Vickovic, S., Eraslan, G., Salmén, F., Klughammer, J., Stenbeck, L., Schapiro, D., Äijö, T., Bonneau, R., Bergensträhle, L., Navarro, J.F., et al. (2019). High-definition spatial transcriptomics for in situ tissue profiling. *Nat. Methods* 16, 987–990.
- Zeisel, A., Hochgerner, H., Lönnerberg, P., Johnsson, A., Memic, F., van der Zwan, J., Häring, M., Braun, E., Borm, L.E., La Manno, G., et al. (2018). Molecular Architecture of the Mouse Nervous System. *Cell* 174, 999–1014.e22.
- Zhang, Z., Russell, L.E., Packer, A.M., Gauld, O.M., and Häusser, M. (2018). Closed-loop all-optical interrogation of neural circuits in vivo. *Nat. Methods* 15, 1037–1040.
- Zhong, S., Ding, W., Sun, L., Lu, Y., Dong, H., Fan, X., Liu, Z., Chen, R., Zhang, S., M.A., Q., et al. (2020). Decoding the development of the human hippocampus. *Nature* 577, 531–536.

DESAFÍO 3

RESUMEN

Pocas cosas nos fascinan tanto como entender la cognición humana. Le debemos nuestra capacidad de adaptación a un entorno complejo en continuo cambio, garantiza que las decisiones se tomen sobre la base de los conocimientos, previamente adquiridos a través de la experiencia o transmitidos de generación en generación en la cultura. También son las capacidades cognitivas las que nos permiten imaginar el futuro para anticiparnos a él, siendo creativos en la resolución de problemas, pero también identificar la belleza en nuestras percepciones y reproducirla en las obras de arte. Nuestras capacidades cognitivas nos hacen humanos.

La búsqueda de una teoría integral de la cognición implica reconocer primero que muchas de las dinámicas fundamentales que permiten el procesamiento de la información pueden, de hecho, ser implementadas por diferentes soportes biológicos, no solo los cerebros, y que esto ha sido ampliamente explotado por la evolución. Por consiguiente, los planes de investigación futuros deben estudiar la cognición como el conjunto total de mecanismos y procesos que subyacen a la adquisición, almacenamiento, procesamiento y uso de la información. Esto tiene que hacerse a todos los niveles de organización y los diversos sistemas biológicos, conectados entre sí y con el medio ambiente. En resumen, el camino que la ciencia cognitiva necesita tomar, representa la refundación de una disciplina del conocimiento. Identificamos tres pilares: 1) centrarse en los organismos (no solo en los órganos) y en los colectivos de organismos, 2) plantear la dimensión ecológica del comportamiento cognitivo y 3) considerar una perspectiva evolutiva, cultural e histórica. La ciencia cognitiva ya no puede correr por caminos paralelos, sino que debe converger y definir una nueva dirección holística que traiga consigo una nueva comprensión.

PALABRAS CLAVE

cognición | comportamiento | consciencia
cerebro corporizado | individualidad
colectividad | sociedad | contexto
mente extendida | inteligencia artificial
cerebro-IA | cultura | evolución

DESAFÍO 3

COGNICIÓN, COMPORTA- MIENTOS COLECTIVOS Y CONSCIENCIA

coordinadores

Santiago Canals (IN, CSIC-UMH)

Frederic Bartumeus (CEAB, CSIC, ICREA)

Gustavo Diex (Laboratorio De Nirakara)

Fernando Maestú (UCM)

Investigadores participantesAlejandro Gómez-Marín
(IN, CSIC-UMH)Luis Martínez-Otero
(IN, CSIC-UMH)

Cristina Márquez (IN, CSIC-UMH)

Sergi Valverde (IBE, CSIC-UPF)

Emilio Hernández-García
(IFISC, CSIC-UIB)

Cristóbal López (IFISC, CSIC-UIB)

Claudio Mirasso (IFISC, CSIC-UIB)

Dolores del Castillo
(CAR, CSIC-UPM)

Eduardo Rocón (CAR, CSIC-UPM)

Felipe Criado-Boado
(Incipit, CSIC)**Colaboradores no CSIC**John RB Palmer
(Universidad Pompeu Fabra)Nazareth Castellanos
(IFISC, CSIC-UIB y Laboratorio de Nirakara)

1-INTRODUCCIÓN Y DESCRIPCIÓN GENERAL

La cognición (del latín *cognitio* «examen», «aprendizaje» o «conocimiento») se refiere al proceso de adquisición de conocimiento y comprensión a través del pensamiento, la experiencia y los sentidos. Subyace a funciones y procesos como la atención, la formación del conocimiento, la memoria, el juicio y la evaluación, el razonamiento, la computación y la toma de decisiones.

1.1 La cognición existe en todos los sistemas biológicos

Sin duda, el Sistema Nervioso Central (SNC) soporta estas funciones en muchos organismos. A lo largo de la evolución, el SNC ha desarrollado mecanismos moleculares y de señalización especializados, tipos de células y circuitos neuronales para mantenerlos.

Sin embargo, los cerebros (o redes neuronales), no tienen el monopolio de las funciones de señalización que implementan muchos de estos notables

Buscar una teoría integral de la cognición implica reconocer que muchas de las dinámicas clave que permiten el procesamiento de la información pueden, de hecho, ser implementadas por diferentes soportes biológicos, y esto ha sido ampliamente explotado por los organismos a lo largo del árbol de la vida. La presión evolutiva para optimizar la toma de decisiones ha llevado a la inevitable explotación de la historia pasada (memoria) y el procesamiento de la información (computación). Es importante recordar, sin embargo, que la toma de decisiones ocurre a todos los niveles de organización biológica (Baluška y Levin 2016). Por ejemplo, los organismos multicelulares, tanto los animales como las plantas superiores, exhiben comportamientos dirigidos complejos, también en sus niveles celulares y subcelulares.

Por lo tanto, uno de los grandes desafíos que debemos considerar cuando pensemos en los planes de investigación futuros es la comprensión de la cognición como el conjunto total de mecanismos y procesos que subyacen a la adquisición, el almacenamiento, el procesamiento y el uso de la información, en cada nivel de organización (Lyon, 2015).

1.2 La cognición implica interacciones entre sistemas biológicos, con el medio ambiente y los artefactos inanimados

El conjunto de mecanismos y procesos que construyen las funciones cognitivas implica diferentes niveles de organización biológica en sistemas conectados entre sí y con el medio ambiente. Ejemplos claros de esas interfaces son las interacciones célula-tejido (funcionamiento de los órganos, cáncer), cerebro-cuerpo (por ejemplo, el eje cerebro-intestino), individuos-grupos (por ejemplo, comportamiento colectivo, dinámica social), sociedad-ecosistema (por ejemplo, economía, clima, epidemias).

La ciencia del comportamiento y la neurociencia cognitiva han tendido a tratar el medio ambiente como un conjunto fijo de limitaciones para la acción (Sterelny 2004). Sin embargo, los recientes avances en las ciencias cognitivas han demostrado la relación bidireccional entre los agentes vivos y sus entornos. La llamada teoría de la construcción de nichos ha demostrado que los organismos no responden de manera meramente pasiva a los desafíos de sus entornos, sino que los modifican activamente, transformando así la acción del entorno sobre sí mismos y sobre sus descendientes (Odling-Smee et al. 2003). Esta perspectiva se basa en las ideas de Dewey que transforman el reflejo estímulo-respuesta de la relación entre un organismo y el medio ambiente, en un bucle de retroalimentación en el que la percepción sensorial y las acciones

motrices mantienen un equilibrio dinámico mediante la interacción con un medio ambiente cambiante y transformable (Dewey 1897). Los seres humanos son el ejemplo más destacado de una construcción permanente de nuestros propios nichos, no sólo mediante artefactos materiales como herramientas o ropa, sino también mediante artefactos epistémicos que amplían nuestras capacidades cognitivas (Clark y Chalmers 1998). Por ejemplo, las pinturas, los registros escritos, las canciones o los cuentos permiten a los humanos aliviar la carga de la memoria almacenando información en el entorno. Así, al igual que los factores ambientales y citoplasmáticos se consideran junto con los genes como recursos que permiten el desarrollo, la cognición extendida sostiene que los recursos externos, desde un cuaderno de notas donde almacenamos información, a los algoritmos de IA en los dispositivos inteligentes que transportamos con nosotros, pueden desempeñar un papel funcional fundamental dentro de un proceso cognitivo. Esto ha llevado a los defensores de la llamada «memoria extendida» a argumentar que la memoria (y en general la cognición) supera los límites del cerebro individual, y debe considerarse, no solo como una capacidad corporizada (embodiment), sino también como una capacidad extendida.

Es más, si queremos ser realmente completos en nuestra definición de la cognición, no podemos ni siquiera limitarnos a las interacciones entre sistemas biológicos, sino que también tenemos que considerar las interacciones entre los mundos biológicos y no biológicos. Como planteó Maurice Merleau-Ponty (1963), consideremos a un ciego con un bastón navegando por una calle de la ciudad, ¿dónde termina el yo del ciego? ¿En sus uñas? ¿En el mango del bastón? ¿En su punta? No es fácil responder a esta pregunta porque la representación de los límites del yo puede ser realmente dinámica, cambiando casi instantáneamente según el contexto y la tarea. Las mujeres africanas de las tribus Kikuyo y Luo pueden llevar más peso sobre sus cabezas que incluso el recluta más capaz del ejército (Heglund et al. 1995). Lo hacen mediante una mejor transferencia de energía potencial gravitatoria y energía cinética durante el movimiento de péndulo invertido de cada ciclo de pasos. Sorprendentemente, esta mejora del comportamiento motor no puede aplicarse cuando se deja la carga, como si la memoria del programa mejorado de marcha solo estuviera disponible en ese contexto particular, como si la propia carga se considerara parte del cuerpo de la portadora. Por lo tanto, para nuestros propósitos, como veremos más adelante, podríamos estar mejor considerando que nuestras capacidades cognitivas se extienden más allá de nuestros cuerpos, a la cultura y el mundo material. De esta manera, definimos otro gran desafío

en este campo, que implica el estudio de las llamadas capacidades cognitivas «extendidas».

1.3 La cognición requiere un enfoque interdisciplinario con conceptos e instrumentos comunes

Los ejemplos de redes cognitivas van desde el sistema nervioso, hasta insectos sociales, ecosistemas, economías, ciudades y civilizaciones. «Más allá de los papeles funcionales específicos que desempeñan y las formas que pueden adoptar (por ejemplo, pequeño/grande, distribuido/centralizado, modular/jerárquico o vivo/artificial), todos los sistemas cognitivos están compuestos de múltiples componentes que intercambian y reaccionan a señales tanto ambientales como internas para reunir, almacenar y procesar información» (Solé, Moses y Forrest, 2019). Es importante que se esperen y se exploren principios organizativos comunes. Creemos que los primeros pasos hacia una visión integrada de la cognición se derivarán de compartir conceptos transfronterizos e instrumentos cuantitativos entre disciplinas (por ejemplo, neurociencia, física, etología, ecología, humanidades).

Algunos de los posibles puntos en común se sugirieron hace casi tres décadas (Farmer 1990), incluyendo dos propiedades clave compartidas por la mayoría de los modelos conexos: 1) las interacciones entre las variables en un momento dado están explícitamente limitadas a una lista finita de conexiones, y 2) las conexiones pueden cambiar, en el sentido de que su fuerza y/o patrón de conectividad puede cambiar con el tiempo. Por ejemplo, en el caso del sistema nervioso, los contactos sinápticos modulan dinámicamente el conectoma; en el caso de las hormigas de las colonias, hay en juego diferentes tipos de interacciones entre hormigas, desde los contactos de las antenas hasta la liberación de feromonas, y la «tasa o densidad» de las interacciones, más que las propias interacciones, modulan el conectoma (Gordon et al. 2010). Otros conceptos básicos en el estudio de la cognición son los relacionados con la información. En los sistemas vivos, es crucial captar la naturaleza dual de la información, tanto estructural como computacional (Mitchell 2009, O'Connor et al 2019). Algunas formas de información almacenada en las estructuras biológicas tienen valor energético y limitan los posibles estados futuros de un sistema. Las medidas cuantitativas de la información estructural (sintáctica) no logran captar el contenido de la información (información semiótica) y cómo se interpreta, procesa o transforma. Estos últimos procesos están mucho más relacionados con el concepto de computación biológica (Mitchell 2009). Aunque múltiples sistemas pueden desarrollar una red cognitiva, pueden diferir

en sus niveles de complejidad. En el estudio de la cognición, sigue siendo un gran desafío llenar el vacío entre la caracterización de las propiedades mecanicistas cognitivas (información sintáctica o estructural) y la aparición de sistemas semióticos complejos. Esta dificultad explica claramente la existencia de diferentes niveles de complejidad en las redes cognitivas.

En general, está claro que para llevar la ciencia cognitiva al siguiente nivel se requerirá una investigación transdisciplinaria en la que, (1) se estudien diferentes estructuras biológicas como agentes cognitivos, (2) la neurociencia no se separe de la biología sino que se integre con ella para comprender un organismo, (3) se reconozca que la función cognitiva tiene una dimensión evolutiva y ecológica, (4) los subproductos cognitivos actúen sobre el medio en el que viven (y lo transformen), que a su vez transformen las necesidades de adaptación de los sistemas cognitivos, desarrollando nuevas funciones cognitivas. El estudio de las sociedades humanas mediante la innovación y la producción de artefactos culturales o, más recientemente, el impacto de las interacciones entre la inteligencia artificial y el cerebro, entran en juego como disciplinas transversales fundamentales para una comprensión global de la cognición. De los puntos anteriores, parece obvio que sólo un programa de investigación transdisciplinario producirá un conocimiento sintético y de primeros principios sobre los procesos cognitivos.

2-IMPACTO EN EL CONTEXTO DE LA CIENCIA BÁSICA Y SUS POSIBLES APLICACIONES

En pocas palabras, el camino que la ciencia cognitiva debe tomar, y cuyos primeros pasos indudablemente comienzan ahora y se extenderán por lo menos durante los próximos 10 años, implica la refundación de una disciplina del conocimiento. La ciencia sobre la cognición no puede practicarse de forma aislada y en paralelo, sino que debe converger, definir una nueva dirección holística, y luego producir una nueva comprensión. Una clara oportunidad hacia el desarrollo de un lenguaje común, la encontramos en el conjunto de herramientas experimentales y computacionales que las distintas disciplinas relacionadas con las ciencias cognitivas usan. Existe un abanico de infraestructuras experimentales y capacidades analíticas aprovechables que se pueden aplicar en el espectro cognitivo transdisciplinario, desde las ciencias experimentales hasta las sociales (por ejemplo, sistemas de seguimiento ocular, sistemas de rastreo de movimientos de alto rendimiento, herramientas de física estadística como el análisis de redes, el aprendizaje automático, etc.).

Esta refundación de la disciplina debe ser necesariamente perturbadora a todos los niveles, por ejemplo, académico, sanitario, tecnológico, social, económico y educativo. Basta decir que las percepciones que tenemos de nosotros mismos en el mundo y el universo forman nuestro marco de pensamiento. Los cambios en este marco a menudo vinieron en el pasado asociados a las revoluciones científicas y representaron un salto en cuanto al grado y capacidad de civilización. Esto podría ser solo una promesa, ¡pero una enorme!

Academia

- Refundar las ciencias cognitivas unificando disciplinas de conocimiento tradicionalmente separadas. Esto traerá consigo definiciones operacionales compartidas de las funciones cognitivas y la complementación de los puntos de vista y métodos de estudio. En general, el impacto es desarrollar un enfoque más científico para los humanos y las humanidades; y un enfoque más humano y humanístico para la ciencia y los científicos.
- La disección de las redes neuronales no aportará por sí misma la comprensión de las funciones cognitivas; se requieren propiedades corporizadas y extendidas de la cognición. La perspectiva holística hará finalmente accesibles las respuestas a problemas clásicos aún no resueltos.
- Se formularán nuevas preguntas y se propondrán teorías sobre la base de la hibridación entre disciplinas y nuevas posibilidades experimentales que permitirán ir más allá de las limitaciones de los laboratorios experimentales estándar. Laboratorios novedosos y de base más ecológica, junto con los llamados experimentos en la vida real, fuera de los laboratorios tradicionales, también validarán o contradirán las proposiciones teóricas actuales.
- El considerar seriamente la colectividad implicará que la individualidad (en contraposición a la media) también ganará relevancia y dimensión para una comprensión personalizada de las funciones cognitivas

Salud

- La comprensión del comportamiento a nivel colectivo puede tener numerosas repercusiones en salud. Desde el diseño de estructuras resistentes a escala social, llamémoslas espacios «favorables a la cognición», hasta la comprensión de los procesos celulares en las

enfermedades (por ejemplo, el cáncer), o la dinámica de los microorganismos.

- La enfermedad, en cualquiera de sus formas, ya sea que afecte directamente al SNC o no, física o psicológica, se refleja en algunas de nuestras capacidades cognitivas, como no puede ser de otra manera. Por lo tanto, una mejor comprensión de la cognición, sus dimensiones, y los puntos de entrada para el tratamiento, tendrá un enorme impacto en salud. Un ejemplo obvio es el impacto de las interacciones cerebro-cuerpo en la cognición, la salud mental y el bienestar.
- La comprensión de la cognición mediada por la interacción cerebro-cuerpo también repercutirá en la tecnología de la interfaz hombre-máquina utilizada en la rehabilitación, las prótesis de miembros, los exoesqueletos o los dispositivos de memoria ampliada.
- Los experimentos en la vida real, las tecnologías vestibles y las técnicas de percepción artificial (por ejemplo, la visión artificial), al romper las barreras traslacionales impuestas por las condiciones limitadas que ofrece el laboratorio tradicional, repercutirán en una mayor capacidad de diagnóstico de patologías en sus primeras etapas (por ejemplo, los niños en la escuela) facilitando la aplicación de terapias tempranas.
- La comprensión de la cognición en el límite entre los humanos y los algoritmos de IA impactará en la comprensión y el tratamiento de los comportamientos adictivos.

Tecnología

- Desarrollo de nuevas tecnologías para medidas integradas (es decir, electrofisiología de todo el cuerpo, estado de la microbiota, movimiento, medidas continuas del sistema inmunológico, pruebas cognitivas).
- Mejora de las interfases hombre-máquina (HMI, siglas en inglés) mediante la inclusión de propiedades cognitivas en los diseños de las máquinas, información retroalimentada a través de la memoria y la percepción propioceptiva. Autopercepción de la máquina.
- Algoritmos bioinspirados, redes de procesamiento de información resilientes.
- Robots domésticos humanizados y una interacción optimizada mediante herramientas digitales.
- Sistemas autónomos implementados con capacidades cognitivas (es decir, toma de decisiones).

Educación

- Incorporación de conocimientos sobre los mecanismos cognitivos en las metodologías educativas, por ejemplo, el uso «inteligente» de las tecnologías digitales, la mejora de la capacidad de optimización en dinámicas de grupo, el procesamiento de la información y la toma de decisiones en el aula.
- Diseño de espacios para un aprendizaje óptimo.
- Programas educativos sobre la interacción cerebro-cuerpo para comprender el valor de la nutrición, la actividad física y la comprensión de las reacciones fisiológicas en contextos estresantes, y el valor del arte como máxima expresión de un sistema cognitivo.
- Combatir el impacto negativo de la tecnología en la atención, y la aceptación de noticias «falsas».
- Incluir una noción transversal y evolutiva de la cognición en los planes de estudio de la escuela.
- Enseñar el valor de la transdisciplinariedad en la educación superior.

Sociedad

- Una mejor comprensión de las propiedades y capacidades que nos hacen humanos, y de las que compartimos con otras especies, junto con la importancia del colectivo y del hábitat, debería tener un impacto positivo en la construcción de una sociedad mundial más justa y sostenible.
- La moral y la empatía son procesos fundamentales que guían nuestras decisiones, percepciones, acciones, sentimientos y emociones. La comprensión rigurosa de estos procesos educaría a la sociedad sobre cómo nos organizamos y, por supuesto, ayudaría a identificar los mecanismos en los que esto no sucede (intimidación, trastorno de personalidad límite y antisocial, psicopatía).
- Comprensión de las interacciones humano-ecológicas y el cambio climático como ejemplo de posibles efectos en redes cognitivas.
- Detección de patrones de comportamiento colectivo que pueden instruir protocolos institucionales para guiar el comportamiento de la masa en situaciones extremas.
- Mejora de la capacidad para planificar y responder a la migración climática o para incorporar cambios en las pautas de movilidad humana en los modelos epidemiológicos mediante la comprensión de la forma en

que las personas perciben y comprenden los espacios por los que se desplazan.

- Diseño de espacios privados y sociales y ciudades inteligentes bajo el concepto de arquitecturas «cognitive-friendly».
- Respuesta a las preocupaciones de la sociedad, y las cuestiones éticas asociadas, sobre el impacto de la inteligencia artificial, en particular en términos de relaciones sociales.
- La lucha contra los fenómenos de falsificación de noticias y de sobrecarga de información que amplifica la desigualdad social y debilita las democracias modernas.

3—RETOS CLAVE DEL DESAFÍO

Reflexionando sobre las múltiples dimensiones de la cognición introducidas anteriormente, hemos organizado los desafíos que la ciencia cognitiva debe enfrentar en 4 categorías:

3.1 La cognición en el mundo real

Definimos los sistemas cognitivos como redes de sistemas multiagente capaces de procesar, computar y almacenar información para generar acción y toma de decisiones. Los sistemas cognitivos pueden mostrar diferentes niveles de organización, así como diferentes tipos de relaciones con el entorno que los rodea. Para comprender cómo los sistemas cognitivos integran la información del entorno, la experiencia pasada y los estados internos para producir comportamientos útiles, necesitamos evaluar: i) los grados de libertad de los agentes (es decir, la movilidad, la variabilidad del comportamiento), ii) las pautas «emergentes» producidas por ellos (dinámica social y colectiva), y iii) los mecanismos causales que dan lugar a respuestas cognitivas a escalas ecológicas adecuadas y niveles de complejidad ambiental (de sintáctica a semiótica).

¿Cuál es el conjunto mínimo de procesos fundamentales en la cognición?
 ¿Cuáles son las diferencias clave entre los cerebros sólido y líquido, particularmente en su potencial cognitivo, la capacidad de resolver problemas particulares y adaptarse a entornos, y las estrategias de procesamiento de la información? ¿Cómo afectaron a los sistemas cognitivos la exploración activa del medio ambiente, la producción de artilugios para relacionarse con el mundo y comprenderlo, y otras innovaciones evolutivas? La búsqueda de principios organizativos comunes en los sistemas cognitivos requerirá de la física

estadística, la teoría de redes (Barabasi 2014) y una perspectiva de sistemas complejos (Mitchell 2009), y asegurarse de hacer frente a diferentes fuentes de variabilidad e incertidumbre en diferentes niveles organizativos (por ejemplo, la personalidad, la división del trabajo, los estados internos). Desde una perspectiva experimental, el desafío consiste en identificar la variabilidad inherente en las arenas de comportamiento a gran escala (Bartumeus et al. 2016), representar mejor la complejidad ambiental, incluida la creación de laboratorios de realidad virtual, y extraer datos significativos de los experimentos en las arenas de comportamiento «digitales» que proporcionan las redes sociales (Twitter, Facebook).

Movilidad: cerebros sólidos y líquidos

La movilidad a nivel de agente (por ejemplo, moléculas, células, organismos), puede modular fuertemente las respuestas de los sistemas cognitivos. En particular, la dinámica colectiva que muestran grandes poblaciones de agentes interactuando de forma no lineal depende claramente de si los componentes básicos de la red son móviles o no. De hecho, la densidad y el movimiento de los agentes explican la base de los fenómenos de inteligencia distribuida en los modelos de cerebro líquido (por ejemplo, Piñeiro y Solé 2019).

En la actualidad, la biología de sistemas (Krummel, Bartumeus y Gérard 2016), la ecología (Nathan et al. 2008) y las ciencias sociales (Palmer et al. 2012, Zangheni et al. 2014) se están revolucionando por el acceso masivo a la movilidad de alto rendimiento y a los datos espaciales del mundo real (por ejemplo, técnicas de grabación de vídeo y análisis masivo de datos, GPS y dispositivos de biologging en campo, aplicaciones de móvil, análisis de datos geolocalizado en redes sociales como Twitter, fuentes de datos abiertos en Sistemas de Información Geográfica). Esta revolución tecnológica mejorará claramente nuestra comprensión de los sistemas cognitivos. Ambos campos pueden ahora comenzar a responder preguntas relevantes (pero aún no resueltas) sobre cómo las células, los organismos y los humanos perciben y utilizan el espacio, y cómo eligen dónde ir o pasar el tiempo. Estas preguntas se centran en múltiples escalas espaciales y temporales, y ganan mucho interés en el contexto de los volátiles e inciertos entornos sociales y físicos. ¿Cómo buscan los animales/personas cosas en el espacio geográfico bajo distintos niveles de información o sin ninguna información realmente útil (por ejemplo, estrategias de búsqueda)? ¿Cómo se determinan y comprenden los espacios de actividad diaria y los usos del espacio? ¿Cómo eligen los migrantes (células/animales/personas) sus rutas y destinos? ¿Cómo se agregan e interactúan las decisiones

individuales en los colectivos? ¿Cuáles son los efectos de los diferentes cambios en el entorno social y físico en este tipo de cuestiones? (por ejemplo, guerras, emergencias climáticas, contaminación, brotes de enfermedades).

Variabilidad y sesgos de comportamiento

Además de la movilidad, las reglas de interacción y la variabilidad intrínseca del comportamiento de los «agentes» también pueden modular fuertemente las respuestas de los sistemas cognitivos. La variabilidad del comportamiento (personalidades, estereotipos) es una dimensión importante de la variación ecológica y evolutiva dentro de los sistemas vivos (Wolf y Weissing 2012). En este contexto, la nueva era de los «Grandes Datos de Comportamiento» (Gómez-Marín et al. 2014), junto con los enfoques de aprendizaje automático e inteligencia artificial (por ejemplo, Berman et al. 2014), promete una visión muy sintética y exhaustiva del comportamiento y su variabilidad real, unificando campos tradicionalmente separados como las neurociencias, la etología y la ecología del comportamiento (Gómez-Marín et al. 2014).

Una de las claves del análisis de la variabilidad del comportamiento es la identificación de las limitaciones evolutivas cognitivas y, más concretamente, de la existencia de sesgos y errores sistemáticos. Considerados en la teoría prospectiva (Kahneman 2011), estos tipos de sesgos son comunes en todos los sistemas cognitivos (Friggeri et al. 2014, Wendt et al. 2019, Oro 2019). En las especies sociales de larga vida, la información culturalmente sesgada, los rumores y las mentiras no sólo modifican el procesamiento de la información sino que a menudo lo amplifican, de modo que la toma de decisiones, por ejemplo, quedarse o dejar una zona con alta densidad de recursos, se extiende más rápidamente en la población, produciendo dinámicas poblacionales no lineales y fenómenos de transición críticos (Oro 2019). Entre los seres humanos, los sesgos cognitivos se explotan y amplifican masivamente en la publicidad, pero también en otros contextos de comunicación en forma de «noticias falsas» o «sobrecarga de información». Claramente, los sesgos cognitivos y su impacto en los colectivos deben formar parte de los programas de investigación cognitiva, ya que tiene consecuencias relevantes para nuestras sociedades y democracias.

Cultura e innovación tecnológica

Sólo recientemente hemos empezado a considerar seriamente el impacto de las tecnologías en los procesos cognitivos, y a desarrollar, por ejemplo, un enfoque cuantitativo de la evolución cultural dentro de los marcos cognitivos

(Heyes 2018). ¿Son los productos culturales (es decir, el arte, la tecnología) el resultado de mecanismos cognitivos colectivos (“gadgets cognitivos” sensu Heyes 2018) o están codificados neurogenéticamente? ¿Cómo evoluciona la «cognición cultural» con la aparición de artefactos innovadores tanto en la antigüedad (fuego, rueda, pintura) como en la modernidad (innovaciones tecnológicas)? El desarrollo de estos novedosos marcos conceptuales tiene implicaciones prácticas, por ejemplo, en la rehabilitación y la educación, pero también fundamentales, como la ampliación de la teoría de la evolución para dar cabida también a la evolución de los artefactos culturales y a la noción de mecanismos cognitivos culturales.

3.2 La cognición individual en contextos complejos: redes neuronales corporizadas en organismos

De los conceptos previamente introducidos, se deduce que solo podremos explicar la cognición cerebral si estudiamos los circuitos neuronales cuando están «trabajando» para resolver las tareas para las que evolucionaron.

Los circuitos neuronales que apoyan/habilitan las capacidades cognitivas

Hay una necesidad urgente de una comprensión más completa de los circuitos neuronales que subyacen a la función cognitiva compleja. Todavía nos falta un conocimiento relevante sobre cómo funciona el cerebro sano en la cognición sofisticada, cómo la toma de decisiones, la percepción del tiempo, la creatividad... y como tema transversal, cómo el estado interno (las emociones) modulan todo esto. La falta de un modelo de la mente que explique las interacciones entre los procesos cognitivos explica por qué seguimos evaluando la cognición en entornos simples y altamente controlados. Las situaciones cognitivas complejas están virtualmente ausentes en el panorama experimental actual, y este es el siguiente paso obvio que la neurociencia cognitiva debe dar.

Sobre la base de los superlativos avances técnicos de la neurociencia que nos permiten vigilar y manipular circuitos neuronales específicos con una precisión, especificidad y resolución cada vez mayores (Boyden 2015)(ver desafío 5b), deberíamos dedicar comparativamente mayores esfuerzos a proporcionar tareas conductuales cualitativamente mejoradas, apoyadas en la conceptualización de los procesos cognitivos en estudio y enriquecidas con sólidos enfoques cuantitativos. Debemos diseñar paradigmas conductuales ecológicamente válidos, contruidos desde la perspectiva perceptiva del

organismo en uso, para estudiar los procesos pertinentes desde el punto de vista etológico para los que el cerebro ha sido moldeado a través de la evolución, pero sin renunciar a la enorme ventaja de los entornos bien controlados en el laboratorio que permitirán la disección fina de los circuitos neuronales de procesos cognitivos sofisticados. El uso de la realidad virtual en los experimentos con humanos y en las arenas del comportamiento de los animales que reproducen los contextos naturales será estratégico para lograr este objetivo en los próximos años.

La implementación cerebral de las funciones cognitivas requiere la interacción entre redes neuronales especializadas distribuidas en la anatomía del cerebro (Álvarez-Salvado et al. 2014, Canals et al. 2009); sin embargo, se desconoce cómo estas interacciones desarrollan un sistema cognitivo con propiedades semánticas. Dado que los seres humanos, como muchos otros animales sociales, dependen de la información social para aprender las contingencias del mundo y orientar sus acciones motivadas (Olsson et al, 2020; Márquez et al, 2015), la inclusión de una perspectiva de «segunda persona» en el estudio de las redes cerebrales individuales será muy relevante. Nuestra comprensión actual del cerebro se basa principalmente en sujetos individuales. En otras palabras, la comprensión de la función en cualquier nivel de complejidad implica una red de redes. Traer la perspectiva multiagente al estudio de las redes cerebrales individuales es un reto de la neurociencia que no puede esperar más.

Conocimiento incorporado: interacción cerebro-cuerpo

Los circuitos neuronales no tienen el monopolio de las funciones de comunicación/señalización implementadas por los algoritmos de cognición. No debemos olvidar que las neuronas especializaron mecanismos de señalización celular que existían mucho antes de la aparición del SNC en la evolución, para orquestar la fisiología, el desarrollo embrionario, el comportamiento. Las características fundamentales de las redes cerebrales para procesar y almacenar información, como la excitabilidad celular y la plasticidad dependiente de la actividad, están presentes en diferentes tipos de células de muchos tejidos. Incluso en el tejido nervioso, las células no neuronales como las células gliales se reconocen cada vez más como elementos importantes que contribuyen a la capacidad de cómputo y a las funciones cognitivas del SNC. Por lo tanto, no debería sorprender que los algoritmos de procesamiento de información puedan aplicarse sobre múltiples soportes biológicos (Marr 1984).

Abrazar esta simple idea, biológicamente fundamentada, abre un fascinante mundo de posibilidades al concepto de cognición. Hay formas de comunicación que van más allá de los límites del SNC y que contribuyen a implementar los algoritmos que hay detrás de la cognición. Así, la cognición impregna todo el organismo. Se hace inmediatamente evidente la importancia de comprender la influencia bidireccional entre el SNC y el cuerpo: el impacto en las funciones cognitivas del eje vísceras-cerebro y el eje sistema inmunológico-cerebro, o las limitaciones que el sistema músculo-esquelético impone a la percepción del entorno, la planificación de acciones motoras y otros procesos cognitivos (Foglia y Wilson 2013). Por ejemplo, las iniciativas actuales tratan de desvelar el papel de la interacción entre el cerebro y el cuerpo (corazón, respiración, intestino y microbiota) que subyace a la regulación emocional, la memoria y sus déficits debidos a trastornos neurológicos y psiquiátricos como el Alzheimer o la depresión grave.

3.3 Híbrido-cognición: algoritmo humano, interacciones hombre-máquina

La cognición humana y las interacciones sociales tienen lugar en un mundo cada vez más dominado por la inteligencia artificial. Una línea de investigación clave en un futuro, debería explorar cómo la inteligencia artificial cambia el pensamiento y comportamiento humano. Esta comprensión se retroalimentará en el desarrollo de la IA y sus múltiples implementaciones en sistemas autónomos como los robots, mejorará la integración de las interfaces hombre-máquina. Al mismo tiempo, destacamos las nuevas oportunidades que ofrecen los algoritmos de IA de última generación como herramientas para investigar la cognición (Dabney et al. 2020). Al hacer progresivamente explícitas las diferencias y similitudes entre la investigación en IA y en neurociencias, avanzamos en la comprensión de cómo funcionan los cerebros a la luz de lo diferente que funcionan las máquinas.

Los avances en la Inteligencia Artificial han hecho posible el desarrollo de algoritmos con la capacidad de emular funciones cognitivas humanas. Sin embargo, todavía se basan en operaciones sintácticas carentes de un pensamiento semántico, lo que impide que los sistemas de IA comprendan y desarrollen comportamientos cognitivos y emocionales complejos. Existe todavía una gran diferencia entre nuestras expectativas y la realidad de los robots sociales (Yang et al. 2018). Una nueva generación de robots que responden y desencadenan emociones humanas no solo permitirá una colaboración más eficiente, sino que también podría estimular el desarrollo de vínculos sociales a

largo plazo entre humanos y estos agentes artificiales. ¿Cómo perciben los humanos estos agentes artificiales en relación con otros humanos, mascotas y otros animales, herramientas y objetos? Responder a este tipo de preguntas no solo es fundamental para lograr una nueva generación de robots con los que podamos vivir, sino que también nos ayudará a comprender y apoyar los cambios sociales resultantes en los campos de la educación, la ética y el derecho.

La investigación en IA del futuro deberá llevarse a cabo mediante experimentos en la vida real, recolectando datos sobre interacciones que ocurren en tiempo real (Henschel et al. 2020). El esfuerzo valdrá la pena, ya que nos aportará respuestas a preguntas como: ¿cuáles son las implicaciones de trasladar a las máquinas un conjunto cada vez más amplio de actividades cognitivas y de toma de decisiones? ¿Cómo están cambiando las interacciones sociales en la medida que son cada vez más mediadas por algoritmos? ¿Cuáles son las implicaciones para la sociedad?

3.4 La cognición en sus límites: comportamiento y conciencia

Otro camino hacia una nueva fundación del concepto de cognición implicará la exploración de sus límites. En las últimas décadas, la neurociencia ha estado atacando el problema de la cognición con creciente vigor. Sin embargo, ¿qué es exactamente la cognición, más allá de cualquier cosa aparentemente compleja que haga el cerebro (Cromwell et al 2011)? ¿Cuál es el conjunto mínimo de características que definen la «cognición»? ¿Es un fenómeno continuo o discontinuo en todas las especies? Por ejemplo, ¿existen capacidades cognitivas exclusivas de los humanos? ¿Cuán estable es la conciencia como estado emergente?

En el límite inferior de la cognición, encontramos simples ciclos de acción-percepción del comportamiento. Cabe destacar que los límites son difusos. Basándose en la noción de «reflexividad intrínseca» (Glasgow 2017), uno puede articular formas mínimas de auto-mantenimiento y cognición si manifiestan auto-mantenimiento, auto-reproducción y auto-contención. Pero, ¿cuál es la verdadera diferencia entre la cognición y un reflejo (complejo)? Integrando la distinción entre habilidades motoras y cognitivas, se ha argumentado recientemente que todas las tareas complejas (al menos en los humanos), en cualquier nivel de experiencia, son una combinación de reflejos inteligentes (Krakauer 2019). Así pues, la memoria podría considerarse como la concatenación de múltiples reflejos: asociación estímulo-dolor en el contexto A

(codificación), acción motora evocada en el contexto A para evitar el dolor (recuperación), «comprensión» del entorno basada en la experiencia (conocimiento). Si tomamos el concepto de reflejo al pie de la letra, es decir, como el arco-reflejo de la médula espinal, donde un estímulo nociceptivo (obsérvese la diferencia entre nocicepción y dolor) desencadena una acción motora involuntaria (e incontrolable), ¿podríamos construir la cognición concatenando esos arcorreflejos? Por ejemplo, ¿hay «toma de decisiones» en una larva que busca alimento siguiendo un gradiente de concentración que muestrea mediante head-casting (volteando la cabeza a izquierda y a derecha)? Basándose en las acciones espontáneas y la toma de decisiones observadas en invertebrados, por ejemplo, se ha llegado a proponer el libre albedrío como un rasgo biológico (Brembs 2011).

Explorar las bases neuronales de la cognición para comprender cuáles son sus límites más fundamentales es necesario pero no suficiente, dado que la cognición se encuentra también en organismos vivos no-neuronales, como las plantas (Calvo Garzón y Keijzer 2011) o las máquinas (Lake et al. 2017).

En el límite superior de la cognición, encontramos la introspección (Varela 1996), la consciencia y la autoconsciencia. Desde que Crick reclamó una visión materialista y un estudio científico de la consciencia en «La Hipótesis Asombrosa» (Crick 1995), se han recopilado más y más pruebas de que la consciencia es un estado «emergente» y «homeostático» de un sistema complejo, y que por lo tanto, no es monopolio de los humanos (Tononi y Koch 2015). Actualmente, se buscan formas objetivas de medir la consciencia (por ejemplo, IIT, Teoría de la Información Integrada) y se progresará en el futuro. La IIT predice que la consciencia está graduada, es común entre los organismos biológicos y puede ocurrir en algunos sistemas muy simples. Por el contrario, predice que las redes tróficas que modulan el funcionamiento de los ecosistemas naturales, incluso las complejas, no son conscientes, ni tampoco agregados como los grupos de individuos o los montones de arena. Además, en agudo contraste con las creencias funcionalistas generalizadas, el IIT implica que las computadoras digitales, incluso si su comportamiento fuera funcionalmente equivalente al nuestro, e incluso si ejecutaran simulaciones fieles del cerebro humano, no experimentarían casi nada. La inteligencia es ortogonal a la consciencia.

En el próximo decenio se ahondará en el estudio de la consciencia mediante la meditación (Davidson et al. 2003), y se analizará mejor su respuesta bajo fuertes perturbaciones (por ejemplo, enfrentándose a procesos

degenerativos) o su probabilidad de expansión como colectivo (por ejemplo, enfrentándose a la «tragedia de los comunes»). Sin ir más lejos, la actual pandemia Covid-19 nos ha enseñado la importancia de la consciencia colectiva y su dinámica, que puede entenderse, metafóricamente o tal vez literalmente, como la cognición del metaorganismo que constituye el colectivo de individuos. Definir los límites de la cognición, aunque sean difusos, ayuda a identificar las áreas que requieren mayor atención en la neurociencia en los próximos años. Tanto porque están todavía en sus etapas iniciales de desarrollo, como por el impacto que se espera de ellas en la sociedad.

DESAFÍO 3 BIBLIOGRAFÍA

- Alvarez-Salvado, E., Pallarés, V., Moreno, A., Canals, S. (2013). Functional MRI of long-term potentiation: imaging network plasticity. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 369(1633), 20130152. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0152>.
- Baluška, F., Levin, M. (2016). On Having No Head: Cognition throughout Biological Systems. *Front. Psychol.* 7, 902.
- Barabasi, L. (2014). *Linked: how everything is connected to everything else and what it means for business, science, and everyday life*. Basic Books, Perseus Group.
- Bartumeus, F., Campos, D., Ryu, W.S., Lloret-Cabot, R., Méndez, V., Catalan, J. (2016). Foraging success under uncertainty: search tradeoffs and optimal space use. *Ecol Lett.* 19(11), 1299–1313. doi: 10.1111/ele.12660.
- Berman, G.J., Choi, D.M., Bialek, W., Shavitz, J.W. (2014). Mapping the stereotyped behaviour of freely moving fruit flies. *J. R. Soc. Interface* 11(99), 20140672. doi: 10.1098/rsif.2014.0672.
- Boyden, E. (2015). Optogenetics and the future of neuroscience. *Nat. Neurosci.* 18, 1200–1201.
- Brembs, B. (2011). Spontaneous decisions and operant conditioning in fruit flies. *Behav. Process.* 87, 157–164.
- Calvo Garzón, P., Keijzer, F. (2011). Plants: Adaptive behavior, root-brains, and minimal cognition. *Adaptive Behavior* 19(3), 155–171.
- Canals, S., Beyerlein, M., Merkle, H., Logothetis, N.K. (2009). Functional MRI evidence for LTP-induced neural network reorganization. *Curr. Biol.* 19(5), 398–403. doi: 10.1016/j.cub.2009.01.037.
- Clark, A., Chalmers, D. (1998). The extended mind. *Analysis*, 58(1), 7–19.
- Crick, F. (1995). *The Astonishing hypothesis: the scientific search for the soul*. Scribner reprint edition.
- Cromwell, H.C., Panksepp, J. (2011). Rethinking the cognitive revolution from a neural perspective: how overuse/misuse of the term ‘cognition’ and the neglect of affective controls in behavioral neuroscience could be delaying progress in understanding the Brain Mind. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 2026–2035.
- Dabney, W., Kurth-Nelson, Z., Uchida, N., Starkweather, C.K., Hassabis, D., Munos, R., Botvinick, M. (2020). A distributional code for value in dopamine-based reinforcement learning. *Nature* 577(7792), 671–675. doi: 10.1038/s41586-019-1924-6.
- Davidson, R.J., Kabat-Zinn, J., Schumacher, J., Rosenkranz, M., Muller, D., Santorelli, S.F., Urbanowski, F., Harrington, A., Bonus, K., Sheridan, J.F. (2003). Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. *Psychosom. Med.* 65(4), 564–570. doi: 10.1097/01.psy.0000077505.67574.e3.
- Deborah, M.G. (2010). *Ant Encounters: Interaction Networks and Colony Behavior*. Princeton University Press. *Primers in Complex Systems*.
- Dewey, J. (1897). My pedagogic creed. *School Journal* 54(3), 77–80.
- Farmer, J.D. (1990). A Rosetta stone for connectionism *Physica D* 42, 153–187.
- Foglia, L., Wilson, R.A. (2013). Embodied cognition. *WIREs Cogn. Sci.* 4(3), 319–325.
- Friggeri, A., Adamic, L., Eckles, D., Cheng, J. (2014). Rumor cascades. *Eighth international AAAI conference on weblogs and social media*.
- Glasgow, R. (2017). *The Minimal Self*. Wurzburg University Press.
- Gomez-Marin, A., Paton, J.J., Kampff, A.R., Costa, R.M., Mainen, Z.F. (2014). Big behavioral data: psychology, ethology and the foundations of neuroscience. *Nat. Neurosci.* 17(11), 1455–1462. doi: 10.1038/nn.3812.
- Gomez-Marin, A., Mainen, Z.F. (2016). Expanding perspectives on cognition in humans, animals, and machines. *Current Opinion in Neurobiology* 37, 85–91.
- Heglund, N.C., Willems, P.A., Penta, M., Cavagna, G.A. (1995). Energy-saving gait mechanics with head-supported loads. *Nature* 375(6526), 52–54. doi: 10.1038/375052a0.
- Henschel, A., Hortensius, R. and Cross E.S. (2020). Social Cognition in the Age of Human-Robot Interaction. *Trends Neurosci.* 43(6): 373–384.
- Heyes, C. (2018). *Cognitive Gadgets. The Cultural Evolution of Thinking*. Harvard University Press.
- Kahneman, D. (2011). *Thinking Fast and Slow*. Farrar, Straus and Giroux.

- Krakauer, J.W. (2019).** The intelligent reflex. *Philosophical Psychology*, 32(5): 822–830.
- Krummel, M.F., Bartumeus, F. and Gérard, A. (2016).** T cell migration, search strategies and mechanisms. *Nat. Rev. Immunol.* 16(3): 193–201.
- Lake, B.M. et al. (2017).** Building machines that learn and think like people. *Brain and Behavioral Sciences* 40, e253.
- Márquez, C. et al. (2015).** Prosocial Choice in Rats Depends on Food-Seeking Behavior Displayed by Recipients. *Curr. Biol.* 25(13): 1736–1745.
- Marr, D. (1982).** *Vision: A Computational Approach*. San Francisco, Freeman & Co.
- Merleau-Ponty, M. (1963).** *The Structure of Behavior*. Beacon Press, Boston.
- Mitchell, M. (2009).** *Complexity: a Guided Tour*. Oxford University Press.
- Nathan, R. et al. (2008).** A movement ecology paradigm for unifying organismal movement research. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105(49): 19052–19059.
- O'Connor, M.I. et al. (2019).** Principles of ecology revisited: integrating information and ecological theories for a more unified science. *Front. Ecol. Evol.* 7, 219.
- Odling-Smee, F., Laland, K., Feldman, M. (2003).** *Niche Construction: The Neglected Process in Evolution*. Princeton University Press.
- Olsson, A., Knapska, E., Lindström, B. (2020).** The neural and computational systems of social learning. *Nat. Rev. Neurosci.* 21(4): 197–212.
- Pagán, O.R. (2019).** The brain: a concept in flux. *Phil. Trans. R. Soc. B* 374, 20180383.
- Palmer, J.R. et al. (2012).** New Approaches to Human Mobility: Using Mobile Phones for Demographic Research. *Demography* 50, 1105–1128.
- Piñero, J. and Solé, R. (2019).** Statistical physics of liquid brains. *Phil. Trans. R. Soc. B* 374, 20180376.
- Sporns, O. (2010).** *Networks of the brain*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Solé, R.V., Moses, M. and Forrest, S. (2019).** Liquid brains, solid brains. *Phil. Trans. R. Soc. B* 374, 20190040.
- Sterelny, K. (2004).** *Thought in a Hostile World: The Evolution of Human Cognition*. Blackwell Publishing, Oxford.
- Tononi, G. and Koch, C. (2015).** Consciousness: here, there and everywhere? *Phil. Trans. R. Soc. B* 370, 20140167.
- Turner, J.S. (2019).** Homeostasis as a fundamental principle for a coherent theory of brains. *Phil. Trans. R. Soc. B* 374, 20180373.
- Varela, F.J. (1996).** Neurophenomenology: A Methodological Remedy for the Hard Problem. *Journal of Consciousness Studies* 3(4): 330–349.
- Wendt, S. et al. (2019).** Positive and negative incentive contrasts lead to relative value perception in ants. *eLife* 8, e45450.
- Wolf, M. and Weissing, F.J. (2012).** Animal personalities: consequences for ecology and evolution. *Trends Ecol. Evol.* 27, 452–461.
- Yang, G.Z. et al. (2018).** The grand challenges of science robotics. *Sci. Robot.* 3, eaar7650.
- Zagheni, E., Kiran, V.R. and State, B. (2014).** Inferring international and internal migration patterns from twitter data. *International World Wide Web Conference Committee (IW3C2)*. WWW'14 Companion. April 7–14, Seoul, Korea.

DESAFÍO 4

RESUMEN

El estudio del sexo y el género en neurobiología es un tema tan relevante como controvertido. Uno de los principales desafíos en este campo es el diseño de los experimentos teniendo en cuenta las diferencias en mujeres y hombres pero sin alimentar los sesgos de género heredados culturalmente alrededor de los cuales se articula aún la sociedad y sus jerarquías.

El CSIC tiene la oportunidad de marcar el camino hacia una mejora en la comprensión de la diversidad y de las consecuencias, barreras, malentendidos y pérdida de oportunidades que los sesgos de género imponen en el avance del conocimiento en todos los campos de la ciencia y en la sociedad. En este capítulo exponemos los desafíos a los que nos enfrentamos para comprender cómo el sexo y el género impactan en el cerebro y los trastornos mentales.

PALABRAS CLAVE

diferencias de sexo y género

sesgo de sexo y género en los trastornos mentales

directrices de investigación

DESAFÍO 4

SEXO/GÉNERO Y
NEUROCIENCIAS**Coordinadores**

Esther Serrano Saiz (CBM, CSIC-UAM)

María Jesús Santesmases (IFS, CSIC)

**investigadores y centros
participantes**

Yolanda Aixelá Cabré (IMF, CSIC)

Luis Miguel García Segura (IC, CSIC)

Jesús Gómez-Zurita (IBE, CSIC-UPF)

Marta Nieto (CNB, CSIC)

**Expertos no pertenecientes
al CSIC**

Teresa Ortiz Gómez (UGR)

Antonio Guillamón (UNED)

Marta Velasco Martín (UCLM)

Dau García Dauder (URJC)

1-INTRODUCCIÓN Y DESCRIPCIÓN GENERAL

El estudio del sexo y el género en neurobiología es un tema tan relevante como controvertido. Está inscrito en la larga historia de la investigación biológica y biomédica sobre la determinación del sexo. En la antigüedad, el sexo al nacer se ha considerado importante porque el hombre sería el heredero y la mujer no. Tradicionalmente, el concepto de vida se construyó sobre la idea de la herencia: tanto el patrimonio como los rasgos anatómicos e intelectuales se heredaban del padre (López-Beltrán 2004). Inicialmente los saberes sobre la naturaleza se construyeron y articularon en torno a los poderes del género. Pero la consideración del sexo como un agente o variable como muchas otras, lo que ha propiciado un avance en el conocimiento y en las prácticas de los tratamientos médicos independiente del género.

Uno de los principales desafíos al observar el detalle tanto los proyectos actuales de investigación en neurociencias como los estudios de género, radica en diseñar los experimentos considerando las diferencias entre mujeres y hombres sin participar en la cultura de la dicotomía y sesgos de género en torno a la cual se articula aún la sociedad y sus jerarquías.

La investigación sobre la diferencia sexual, el dimorfismo sexual y su significado social genera debates frecuentemente contradictorios basados en la

escasa información sobre la diversidad biológica y humana desde el punto de vista de la neurobiología. La controversia sobre la cuestión fundamental de si existen diferencias sexuales en el cerebro humano sigue estando vigente. Es este un campo de investigación de gran actualidad en el que va a ser esencial intensificar el esfuerzo investigador. Son necesarios estudios rigurosos, tanto en su concepción como en su interpretación, para los que será crucial la disponibilidad abierta de los datos y resultados.

El CSIC tiene la oportunidad de liderar el camino que nos permita comprender la diversidad sexo/género y las consecuencias, barreras, errores y oportunidades perdidas que los sesgos de género producen en nuestra sociedad así como el retraso en todos los campos del conocimiento.

1.1 Antecedentes culturales y sus prácticas

La cultura humana, con sus habilidades como comunidad formada, se ha propuesto investigar la biología de todo tipo de seres vivos, desde los microbios a las plantas y los seres humanos. La transferencia del orden social al orden natural sobre sexo, raza/etnia y clase participa en la producción de conocimiento biológico. Las prácticas locales, la política global y los entornos sociales intervienen en la conceptualización de sexo como fenómeno biológico mientras que es en la sociedad y la cultura donde el género tiene una diversidad de expresiones que se observan a simple vista. Desde Margaret Mead hasta los estudios contemporáneos, el género se entiende como un concepto analítico que cuestiona el determinismo biológico, mientras el sexo es una categoría biológica, no necesariamente dicotómica.

El complejo biomédico —la comunidad investigadora de la biología y biomedicina, sus tecnologías y sistemas de financiación— se ha centrado principalmente en la genética y los procesos implicados en lo que hacen las moléculas siguiendo el código genético, desde el núcleo celular y los cromosomas, pasando por membranas y todo tipo de proteínas y moléculas, a tejidos y órganos. La herencia y los rasgos congénitos, los trastornos y las enfermedades se investigan con demasiada frecuencia desde dos posiciones casi opuestas, considerando a la humanidad como una población homogénea en la que el sexo tendría poca influencia, o como una población binaria dicotomizada en dos sexos.

Las relaciones biológicas, incluidas las que existen entre el sexo y el cerebro, son interpretadas por una cultura humana sexista, incluida la comunidad científica, que durante siglos separó a la sociedad en dos —mujeres y

hombres— (además de las categorías socioeconómicas de clase y raza/etnia). La conexión entre el sistema nervioso y el desarrollo de las gónadas en embriones y animales vivos se ha convertido en un tema de investigación atractivo. El cerebro, como su biología, sigue siendo el órgano más desconocido de la biomedicina contemporánea. En los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo investigador, de política científica y trabajo clínico y existe extensa literatura al respecto. En este contexto proponemos la necesidad de una profunda reflexión sobre género y cerebro, y sobre sus conexiones.

1.2 El cerebro y el significado de ser humano

El cerebro, como órgano central que da significado al concepto de humanidad y a las habilidades humanas, se estudia mayoritariamente en la experimentación con animales. La agenda de investigación de las neurociencias encarna la vieja cultura de las diferencias entre sexos y géneros (Fine 2010; para más referencias, consulte el sitio web de la red Neurogenderings). Esto significa que los proyectos en marcha en este ámbito participan de la cultura social de género que, al asumir diferencias, permitirían justificar desigualdades. La superación de esta circularidad, ha ocupado y ocupa mucho trabajo académico. Entre los principales retos a los que se enfrenta el CSIC está el compromiso de una investigación en neurociencias que tenga en cuenta las diferencias entre sexos pero ayude a neutralizarlas de forma que no contribuyan a naturalizar desigualdades sociales de género. Tal fin incluye por ejemplo, el uso cuidadoso del lenguaje y de los términos utilizados para evitar la biomedicalización (Clarke et al. 2003) de la diversidad de los seres vivos.

La relación entre el sexo cromosómico y las neuronas, la conducta y los trastornos mentales debe formularse con cuidado, no solo porque los términos importan, sino porque la formulación de las preguntas de investigación y los diseños experimentales también intervienen. Se trata de tomar conciencia del sesgo que se materializa al postular y, de hecho, al intentar responder preguntas de investigación sobre la relación sexo/género y cerebro sin negar las evidentes diferencias entre los sexos. Las preguntas en sí mismas y sus respuestas deben contribuir a una investigación inclusiva que tenga en cuenta a todos los agentes involucrados en una cultura abierta al reconocimiento de las diferencias entre individuos, además de los sexos y más allá de ellos.

1.3 Afrontando el desafío: sexo, género y cerebro humano

Proponemos afrontar este reto desde una iniciativa integradora de las investigaciones del CSIC en las ciencias biológicas y biomédicas y en los estudios

de género para incorporar el conocimiento y la conciencia de las diversidades biológicas, sociales y culturales. Este desafío ha sido afrontado por neurocientíficas feministas desde hace algunos años (en España, Barral Morán 1999). Existen sitios web en donde circulan debates y se comparten publicaciones. En la encrucijada entre las neurociencias, los estudios de género y las políticas sociales se han especializado muchos expertos y una amplia diversidad de proyectos de investigación.

En este capítulo se exponen propuestas que tienen como objetivo promover ese encuentro entre las neurociencias y los estudios de género creando un espacio de intercambio, estableciendo pautas y apoyando a la investigación sobre el género en sus diversas expresiones, que evite al mismo tiempo los sesgos de género y la naturalización de las diferencias por sexo y género.

2-IMPACTO EN EL PANORAMA DE LAS CIENCIAS BÁSICAS Y POSIBLES APLICACIONES

Durante mucho tiempo se pensó que la prevalencia de enfermedades cardiovasculares o el autismo era mucho menor en mujeres que en hombres, por citar dos ejemplos. Esta concepción errónea procede de interpretaciones sesgadas de las narrativas de las mujeres sobre su propio sufrimiento, de la falta de conocimiento e investigación sobre la salud de las mujeres y el sesgo de las prácticas médicas (García, Mulvagh et al. 2016). Esta situación ilustra muy bien las implicaciones que podría tener nuestra propuesta para prevenir este tipo de errores en el diagnóstico y en la terapia.

La investigación se ha centrado tradicionalmente más en los hombres y, con demasiada frecuencia, ha excluido a las mujeres (este punto va más allá del área de las neurociencias). Por lo tanto, ha habido una exclusión de sujetos femeninos en estudios preclínicos y clínicos (Zucker y Beery 2010) que han obstaculizado el conocimiento sobre el efecto del sexo en la investigación neurocientífica básica. La idea de que las mujeres sean sujetos más variables debido a las hormonas reproductivas cíclicas ha sido refutada en varios meta-análisis (Mogil y Chanda 2005). El estudio de enfermedades humanas en las que los síntomas están influidos, por ejemplo, por esteroides ováricos o cromosomas sexuales, es obligatorio ahora incluir hembras en la muestra en estudio. Las directrices europeas (Schiebinger y Klinge, Gendered Innovations. Comisión Europea 2013) han destacado que la falta de inclusión de mujeres en estudios preclínicos y clínicos conduce a:

1. un menor conocimiento sobre los procesos de la enfermedad en las mujeres, lo que tiene un impacto negativo en la salud de las mujeres;
2. incapacidad para utilizar el sexo como variable en los estudios de biología básica;
3. oportunidades perdidas para examinar fenómenos específicos de las mujeres que a menudo interactúan con la progresión de una enfermedad o patología.

Es, por tanto, una prioridad seguir las pautas recomendadas por la Unión Europea y exigir en nuestro sistema de financiación la inclusión obligatoria de mujeres y hembras en las investigaciones realizadas en seres humanos y en animales, respectivamente. Este requisito debe ir acompañado de una guía redactada por especialistas que detalle cómo proceder para incorporar el sexo como variable en la investigación.

Sin embargo, lo que está en juego es la biomedicalización del sexo en la sociedad en general y sus culturas. Centrarse en las gónadas, sus cromosomas y su relación con el cerebro participa en una práctica de clasificaciones que dan por supuestas diferencias en lugar de diversidades, en las que muchos rasgos además del sexo podrían tenerse en cuenta como variables en el diseño de experimentos. Al mismo tiempo, la importancia clínica de las diferencias sexuales despierta un interés y una fascinación justificada por las diferencias que células gonadales y los cromosomas sexuales desempeñan en la práctica médica, en el diagnóstico y la terapia de trastornos y enfermedades pero que participan en el mantenimiento de las fronteras de género, y entre lo normal y lo patológico. Estas fronteras, sin embargo, son líneas móviles cuyos cambios están estrechamente relacionados con el tiempo, el lugar y las culturas que las trazan. Es precisamente la frontera dicotómica humana de género, que se da por sentada, lo que ha sostenido y justificado muchas veces experimentos, preguntas y programas de investigación.

3-PUNTOS CLAVE DEL DESAFÍO

3.1 Investigando el sexo / género y el cerebro

Basado en experimentos llevados a cabo en los años cuarenta por Alfred Jost y más tarde por Phoenix et al (Phoenix, Goy et al.1959), las hormonas gonadales, y en particular la testosterona, han sido tradicionalmente consideradas como el único agente responsable del desarrollo de los genitales y del resto del cuerpo, incluido el cerebro (revisado en (McCarthy, Pickett et al. 2015).

Afortunadamente, aunque aún prevalecen en la comunidad científica algunos conceptos erróneos sobre la base biológica de las diferencias sexuales, en los últimos 20 años han surgido evidencias suficientes que ofrecen una visión más completa y matizada de la diferenciación sexual del cerebro. Si la teoría gonadocéntrica no explica todos los efectos que puede tener el sexo cromosómico en el cerebro, ¿cuáles son los otros factores que generan esas acciones?

En este desafío debemos considerar una visión más amplia e incluir factores tanto intrínsecos como externos y sus interacciones dentro y fuera del sistema nervioso, o incluso fuera del organismo (normas culturales o de género). De hecho, actualmente se asume que factores genéticos, epigenéticos y ambientales interactúan con las hormonas para generar o eliminar diferencias sexuales en el cerebro y otros tejidos (McCarthy y Arnold 2011).

Identificación de los factores primarios en el desarrollo sexual.

En los animales con cromosomas sexuales heteromórficos, como es el caso de roedores y seres humanos, las diferencias sexuales derivan de las diferencias biológicas inherentes a los cromosomas sexuales (atribuidas en mamíferos a los cromosomas X e Y) que, hasta ahora, son los únicos factores que difieren consistentemente entre cigotos masculinos y femeninos. Sin embargo, no debemos obviar la existencia de mecanismos adicionales de determinación sexual, así como de las interacciones genéticas y ambientales conservadas en diversas especies filogenéticamente distantes.

Una característica única del sistema reproductivo (a diferencia de otros órganos) es que sus componentes anatómicos surgen de primordios bipotenciales. Esto es cierto para especies filogenéticamente tan distantes como *Drosophila melanogaster* y *Mus musculus*. Esto significa que potencialmente el embrión puede diferenciarse en ambos sexos. En comparación con el alto grado de conocimiento que tenemos sobre el desarrollo de los órganos sexuales, sabemos mucho menos acerca de los mecanismos que generan o evitan las diferencias sexuales del sistema nervioso, tanto morfológicas como moleculares.

Así mismo, se conoce muy poco del papel directo que ejercen los cromosomas sexuales en las diferencias en el cerebro. Los factores primarios en el desarrollo del sexo definen una diferencia fenotípica entre machos y hembras. El descubrimiento del gen SRY en 1990 (Berta, Hawkins et al. 1990) desencadenó una revolución en nuestra comprensión de la determinación del sexo en vertebrados y actualmente se han identificado las vías reguladas por este factor de

transcripción y se empieza a obtener un paisaje molecular del sistema, sobre todo en invertebrados, algunas especies de mamíferos, reptiles, aves y peces.

Los factores primarios involucrados en el desarrollo del sexo podrían clasificarse en varias clases (Arnold 2012):

- Clase I, genes en el cromosoma Y. Expresados, por tanto, solo en machos. Sry es un ejemplo pero no es el único. La evidencia es que los ratones que poseen SRY pero que carecen de otros genes en Y no pueden producir espermatozoides. Hay aproximadamente 27 genes en el cromosoma Y que se transcriben a proteínas (Skaletsky, Kuroda-Kawaguchi et al. 2003).
- Clase II, genes localizados en el cromosoma X que se expresan más en hembras que en machos como consecuencia de la proporción 2:1 en el número de cromosomas X. Sin embargo, incluso después de que se haya producido la inactivación del X, algunos genes escapan a dicha inactivación y continúan expresándose a partir de los dos cromosomas X. Se ha demostrado que algunos de estos «genes fugitivos» se expresan con niveles más altos en hembras que en machos (Xu, Taya et al. 2005). Sorprendentemente, el 23% de los genes del cromosoma X escapan a la inactivación, lo que genera una diferencia sexual significativa en la expresión génica (Tukiainen, Villani et al. 2017). Mediante el uso de modelos de ratón que varían en el número de cromosomas X se pueden comparar animales XXY con XY, y se ha podido comprobar el impacto del número de cromosomas X (Arnold 2014; Tukiainen, Villani et al. 2017).
- Clase III, genes del cromosoma X que reciben una impronta parental. El efecto de una huella paterna en los genes X se producirá en aproximadamente la mitad de las células femeninas, pero nunca en una célula masculina.
- Clase IV, factores que influyen en la regulación epigenética del genoma. Se ha propuesto que el cromosoma X heterocromático inactivado secuestra estos factores y esto puede relacionarse con la regulación del estado epigenético de todo el genoma de una manera específica de sexo (Wijchers y Festenstein 2011).
- Diferencias sexuales en la expresión de genes localizados en los autosomas. En la última década, diversos estudios han demostrado que las señales primarias que determinan el sexo son muy diversas, casi específicas de especie, y que pueden evolucionar rápidamente. No obstante, estas señales actúan a través de jerarquías reguladoras donde se encuentran genes evolutivamente conservados, a menudo localizados

en autosomas. En concreto, destaca la familia de factores de transcripción DMRT (del inglés *Doublesex Mab-3 Related Transcription factors*) que actúan como «genes efectores» de las diferencias sexuales en el sistema nervioso en diversas especies (Knoedler y Shah 2018). Además, es posible que las diferencias sexuales deban mantenerse a lo largo de la vida del organismo y se ha demostrado que estos factores desempeñan un papel de mantenimiento en la gónada madura en mamíferos (Matson y Zarkower 2012) y en el sistema nervioso de nematodos (Serrano-Saiz, Oren -Suissa et al. 2017). Sin embargo, todavía se desconoce si en el sistema nervioso de mamíferos, los DMRT y otros genes autosómicos ejercen un papel similar en el control de las diferencias sexuales.

No existe un cerebro femenino por defecto

Durante muchos años, ha prevalecido la idea de que el cerebro femenino se desarrolla sin seguir unas instrucciones predeterminadas, lo que se solía definir como el sexo «por defecto» en contraposición a un mecanismo activo de masculinización en el cerebro masculino; como si en ausencia del gen SRY las gónadas (bipotenciales) se diferenciarían automáticamente en ovarios. Esta idea errónea, se debe en parte a la falta de investigación sobre la regulación del desarrollo de los ovarios (Jost 1947). Sin embargo, la existencia de casos de DSD (del inglés *Disorder of Sex Development*) 46, XX sin SRY (McElreavey, Vilain et al. 1993) ha hecho dudar de este dogma y se ha propuesto el «modelo Z». Según este modelo, la gónada XX produciría un factor Z para promover activamente el desarrollo del ovario. SRY u otro factor primario específico masculino actuaría como supresor del desarrollo ovárico reprimiendo el «factor Z». Sin embargo, aún no se ha identificado ningún factor Z. Además, varios estudios sugieren que las vías masculinas y femeninas se suprimen activamente entre sí (Matson y Zarkower 2012, Minkina, Matson et al. 2014). Hay factores conocidos que juegan un papel en el desarrollo ovárico como Wnt, Rspo1, b-catenina, Foxl2 (Eggers, Ohnesorg et al. 2014); no obstante, las jerarquías reguladoras implicadas en la especificación y el mantenimiento de la identidad de los tipos celulares del ovario no se conocen muy bien y deben ser investigadas. Más allá de la gónada, se postula que Foxl2 podría actuar como un factor primario de desarrollo sexual fuera del ovario, pero esta cuestión específica aún no se ha estudiado en el cerebro femenino (Egashira, Takekoshi et al. 2011).

Por último, dado que la metilación del ADN generalmente se asocia con la represión transcripcional, esto sugiere que la morfología y el comportamiento

más frecuente del cerebro femenino implicaría la represión activa de la masculinización, un giro interesante en la visión tradicional de que el desarrollo femenino es el modo «por defecto» o predeterminado (Uhlenhaut, Jakob et al. 2009, Matson y Zarkower 2012).

Organismos modelo y no modelo y el sexo humano

La reproducción sexual es universal entre animales, pero pese a la universalidad del sexo, los mecanismos moleculares de determinación sexual son casi tan diversos como el número de especies que existen. Tradicionalmente se han clasificado como determinación genética del sexo (GSD, del inglés *Genetic Sex Determination*) o determinación ambiental del sexo (ESD, del inglés *Environmental Sex Determination*) como temperatura, señales visuales o incluso el contexto social (Capel 2017). Sin embargo, en muchas especies de vertebrados los mecanismos GSD y ESD operan simultáneamente en respuesta a una serie continua de factores hereditarios y ambientales. No debería descartarse que factores ambientales pudieran tener impacto en la determinación del sexo en el cerebro humano. Se han realizado estudios detallados sobre la determinación del sexo y la diferenciación sexual en organismos modelo, como nematodos, insectos y algunos vertebrados, que han revelado algunas reglas reguladoras generales y conservadas. Por ejemplo, en la última década, ha quedado claro que, aunque los factores reguladores primarios pueden ser muy diversos, existen factores efectores comunes, ancestrales desde el punto de vista filogenético, como la familia de factores de transcripción DMRT (Doublesex, mab-3) (Kopp, 2012; Matson y Zarkower 2012; Knoedler y Shah, 2018). Del mismo modo, algunos mecanismos de determinación del sexo no previstos en especies no relacionadas podrían estar operando en los seres humanos.

3.2 Plasticidad cerebral, epigenética y sesgos de género

Queremos destacar varios conceptos importantes que son fundamentales para avanzar en el desarrollo de un esfuerzo integrador en el campo de la neurociencia conductual. En primer lugar, el concepto de un cerebro mosaico puede aplicarse a cualquier individuo y no solo establecer una dualidad entre mujeres y hombres. La noción de que existe un «cerebro femenino» o un «cerebro masculino», cuya configuración se atribuye al papel de las gónadas y los cromosomas en el desarrollo temprano del cerebro, debería cuestionarse e investigarse desde diversas perspectivas, ya que la realidad es probablemente más compleja. Esta diversidad implica que la mayoría de los cerebros son «mosaicos» únicos con características, algunas de ellas, más comunes en hombres y

otras en mujeres. Este mosaicismo puede estar influido por el entorno (como discutimos más adelante) y, como demuestran los estudios en animales, algunos de ellos pueden ser dependientes del sexo (Joel y Fausto-Sterling 2016). Y, en segundo lugar, el estudio del sexo y los comportamientos sociales ha estado, y sigue estando en la actualidad, condicionado por modos de comportamiento estereotipados que encajan en las jerarquías de género de las sociedades en las que se realizan las investigaciones.

El sexo biológico influye inmediatamente en el entorno social y físico desde la infancia, incluso antes del nacimiento. El lugar de género de cada cual en la sociedad condiciona el diseño de los proyectos de vida, la construcción de la identidad personal y la reacción a los acontecimientos. Los diferentes entornos durante la infancia contribuyen a las diferencias sexuales en roles sociales, estrés y enfermedades. En resumen, las normas de género pueden tener un impacto en el desarrollo del cerebro, aunque no se haya encontrado un sustrato neuroanatómico y molecular sobre el cual actuaría la presión de socialización y en buena medida los mecanismos aún se desconocen.

En mamíferos, la determinación del sexo se explica por la mecánica genética. Sin embargo, en muchas especies, como las lagartijas, a pesar de tener cromosomas sexuales, ese componente genético es anulado por señales ambientales, como la temperatura (Capel 2017). Mecanismos similares, presentes en otras especies, podrían estar operando en cerebros de mamíferos y, por lo tanto, el estudio de tales especies es muy interesante, como se discutió en el apartado anterior (3.1).

Como las modificaciones epigenéticas del genoma pueden ser moduladas por el entorno del individuo (la experiencia, la nutrición, el estrés pueden afectar la función cerebral), se postula que el sexo y el género pueden interactuar con estas modificaciones epigenéticas (ver a continuación). Sin embargo, aún queda mucho por investigar en lo que respecta a la interacción entre el sexo y el entorno, para cuyo diseño las técnicas, herramientas y enfoques biomédicos solo podrán contribuir parcialmente. Esto se debe a que el medio ambiente como agente no se puede abordar solo en términos genéticos, sino en términos culturales, sociales e históricos.

Los dos tipos de modificaciones epigenéticas mejor estudiados son la metilación del ADN y las modificaciones covalentes de histonas que forman los nucleosomas. Recientemente, ambos procesos se han relacionado con la diferenciación sexual del cerebro (Forger 2016). Aunque todavía es controvertido

y no se conoce perfectamente cómo estas modificaciones controlan los genes marcados. Además, cabe esperar que las respuestas incluirán complejas interacciones que probablemente serán específicas de la región neuronal.

En mamíferos, en cada célula de la hembra, y en ninguna del macho, hay un cromosoma X inactivo. Esto ocurre a través de innumerables modificaciones epigenéticas del cromosoma que ha de silenciarse y que debe mantenerse así continuamente. Si alguno de los factores epigenéticos implicados en la inactivación del cromosoma X fuera un factor limitante para el resto de loci del genoma, esta inactivación crearía una desigualdad en la regulación de la expresión de genes autosómicos (Tukiainen, Villani et al. 2017).

Basado en el concepto de Waddington, la canalización implica que la variabilidad de un proceso biológico está fuertemente restringida, lo que se traduce en poca variabilidad o perturbación. En relación con las diferencias de sexo en el cerebro, los puntos finales de acción de las hormonas no son parciales y, al mismo tiempo, se encuentran bajo un estricto control, lo que sugiere que existen mecanismos que hacen las veces de techo para mantenerlas dentro del rango de acción adecuado. Algo actúa para impedir la acción de los esteroides en el cerebro femenino y, del mismo modo, dosis más altas de esteroides en los hombres no desencadenan una mayor masculinización. Sin embargo, estos mecanismos no resultan del todo conocidos. Tan importante es la masculinización del cerebro como su prevención, lo que desmiente así el argumento de un cerebro femenino pasivo por defecto. Si bien ya en la década de 1980 Döhler y Groski propusieron este concepto (Döhler, Hancke et al., 1984), los mecanismos que participan en lo que los autores llaman la feminización del cerebro siguen sin aparecer. Por tanto, es necesario conocer esos mecanismos en ambos sexos. Se han propuesto algunos candidatos como proteínas de heatshock (Beato y Klug 2000), microARNs (Posadas y Carthew 2014) y modificadores epigenéticos (Nugent, Wright et al. 2015), pero aún se necesita más investigación en este campo.

¿Cuánto nos dice la neuroanatomía?

La anatomía es la base sobre la que se asienta el comportamiento, pero se encuentra sujeta a la amortiguación y la plasticidad por su pertenencia sociocultural. Aquí el desafío radica en comprender ambos parámetros (conexión o desconexión entre el cerebro y el comportamiento) y si están interconectados y cómo. En mamíferos, la mayoría de los datos de las regiones implicadas en lo que se ha denominado comportamientos sociales típicos del sexo

proceden de roedores, sobre todo de modelos de ratón. Dicha descripción como comportamientos típicos del sexo surgió principalmente de los estudios con roedores, siendo de naturaleza cualitativa y cuantitativa y altamente reproducibles y estereotipados: en los machos, el apareamiento, la agresión territorial o el marcado; en las hembras, la receptividad, la recuperación de cachorros o la agresión materna (Xu, Coats et al., 2012). Varias regiones anatómicas se han visto implicadas en estos comportamientos (Bayless y Shah, 2016). Los circuitos cerebrales implicados en los comportamientos sociales con dimorfismo sexual son comunes entre machos y hembras (lo que implica que no hay diferencias en la neuroanatomía); sin embargo, no se conoce completamente cómo se definen molecularmente las neuronas dentro de estas regiones cerebrales, cómo interactúan dentro del circuito o incluso la configuración de las vías interconectadas. Las vías neuronales que subyacen a las conductas sociales típicas del sexo se encuentran integradas en una serie de circuitos neuronales que participan en muchos comportamientos no relacionados. Por ejemplo, una región compuesta por una mezcla de neuronas puede estar controlando varios comportamientos. Reforzando esta idea de un cerebro en mosaico, los hallazgos del grupo de Shah indican que los comportamientos sociales típicos del sexo son modulares en el sentido de que componentes específicos del comportamiento (como los ataques agresivos y el comportamiento de marcaje típicos del macho) se encuentran controlados por conjuntos de genes distintos. Los componentes de los comportamientos individuales dimórficos se controlan de forma modular mediante vías genéticamente separables que comprenden subpoblaciones neuronales definidas molecularmente con dimorfismo sexual (Xu, Coats et al., 2012).

Sin embargo, los mecanismos de compensación podrían aplicarse a los comportamientos sexuales, lo que significa que el mismo problema fisiológico se resolvería de forma diferente en cada sexo ejecutado por diferentes regiones del cerebro en las hembras y los machos y dando lugar, sin embargo, a sistemas similares; es decir, diferentes procesos biológicos de desarrollo del cerebro pueden permitir distinguir cerebros por sexo. Hace años, Geert de Vries propuso que la relevancia funcional de las diferencias de sexo en el cerebro puede cumplir dos funciones: o bien generar diferencias en las funciones manifiestas (a nivel explícito del organismo) y en el comportamiento, o bien evitar las diferencias de sexo en las funciones manifiestas compensando las diferencias de sexo en la fisiología (De Vries, 2004). Sin embargo, el desafío sigue siendo demostrar esta hipótesis de la función dual en el cerebro. Si se bloquea la función de la región distinta, la diferencia en la función o el

comportamiento desaparecerá; la segunda opción predice que el bloqueo de las regiones distintas creará diferencias de sexo en otras funciones manifiestas que no existían antes. La necesidad de compensación adquiere una dimensión mayor si se considera que los genes cromosómicos sexuales pueden afectar directamente al desarrollo del cerebro. Todas las células del cerebro pueden expresar genes cromosómicos sexuales de manera dimórfica para inducir o prevenir la diferenciación sexual del cerebro, algo que se ha abordado en otros ámbitos de la biología. Por ejemplo, la inactivación del cromosoma X evolucionó presumiblemente para prevenir el efecto deletéreo de las diferencias de sexo en la dosificación de la expresión génica específica del cromosoma X.

Efectos hormonales sobre los circuitos neuronales

Aunque las hormonas gonadales no son los únicos factores responsables de la determinación del sexo, hay que destacar que tienen un gran impacto en los circuitos neuronales. No obstante, debemos ser conscientes de que aún prevalecen muchos conceptos erróneos en la comunidad neurocientífica sobre la acción de las hormonas sexuales y el género (Arnold, Rissman et al. 2003, Arnold 2012, McCarthy, Pickett et al. 2015, Joel y Fausto-Sterling 2016).

Estudios extensos en roedores muestran que la aromatasa P450 metaboliza la testosterona en estradiol (Naftolin, Ryan et al. 1971). Por tanto, en el cerebro masculino tanto el estradiol, a través de los receptores de estrógenos, como la testosterona, a través de los receptores de andrógenos, pueden ejercer su efecto. Por ello, la vieja idea de que los estrógenos no tienen ningún papel en la diferenciación del cerebro femenino se ha contradicho y experimentos genéticos en ratones hembra han demostrado que existe un requisito de estradiol en el desarrollo normal del cerebro (Dohler, Hancke et al. 1984, Bakker, Honda et al. 2003). Es, por tanto, poco probable que el estradiol masculinize a los hombres y feminice a las mujeres actuando en el mismo sitio y al mismo tiempo (en particular, el papel de la neurogénesis diferencial y la muerte celular en las regiones del cerebro fuera de las directamente involucradas en la reproducción, y múltiples vías moleculares podrían responder a los estrógenos y andrógenos en hombres y mujeres). Tal plétora de mecanismos sugiere la existencia de vías moleculares intrínsecas específicas de sexo en las células diana y enfatiza aún más la necesidad de estudiar si existe una relación entre las hormonas gonadales y las diferencias dependientes del sexo en los circuitos neuronales.

La idea de circuitos específicos de sexo deriva, en parte, de la existencia de diferencias sexuales anatómicas en regiones cerebrales críticas para los

comportamientos sexuales, pero incluso en los casos más extremos, como el núcleo sexualmente dimórfico del área preóptica (en sus siglas en inglés, SDN), ambos circuitos existen en hembras y machos. Aunque macroscópicamente, los circuitos compartidos pueden tener el mismo aspecto, intrínsecamente pueden tener diferencias. En lugar de dos circuitos neuronales distintos, es igualmente probable que solo haya uno, pero con ponderación diferencial hacia respuestas específicas en cada sexo, o incluso en cada individuo (McCarthy y Arnold 2011). Diversos mecanismos, incluidas las hormonas gonadales, pueden influir en este peso, desde la cantidad de neuronas que forman parte de un circuito, el número y densidad sináptica y la carga de neurotransmisores; sin embargo, los mecanismos exactos aún no se conocen. Curiosamente, las hormonas no solo provienen de la gónada, y ya en los años ochenta trabajos del grupo de Baulieu mostraron que las hormonas esteroides pueden sintetizarse en las propias neuronas (Robel y Baulieu 1985, Lanthier y Patwardhan 1986). Esto genera un nuevo concepto de «neuro-esteroides» como neuromoduladores directos que pueden actuar directamente en la sinapsis (Remage-Healey, Saldanha et al. 2011). Los mecanismos que regulan la producción, el metabolismo y el modo de acción de los esteroides como neuromoduladores son un desafío que necesita más investigación.

3.3 Sexo / género en los trastornos del sistema nervioso.

Existen marcadas diferencias sexuales en la edad de aparición, prevalencia y sintomatología para casi todos los trastornos neuropsiquiátricos, neurológicos y procesos neurodegenerativos (Zagni, Simoni et al. 2016). Tanto la etapa embrionaria como la pubertad son críticas para el desarrollo del cerebro. Además, la relación entre el sexo y el género en las patologías neurológicas podrían tener un origen no anticipado, como el microbioma (existen diferencias sexuales en los sistemas neuroendocrino y neuroinmune), la desregulación del sueño, así como diferencias notables entre microglía, astrocitos y la señalización neuroinmune entre el cerebro masculino y femenino a lo largo de la vida (Lenz y McCarthy 2015).

En general la autoridad clínica ha prestado menos atención a los trastornos de las mujeres y a lo que las mujeres describían como sus problemas de salud, lo que ha creado una diferencia inicial. Por lo tanto, es imprescindible tener en cuenta el sexo y el enfoque de género cuando estudiamos los trastornos mentales no solo para dilucidar tratamientos efectivos, sino también porque tomar esta perspectiva puede arrojar luz sobre la causa de algunas de las enfermedades para las que aún no conocemos bien el origen. Por último, pero

igualmente importante, como se discutió anteriormente en este texto, la mayor parte de la investigación en neurociencia se realiza en machos y hombres, y cuando se incluyen ambos sexos, el sexo rara vez se analiza como una variable. El estudio del sexo no solo generará conocimiento en los factores protectores y vulnerables, sino que también arrojará luz a los mecanismos comunes involucrados en la etiología de los trastornos mentales (para una revisión ver Zagni, Simoni et al. 2016).

DESAFÍO 4 BIBLIOGRAFÍA

- Arnold, A.P. (2012).** The end of gonad-centric sex determination in mammals. *Trends Genet.* 28(2), 55–61.
- Arnold, A.P. (2014).** Conceptual frameworks and mouse models for studying sex differences in physiology and disease: why compensation changes the game. *Exp. Neurol.* 259, 2–9.
- Arnold, A.P., Rissman, E.F. and De Vries, G.J. (2003).** Two perspectives on the origin of sex differences in the brain. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1007, 176–188.
- Bakker, J., Honda, S., Harada, N. and Balthazart, J. (2003).** The aromatase knockout (ArKO) mouse provides new evidence that estrogens are required for the development of the female brain. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1007, 251–262.
- Barral Morán, M. (2010).** Análisis crítico del discurso biomédico sobre sexos y géneros. *Quaderns de Psicologia* 12(2), 105–116.
- Barral Morán, M.J., Delgado, I. (1999).** Dimorfismos sexuales del cerebro: una revisión crítica. *Interacciones ciencia y género: discursos y prácticas científicas de mujeres.* Barcelona. Icaria.
- Bayless, D.W. and Shah, N.M. (2016).** Genetic dissection of neural circuits underlying sexually dimorphic social behaviours. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 371(1688), 20150109.
- Beato, M. and Klug, J. (2000).** Steroid hormone receptors: an update. *Hum. Reprod. Update* 6(3), 225–236.
- Berta, P., Hawkins, J.R., Sinclair, A.H., Taylor, A., Griffiths, B.L., Goodfellow, P.N. and Fellous, M. (1990).** Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. *Nature* 348(6300), 448–450.
- Capel, B. (2017).** Vertebrate sex determination: evolutionary plasticity of a fundamental switch. *Nat. Rev. Genet.* 18(11), 675–689.
- Clarke, A., Shim, J.K., Mamo, L. Fosket, J.R., Fishman, J.R. (2003).** Biomedicalization: Technoscientific transformations of health, illness, and US biomedicine. *American Sociological Review*, 161–194.
- De Vries, G.J. (2004).** Minireview: Sex differences in adult and developing brains: compensation, compensation, compensation. *Endocrinology* 145(3), 1063–1068.
- Dohler, K.D., Hancke, J.L., Srivastava, S.S., Hofmann, C., Shryne, J.E. and Gorski, R.A. (1984).** Participation of estrogens in female sexual differentiation of the brain; neuroanatomical, neuroendocrine and behavioral evidence. *Prog. Brain Res.* 61, 99–117.
- Egashira, N., Takekoshi, S., Takei, M., Teramoto, A. and Osamura, R.Y. (2011).** Expression of FOXL2 in human normal pituitaries and pituitary adenomas. *Mod. Pathol.* 24(6), 765–773.
- Eggers, S., Ohnesorg, T. and Sinclair, A. (2014).** Genetic regulation of mammalian gonad development. *Nat. Rev. Endocrinol.* 10(11), 673–683.
- Elzaïat, M., Todeschini, A.L., Caburet, S. and Veitia, R.A. (2017).** The genetic make-up of ovarian development and function: the focus on the transcription factor FOXL2. *Clin. Genet.* 91(2), 173–182.
- Fausto-Sterling, A. (2000).** *Sexing the body: Gender politics and the construction of sexuality.* New York: Basic Books.
- Fine, C. (2010).** *Delusions of gender: How our minds, society, and neurosexism create difference.* WW Norton & Company.
- Forger, N.G. (2016).** Epigenetic mechanisms in sexual differentiation of the brain and behaviour. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 371(1688), 20150114.
- Garcia, M., Mulvagh, S.L., Merz, C.N., Buring, J.E. and Manson, J.E. (2016).** Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ. Res.* 118(8), 1273–1293.
- Joel, D. and Fausto-Sterling, A. (2016).** Beyond sex differences: new approaches for thinking about variation in brain structure and function. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 371(1688), 20150451.
- Jost, A. (1947).** The age factor in the castration of male rabbit fetuses. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 66(2), 302.
- Knoedler, J. R. and Shah, N.M. (2018).** Molecular mechanisms underlying sexual differentiation of the nervous system. *Curr. Opin. Neurobiol.* 53, 192–197.
- Kopp, A. (2012).** Dmrt genes in the development and evolution of sexual dimorphism. *Trends Genet.* 28(4), 175–184.

- Lanthier, A. and Patwardhan, V.V. (1986). Sex steroids and 5-en-3 beta-hydroxysteroids in specific regions of the human brain and cranial nerves. *J. Steroid. Biochem.* 25(3), 445–449.
- Lenz, K.M. and McCarthy, M.M. (2015). A starring role for microglia in brain sex differences. *Neuroscientist* 21(3), 306–321.
- Lopez-Beltran, C. (2004). In the cradle of heredity; French physicians and l'heredite naturelle in the early 19th century. *J. Hist. Biol.* 37(1), 39–72.
- Matson, C.K., Murphy, M.W., Sarver, A.L., Griswold, M.D., Bardwell, V.J. and Zarkower, D. (2011). DMRT1 prevents female reprogramming in the postnatal mammalian testis. *Nature* 476(7358), 101–104.
- Matson, C.K. and Zarkower, D. (2012). Sex and the singular DM domain: insights into sexual regulation, evolution and plasticity. *Nat. Rev. Genet.* 13(3), 163–174.
- McCarthy, M.M. and Arnold, A.P. (2011). Reframing sexual differentiation of the brain. *Nat. Neurosci.* 14(6), 677–683.
- McCarthy, M., Pickett, M.L.A., VanRyzin, J.W. and Kight, K.E. (2015). Surprising origins of sex differences in the brain. *Horm. Behav.* 76, 3–10.
- McElreavey, K., Vilain, E., Abbas, N., Herskowitz, I. and Fellous, M. (1993). A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination: SRY represses a negative regulator of male development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90(8), 3368–3372.
- Mogil, J.S. and Chanda, M.L. (2005). The case for the inclusion of female subjects in basic science studies of pain. *Pain* 117(1–2), 1–5.
- Naftolin, F., Ryan, K.J. and Petro, Z. (1971). Aromatization of androstenedione by limbic system tissue from human fetuses. *J. Endocrinol.* 51(4), 795–796.
- Nugent, B.M., Wright, C.L., Shetty, A.C., Hodes, G.E., Lenz, K.M., Mahurkar, A., Russo, S. J., Devine, S.E. and McCarthy, M.M. (2015). Brain feminization requires active repression of masculinization via DNA methylation. *Nat. Neurosci.* 18(5), 690–697.
- Phoenix, C.H., Goy, R.W., Gerall, A.A. and Young, W.C. (1959). Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology* 65, 369–382.
- Pinares-Garcia, P., Stratikopoulos, M., Zagato, A., Loke, H. and Lee, J. (2018). Sex: A Significant Risk Factor for Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders. *Brain Sci.* 8(8), 154.
- Posadas, D. M. and Carthew, R.W. (2014). MicroRNAs and their roles in developmental canalization. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 27, 1–6.
- Remage-Healey, L., Saldanha, C.J. and Schlinger B.A. (2011). Estradiol synthesis and action at the synapse: evidence for “synaptocrine” signaling. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2, 28.
- Serrano-Saiz, E., Oren-Suissa, M., Bayer, E.A. and Hobert, O. (2017). Sexually Dimorphic Differentiation of a *C. elegans* Hub Neuron Is Cell Autonomously Controlled by a Conserved Transcription Factor. *Curr. Biol.* 27(2), 199–209.
- Skaletsky, H., Kuroda-Kawaguchi, T., Minx, P.J., Cordum, H.S. et al. (2003). The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 423(6942), 825–837.
- Tukiainen, T., Villani, A.C., Yen, A. et al. (2017). Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature* 550(7675), 244–248.
- Uhlenhaut, N.H., Jakob, S., Anlag, K. et al. (2009). Somatic sex reprogramming of adult ovaries to testes by FOXL2 ablation. *Cell* 139(6), 1130–1142.
- Wijchers, P.J. and Festenstein, R.J. (2011). Epigenetic regulation of autosomal gene expression by sex chromosomes. *Trends Genet.* 27(4), 132–140.
- Xu, J., Taya, S., Kaibuchi, K. and Arnold, A.P. (2005). Spatially and temporally specific expression in mouse hippocampus of Usp9x, a ubiquitin-specific protease involved in synaptic development. *J. Neurosci. Res.* 80(1), 47–55.
- Xu, X., Coats, J.K., Yang, C.F., Wang, A. et al. (2012). Modular genetic control of sexually dimorphic behaviors. *Cell* 148(3), 596–607.
- Zagni, E., Simoni, L. and Colombo, D. (2016). Sex and Gender Differences in Central Nervous System-Related Disorders. *Neurosci. J.* 2016, 2827090.
- Zucker, I. and Beery, A.K. (2010). Males still dominate animal studies. *Nature* 465(7299), 690.

DESAFÍO 5

RESUMEN

La función cerebral está influenciada por señales procedentes del resto del organismo, incluyendo desde sustancias químicas presentes en el torrente sanguíneo hasta las que provienen de las bacterias del intestino. La microbiota intestinal es un componente fundamental del organismo que se transmite entre generaciones y contribuye a la diversidad fisiológica del individuo hospedador, influyendo tanto en la salud como en el desarrollo de enfermedades. Descifrar los mecanismos subyacentes a las interacciones microbioma-cuerpo-cerebro puede contribuir a la identificación de nuevas dianas moleculares para prevenir y tratar algunos trastornos psiquiátricos y neurológicos, así como sus comorbilidades físicas. En este capítulo, proporcionamos una visión actualizada sobre el funcionamiento del eje microbiota intestino-cuerpo-cerebro y esbozamos los desafíos científicos abiertos y las direcciones futuras de investigación.

PALABRAS CLAVE

microbioma

eje microbiota-intestino-cerebro

estilo de vida

patrones dietéticos

enfermedad cerebral

comorbilidades

DESAFÍO 5

INTERACCIÓN CUERPO- CEREBRO- MICROBIOMA

Coordinadores

Yolanda Sanz (IATA, CSIC)

José P. López-Atalaya (IN, CSIC-UMH)

Ana Agustí (IATA, CSIC)

Investigadores y centros participantes

Javier Fontecha (CIAL, CSIC-UAM)

Isabel Medina (IIM, CSIC)

M.Victoria Moreno-Arribas
(CIAL, CSIC-UAM)

María Ángeles Arévalo (IC, CSIC)

José Luis Trejo (IC, CSIC)

Colaboradores no CSIC

Iria Grande (IDIBAPS, CIBERSAM)

Eduard Vieta
(IDIBAPS, Scientific director of CIBERSAM)

Marina Pollán (CIBERESP, ISCIII)

Andrés Moya
(CIBERESP, ISCIII, FISABIO-Salud Pública,
I2SYSBIO-Univ Valencia)

Fernando Baquero
(IRYCIS, CIBERESP, ISCIII)

Teresa Femenia (IN, CSIC-UMH)

1-INTRODUCCIÓN Y DESCRIPCIÓN GENERAL

Los organismos multicelulares han co-evolucionado con comunidades complejas de microorganismos (microbiota) y sus genomas (metagenoma), denominados colectivamente microbiomas (Marchesi y Ravel, 2015). Estos desarrollan relaciones simbióticas que benefician a ambos, micro y macro-organismos. El microbioma intestinal humano está constituido principalmente por una multitud de especies bacterianas, pero también incluyen arqueas, eucariotas inferiores y superiores y virus. El microbioma intestinal modula diversas funciones corporales y cerebrales (metabólicas, inmunes, endocrinas, neurales, etc.) a través de interacciones con el huésped y elementos del medio ambiente (dieta, antibióticos, estrés, etc.). De este modo, la microbiota contribuye a la fisiología humana y al mantenimiento de la salud (Sanz et al. al., 2018). Existen evidencias suficientes que indican que las alteraciones de la microbiota intestinal pueden contribuir a la predisposición a desarrollar enfermedades y a la patogénesis de las mismas. Datos recientes sugieren que la microbiota también podría tener un importante papel en el desarrollo de diversas afecciones neurológicas y psiquiátricas, como el autismo, la depresión, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson (Cenit et al., 2017; Dinan et al. al., 2019).

La influencia del microbioma intestinal en la comunicación bidireccional entre intestino y cerebro, conocida como eje intestino-cerebro, constituye un campo de investigación de creciente interés (Dinan y Cryan, 2017). Este eje está regulado a través de señales hormonales, inmunológicas y neuronales, y representa una ruta a través de la cual el microbioma intestinal influye en procesos del desarrollo neurológico y en las funciones cerebrales (Agustí et al., 2018). Estudios recientes sugieren un papel causal del microbioma intestinal en las funciones cognitivas, así como en el comportamiento social y alimentario y en el estado emocional, viéndose implicada en alteraciones como la depresión y la ansiedad (De Palma et al., 2015; Dinan y Cryan, 2017, Agustí et al., 2018). Se cree que estos efectos están mediados por diferentes mecanismos, que regulan la plasticidad sináptica y la función neural (como el factor neurotrófico derivado del cerebro y diversos neurotransmisores) y la regulación de las vías endocrinas e inflamatorias. Se trata de efectos promovidos por metabolitos derivados de la dieta producidos por los microorganismos, así como por compuestos microbianos (lipopolisacárido, ácidos lipoteicoicos, etc) de naturaleza no dietética. A pesar de estas evidencias, todavía desconocemos en gran medida los mecanismos y mediadores moleculares de estas complejas interacciones.

Los trastornos físicos contribuyen al riesgo de desarrollar enfermedades mentales y viceversa, lo que indica que nuestra mente y nuestro cuerpo están estrechamente interconectados. Esto también explica el desarrollo de comorbilidades, lo que complica el diagnóstico y el tratamiento, que requeriría de una aproximación integral. Se sabe que los factores modificables como la dieta y el estilo de vida (actividad física, estrés, drogas, comportamiento social, etc.) influyen en las funciones cerebrales y corporales. En particular, se ha determinado que los hábitos alimentarios poco saludables constituyen los principales factores de riesgo para el desarrollo de trastornos físicos y mentales (GBD, 2017). Por tanto, la adopción de hábitos alimentarios y de un estilo de vida saludable podría desempeñar un papel fundamental en la promoción de la salud y la reducción de la vulnerabilidad a las enfermedades. La dieta también es un factor importante en la composición y función de la microbiota intestinal (Portune et al., 2017). Por consiguiente, el microbioma intestinal del individuo podría mediar la respuesta individual a la dieta y los efectos de esta en el individuo (Sanz et al., 2018).

Elucidar las bases biológicas y moleculares de la compleja comunicación sistémica que se produce entre el cerebro, el cuerpo y el microbioma intestinal,

así como las interacciones con la dieta y el estilo de vida, puede abrir nuevas vías diagnósticas, preventivas y terapéuticas para condiciones físicas y mentales altamente prevalentes y que, a menudo, son comórbidas.

A continuación, resumimos los principales desafíos en el área que se abordarán en los próximos años:

1. Descifrar los mecanismos que subyacen a las interacciones cuerpo-cerebro-microbioma y sus consecuencias en la salud y la enfermedad,.
2. Desarrollo de terapias basadas en el microbioma y de herramientas predictivas, que mejoren el tratamiento y la gestión de los trastornos psiquiátricos y neurológicos y las comorbilidades asociadas.
3. Personalizar el estilo de vida y las recomendaciones nutricionales para contribuir a la prevención eficaz de las enfermedades, y así reducir la carga social y económica debida a hábitos dietéticos poco saludables y a un estilo de vida sedentario.

2—IMPACTO EN EL PANORAMA DE LA CIENCIA BÁSICA Y SUS POSIBLES APLICACIONES

El impacto de estos objetivos será a nivel horizontal y transversal en todas las disciplinas de la salud, desde la ciencia básica hasta las aplicaciones sanitarias y nutricionales, y en todos los sectores, desde la industria hasta los profesionales y asociaciones de atención de la salud y nutrición y la sociedad en su conjunto. A nivel institucional, se promoverán las interacciones entre las tres áreas globales del CSIC: Vida, Material y Sociedad.

Impacto científico

La integración del microbioma intestinal y el estilo de vida en la investigación de cómo se produce la comunicación entre distintos órganos y sistemas del cuerpo y el cerebro está proporcionando un nuevo marco conceptual para comprender las complejas interacciones que ocurren en el organismo. Este enfoque, junto a una aproximación multidisciplinar, nos permitirá profundizar en nuestro conocimiento sobre los mecanismos patofisiológicos que subyacen, tanto a los trastornos mentales, como físicos, e identificar factores de riesgo y vías moleculares compartidas que, a su vez, podrían traducirse en soluciones comunes. Este campo de investigación tiene un gran potencial para descubrir nuevas alternativas que permitan mejorar la medicina predictiva (diagnóstico / pronóstico tempranos) y diversos aspectos del manejo de las

enfermedades (tratamiento y prevención) aplicados a las comorbilidades mentales y físicas.

Además, el descubrimiento del eje intestino-cerebro y la implicación del microbioma en su funcionamiento suponen un cambio de paradigma en neurociencia y la salud mental. Teniendo en cuenta que los investigadores del CSIC han sido actores importantes de este cambio, este área de investigación es estratégica para proyectar los valores del CSIC y fortalecer su posición internacional, ya muy competitiva, en este ámbito.

Impacto económico

Los conocimientos que se generen darán lugar a una serie de aplicaciones, desde herramientas predictivas y de diagnóstico (algoritmos y biomarcadores), que incrementarán la capacidad en la detección temprana de enfermedades, hasta estrategias preventivas y terapéuticas más efectivas, basadas en la integración del microbioma del individuo y las variables dietéticas y de estilo de vida. Así, se aplicarán enfoques holísticos dirigidos al cuerpo, el cerebro y el estilo de vida del individuo. Estos avances impulsarán la capacidad de innovación, especialmente de las industrias de la salud, la biotecnología y la alimentación, proporcionando soluciones innovadoras. Los resultados de este enfoque en la investigación ampliarán la capacidad de diagnóstico y posibilitarán el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos. También surgirán oportunidades para el desarrollo de estrategias personalizadas para modificar el estilo de vida y la dieta y, de este modo, las funciones del microbioma intestinal, que ayuden en la prevención de enfermedades. En particular, el mercado del microbioma humano representa una gran oportunidad, ya que está en constante crecimiento y se espera que alcance los 899,1 millones de dólares en 2025, frente a los 506,5 millones de dólares estimados para 2022, con una tasa de crecimiento anual del 21,1% durante el periodo 2022-2025.

Impacto social

Los trastornos mentales y físicos representan una importante carga económica y social, en particular cuando estas condiciones son comórbidas, lo que complica el diagnóstico y el tratamiento. Esta línea de investigación tendrá un impacto positivo en el diagnóstico y la terapia clínica y también en el autocontrol de la salud a través de estrategias dietéticas y de estilo de vida. Esto contribuirá a reducir la carga socioeconómica de las enfermedades y a garantizar la sostenibilidad del sistema de salud. También puede tener otras consecuencias sociales, como la reducción de la estigmatización como

consecuencia de la enfermedad y las desigualdades (pérdida de puestos de trabajo y reducción de las oportunidades profesionales) y el fomento de la integración y la cohesión social, todos ellos pilares esenciales del programa de desarrollo sostenible de las Naciones Unidas para 2030 y de las políticas prioritarias de la Unión Europea.

3–PUNTOS CLAVE DEL DESAFÍO

3.1 Descifrar los mecanismos que subyacen a las interacciones cuerpo-cerebro-microbioma

La comprensión de los mecanismos que rigen la conexión entre el microbioma, el cuerpo y el cerebro es esencial para identificar nuevas dianas moleculares y soluciones terapéuticas comunes para las afecciones comórbidas. Esta comunicación se produce a través de vías neurales, endocrinas e inmunológicas por las que los microorganismos intestinales y la dieta influyen en el cerebro y en las diferentes funciones del organismo (Agustí et al., 2018; Dinan y Cryan, 2017). Determinar la contribución relativa de estas rutas es particularmente difícil, teniendo en cuenta la fuerte interacción entre las células enteroendocrinas y el sistema nervioso entérico, y las múltiples conexiones entre las vías inmunes y los sistemas nerviosos entérico, autónomo y central.

Entre las diferentes rutas de comunicación entre el microbioma-cuerpo-cerebro que deben ser exploradas más a fondo, se incluyen las siguientes.

- **Vía neural:** El intestino está inervado por el sistema nervioso entérico (SNE), que se comunica con el sistema nervioso central (SNC) a través de la rama parasimpática (por ejemplo, a través del nervio vago) y simpática del sistema nervioso autónomo (SNA). El nervio vago se identifica como una de las vías neuronales más importantes que median la comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro (Forsythe et al., 2014), mientras que la conexión con el sistema nervioso simpático permanece en gran parte sin explorar. Se necesitan más investigaciones para dilucidar cómo las bacterias intestinales y los compuestos producidos por éstas activan las aferencias vagales que transmiten las señales del intestino al cerebro y los circuitos neurológicos que subyacen a los efectos de la estimulación vagal en el cerebro, el comportamiento y las funciones corporales. Además, los mecanismos de interacción entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso simpático y la forma en que influyen en la comunicación entre el intestino y el cerebro y las

funciones del cuerpo aún están por investigar. También se sabe que las bacterias intestinales influyen en la producción de neurotransmisores del huésped y contribuyen directamente a la síntesis de moléculas neuroactivas (Dinan y Cryan., 2017). Se requieren esfuerzos adicionales para comprender plenamente si la producción de moléculas neuroactivas por parte de la microbiota intestinal podría influir en el funcionamiento del SNE y el SNC y las consecuencias biológicas en todo el organismo.

- **Vía enteroendocrina:** Las células enteroendocrinas (EEC) son células especializadas del tracto gastrointestinal que producen moléculas neuroendocrinas con diversas funciones, como la regulación del metabolismo energético (por ejemplo, el apetito, la señalización de la insulina, etc.) y esto varía en respuesta a las interacciones con la microbiota intestinal y la dieta. Evidencias recientes demuestran que las EEC también modulan la actividad del SNE y expresan receptores inmunes innatos, lo que sugiere funciones adicionales en la señalización neural e inmunológica. Comprender el mecanismo por el que la estimulación de las EEC (mediante el contacto con compuestos producidos por bacterias) repercute en el sistema inmunológico y los efectos posteriores en las funciones del cerebro y los órganos periféricos representan un área de investigación importante en este campo. Además, es fundamental incrementar nuestro conocimiento sobre la posible señalización paracrina entre las EEC y las neuronas del SNC, que podrían actuar como un canal sensorial en la comunicación bidireccional entre el intestino y el SNC.
- **Vía inmune y el HHA:** El sistema inmunológico interactúa directamente con el SNE, el SNA y el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) y desempeña un papel regulador clave en el eje intestino-cerebro (Foster et al., 2017). Por otra parte, receptores adrenérgicos funcionales y receptores de glucocorticoides también se expresan en células inmunocompetentes, lo que sugiere nuevos tipos de interacciones a explorar. Se necesitan nuevas investigaciones para obtener un mayor conocimiento sobre cómo la microbiota intestinal y la dieta modulan la señalización inmunológica mediante interacciones con el SNE y el brazo simpático del SNA y para descubrir los efectos del eje HHA en las funciones del cerebro y el cuerpo. Esta información podría ayudar, por ejemplo, a identificar estrategias destinadas a modular la microbiota intestinal para aumentar nuestra resistencia al estrés crónico, un fuerte factor de riesgo para la aparición de enfermedades cardiometabólicas y

psiquiátricas, mediante la regulación de la comunicación sistema inmunitario-HHA.

El desarrollo de nuevos modelos experimentales es también fundamental para discriminar las interacciones entre los diferentes órganos y sistemas y facilitar la identificación de posibles dianas preventivas/terapéuticas. Los avances en el desarrollo de modelos *in vitro*, como los cultivos celulares en 2D y 3D, basados en líneas celulares establecidas, así como en estructuras *ex vivo* de tipo organoide (por ejemplo, el modelo cerebral en 3D), derivadas de muestras de tejidos de animales y humanos, han sido importantes para imitar mejor la complejidad de las interacciones entre los diferentes tipos de células intestinales o cerebrales. No obstante, estos sistemas siguen teniendo limitaciones; por ejemplo, no permiten reproducir el gradiente de oxígeno intestinal necesario para el co-cultivo microorganismos y para mantener su estabilidad y dinámica (Jalili-Firoozinezhad et al., 2019). Los modelos disponibles en la actualidad para investigar las interacciones multiorgánicas son todavía muy elementales. Para seguir desarrollando esta área se necesita un enfoque multidisciplinar, en el que se asocien expertos en neurociencia, microbiología, bioingeniería y bioinformática. Es necesario avanzar en el desarrollo de nuevos modelos *in vitro*, como los modelos de microfluidos de «intestino en un chip» que permiten imitar el entorno intestinal, incluida la complejidad y diversidad de las poblaciones microbianas y de los diferentes tipos de células epiteliales e inmunitarias, y su mantenimiento para explorar las interacciones dinámicas a largo plazo entre el huésped y el microbioma. Además, los nuevos modelos multiorgánicos «cuerpo en un chip» ayudarán a explorar las interacciones entre órganos *in vitro* (Harjes, 2019), incluidas las que se producen a través del eje intestino-microbioma-cerebro (Raimondi et al., 2019). Todo ello servirá de plataforma para realizar cribados a gran escala de posibles moléculas terapéuticas y agentes bioactivos (bacterias intestinales y sus productos) con mayor potencial de predicción, antes de utilizar modelos *in vivo* más costosos.

Además, son necesarios enfoques avanzados que permitan monitorizar la comunicación bidireccional en tiempo real entre el cuerpo, el cerebro y el microbioma intestinal *in vivo* que serán fundamentales para comprender el modo de acción de las variables biológicas y ambientales que afectan a nuestro estado de salud y para validar las moléculas efectoras/agentes bioactivos, como principales candidatos para posteriores ensayos terapéuticos. El desarrollo de modelos *in vivo* también necesita otros avances, como el diseño de

sondas de microdiálisis que permitan un seguimiento prolongado, automatizado y más completo de la actividad cerebral bajo estímulos de otras regiones del organismo. La aplicación de técnicas de optogénica a los modelos in vivo, junto con análisis del microbioma intestinal, será muy útil para avanzar en la comprensión de los mecanismos que a nivel celular rigen la comunicación entre el cerebro y el microbioma intestinal.

3.2 Desarrollo de terapias basadas en el microbioma y herramientas de predicción

Considerando la limitada eficacia de las terapias actuales, médicas o psicológicas, para los trastornos psiquiátricos y neurológicos y, especialmente, las dificultades para manejar las afecciones comórbidas mentales y físicas, el descubrimiento de nuevos mediadores y moderadores de estos trastornos ofrece nuevas oportunidades para mejorar su manejo y reducir su alta coste social y económico. El microbioma intestinal, a través de la conexión con el cerebro y los tejidos periféricos, representa una diana terapéutica para controlar la enfermedad (Kashyap et al., 2017). El uso de probióticos clásicos (bifidobacterias, lactobacilos, etc) y otras estrategias utilizadas para modular el ecosistema intestinal (por ejemplo, fibras prebióticas, etc), así como los trasplantes fecales, han demostrado que esas estrategias podrían mejorar o frenar el desarrollo de la enfermedad en modelos experimentales. Para el desarrollo de terapias racionales y eficaces basadas en el microbioma es fundamental comprender mejor cuáles son los consorcios bacterianos específicos (más allá de los utilizados clásicamente como probióticos) que ejercen beneficios sobre la salud, así como los metabolitos y/o mediadores moleculares responsables de esos efectos (Romaní-Pérez et al., 2017).

Para avanzar en el desarrollo de terapias basadas en el microbioma, los principales desafíos incluyen (i) probar y validar la causalidad entre bacterias o consorcios bacterianos específicos y los resultados de salud en modelos sólidos; (ii) aprovechar las herramientas bioinformáticas existentes y la química combinatoria para el descubrimiento de metabolitos o moléculas estructuralmente nuevos producidos por el microbioma y sus objetivos como candidatos a nuevas terapias; (iii) replicar y ampliar los cultivos bacterianos intestinales para garantizar un enriquecimiento y una sustitución seguros de la microbiota; y (iv) desarrollar sistemas de suministro miniaturizados de productos basados en el microbioma dirigidos a órganos y funciones específicas. La evaluación de la acción terapéutica de las estrategias basadas en el microbioma en los seres humanos también se beneficiará de las nuevas tecnologías,

por ejemplo, podrían preverse avances a partir del uso de tecnologías de imágenes cerebrales y sensores portátiles que detecten la actividad cerebral para facilitar la evaluación de sentimientos en tiempo real como el estado de ánimo y la emoción. Esto, combinado con las tecnologías basadas en la ómica para monitorizar la actividad del microbioma intestinal y las funciones corporales, podría resultar de gran ayuda para obtener información sobre la función del eje microbiota intestinal-cerebro y los efectos sobre las intervenciones en la salud mental y física.

A la hora de considerar el potencial del microbioma para informar mejor sobre la terapéutica, resultará fundamental conocer mejor las interacciones entre el microbioma y los fármacos y sus consecuencias. Evidencias recientes sugieren que un gran número de medicamentos no antibióticos (hasta el 24% de los medicamentos para seres humanos) podrían modificar la abundancia de las principales especies bacterianas que forman parte de la microbiota intestinal humana, con posibles efectos posteriores en la salud (Maier et al., 2018). El microbioma intestinal, a su vez, puede participar en la biotransformación primaria o secundaria de los medicamentos utilizando su maquinaria enzimática o mediante procesos en los que participan tanto las enzimas del huésped como las de la microbiota, influyendo en la farmacocinética, la eficacia y los efectos secundarios de los medicamentos (Turnbaugh, 2018). Un caso especialmente llamativo parece ser el de los antipsicóticos, que han demostrado tener capacidad para inhibir bacterias intestinales comensales, lo que podría contribuir a los efectos secundarios de estos fármacos o influir en el mecanismo de acción (Maier et al., 2018). Estudios realizados en seres humanos muestran que, por ejemplo, la medicación más comúnmente empleada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (levodopa) podría ser metabolizada por la microbiota intestinal, reduciendo la disponibilidad de la droga y causando efectos secundarios (Maini Rekdal et al., 2019). Estas pruebas podrían ser decisivas para predecir la eficacia y los efectos secundarios en función del microbioma del individuo, así como para la reutilización de fármacos. El desarrollo futuro de cualquier nuevo fármaco terapéutico potencial deberá considerar las complejas interacciones metabólicas entre el huésped y el microbioma. A la luz de las pruebas actuales, resulta necesario abordar los siguientes aspectos: (i) integrar el microbioma como una variable biológica adicional en los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos para afinar las evaluaciones de dosis-respuesta y efectos secundarios, e (ii) identificar nuevos usos farmacológicos para los medicamentos existentes (reutilización de medicamentos) o efectos terapéuticos mediados por el microbioma intestinal.

La información sobre el microbioma también podría servir, junto con otras variables, para la detección temprana de enfermedades, el pronóstico y la predicción de la respuesta a las terapias. En especial, el desarrollo de herramientas de predicción más precisas es esencial para pasar de la medicina reactiva a la preventiva. Esto es especialmente necesario para el tratamiento de las afecciones comórbidas, ya que, hasta ahora, las enfermedades han sido investigadas y abordadas clínicamente como entidades individuales. El descubrimiento de factores modificables que ayuden a mantener la homeostasis cuerpo-cerebro y contribuyan a la promoción de la salud y a la resistencia frente a la enfermedad (entendida como un proceso activo) es también un aspecto esencial para avanzar hacia la prevención de enfermedades, tal y como se aborda en este desafío. El microbioma intestinal del individuo representa un factor fundamental que podría ayudar a explicar nuestra resistencia o vulnerabilidad a las condiciones mentales y físicas y, al mismo tiempo, representa una oportunidad para la prevención.

Para avanzar en el desarrollo de herramientas de predicción basadas en el microbioma y de biomarcadores del estado de salud y la detección temprana de enfermedades, necesitamos avanzar hacia la llamada «fenómica humana» (FitzGerald et al., 2018) basada en la información fenotípica profunda de sujetos longitudinalmente. Esto implica la integración no sólo de variables clínicas sino también de factores ambientales, como la dieta, el estilo de vida y el estrés psicosocial, así como de datos generados por tecnologías avanzadas, incluida la imagen cerebral y las omicas (metagenómica/transcriptómica, metabolómica, etc.), que reflejarían el resultado de las interacciones cuerpo-cerebro-microbioma con el medio ambiente. Esto permitirá lograr una comprensión más completa de los mediadores y moderadores que determinan la transición entre la salud y la enfermedad, completando la información que aportan los estudios epidemiológicos de mayor escala, pero con menos fenotípicos. Estos avances son fundamentales para (i) identificar las principales factores determinantes de la variabilidad interindividual y la susceptibilidad a enfermedades, (ii) validar biomarcadores para la detección temprana de la desviación de la «normalidad», (iii) desarrollar prototipos intuitivos para la detección de biomarcadores y modelos/algoritmos computacionales que ayuden a predecir la trayectoria de nuestra salud individual. Además, esta información básica sobre factores de riesgo modificables es esencial para el diseño de medidas preventivas económicas personalizadas, basadas en cambios en la dieta y el estilo de vida, como se describe en la siguiente sección.

3.3 Personalización de estrategias nutricionales y de estilo de vida para la prevención eficaz de enfermedades

Teniendo en cuenta que las dietas subóptimas son responsables de más muertes a nivel mundial que cualquier otro factor, incluido el tabaco, y que, en 2017, aproximadamente 7 millones de muertes y 255 millones de «años de vida ajustados por discapacidad» se atribuyen a dietas poco saludables (GBD, 2017), los cambios en la dieta son fundamentales para reducir el coste socio-económico de las enfermedades. Los hábitos dietéticos poco saludables y el sedentarismo representan factores principales que contribuyen a las enfermedades no transmisibles, que van desde los trastornos cardio-metabólicos hasta los psiquiátricos. Por ejemplo, la adhesión a la Dieta Mediterránea y las dietas ricas en fibras han mostrado resultados prometedores, tanto para los trastornos cardio-metabólicos como para los mentales, como la depresión (Dinan et al., 2019). También está bien establecido el papel de nutrientes esenciales específicos (por ejemplo, los PUFAs, las vitaminas, los minerales) en la salud mental. No obstante, la eficacia de los cambios en la dieta y el estilo de vida para mejorar o reducir el riesgo de estos trastornos no siempre ha mostrado resultados conclusivos, en parte debido a la gran variabilidad en la respuesta individual. A su vez, la dieta es fundamental para modular la estructura y la función de la microbiota intestinal humana, así como para alterar el tipo y la cantidad de metabolitos bacterianos y productos resultantes de reacciones de co-metabolismo entre el hospedador y la microbioma, con un impacto potencial en la salud metabólica y mental (por ejemplo, ácidos grasos de cadena corta, compuestos neuroactivos, etc.). Sin embargo, la comprensión de la influencia del microbioma en los efectos que la alimentación tiene sobre la salud es todavía bastante limitada y se necesitan más avances para poder dar recomendaciones dietéticas personalizadas para cada individuo (Sanz et al., 2018).

El ejercicio físico es también un aspecto clave del estilo de vida con potencial preventivo y terapéutico. Sus beneficios y los mecanismos a través de los cuales ejerce sus efectos están ampliamente documentados. El ejercicio tiene efectos antidepresivos, ansiolíticos, potenciadores de la cognición, facilita la función mitocondrial de las células neurales e incrementa la neurogénesis en el adulto (Llorens-Martin et al., 2006; López-Atalaya et al., 2011; Llorens-Martin et al., 2011). Sin embargo, un importante desafío que queda por delante es comprender por qué un porcentaje de las personas que practican ejercicio no obtienen beneficios y cómo se podría adaptar la rutina de ejercicio a cada persona en función de las características horméticas para aumentar sus beneficios. La hormesis consiste en la obtención de efectos beneficiosos para el

cerebro debidos a la práctica de una cierta cantidad de ejercicio físico (en función principalmente de la duración e intensidad) hasta un límite a partir del cual se acumulan efectos potencialmente negativos. No hay evidencias concluyentes sobre cómo la cantidad de ejercicio físico afecta a cada persona en su capacidad cognitiva o su estado de ánimo, debido a limitación de las pruebas disponibles y a sus dificultades intrínsecas. El conocimiento actual se basa en pruebas neurobiológicas obtenidas en modelos experimentales con animales de laboratorio, que carecen de los componentes subjetivos obtenidos en estudios con humanos.

Es necesario avanzar hacia estrategias personalizadas de nutrición y estilo de vida (ejercicio físico) mediante la integración de todas las variables biológicas en algoritmos que predigan las respuestas individuales a estos cambios. También necesitamos comprender mejor las diferencias en la sensibilidad a los efectos de la dieta teniendo en cuenta las diferentes etapas del desarrollo, la edad y el solapamiento de diferentes comorbilidades. Se necesitarán nuevos esfuerzos para desarrollar alimentos dirigidos al microbioma y adaptados al individuo. Globalmente, esto aumentará la eficacia de las medidas dietéticas y de cambios en el estilo de vida, permitirá a los ciudadanos tomar el control de la gestión de su propia salud y contribuirá a la prevención de enfermedades a largo plazo. Por tanto, el desarrollo de nuevas herramientas y dispositivos para alcanzar este objetivo es muy importante.

En los últimos años se han mostrado evidencias claras acerca del papel del microbioma en la regulación del eje intestino-cerebro y las funciones corporales y mentales. Los avances en este campo de investigación requerirán de un enfoque multidisciplinar, que permita descubrir en qué medida y cómo podemos modular el microbioma intestinal, a través de cambios en el estilo de vida y la dieta, fomentando así la salud física y mental, y dilucidar los mecanismos por los que el microbioma influye en el desarrollo y función cerebral afectando a las funciones de todo el organismo. Estas investigaciones pueden ofrecer nuevas oportunidades para el diagnóstico, así como para la prevención y terapia de trastornos psiquiátricos (por ejemplo, la ansiedad, la depresión) y sus comorbilidades físicas.

DESAFÍO 5 BIBLIOGRAFÍA

- Agustí, A. et al. (2018).** Interplay Between the Gut-Brain Axis, Obesity and Cognitive Function. *Front. Neurosci.* 16(12), 155. doi: 10.3389/fnins.2018.00155.
- Cenit, M.C., Sanz, Y., Codoñer-Franch, P. (2017).** Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J. Gastroenterol.* 23(30), 5486–5498.
- De Palma, G. et al. (2015).** Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. *Nat. Commun.* 2015(6), 7735. doi:10.1038/ncomms8735.
- Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2017).** *Neuropsychopharmacology* 42, 178–192.
- Dinan, T.G. et al. (2019).** Feeding melancholic microbes: MyNewGut recommendations on diet and mood. *Clin. Nutr.* 38(5), 1995–2001.
- Fitzgerald, G. et al. (2018).** The future of humans as model organisms. *Science* 361(6402), 552–553; DOI: 10.1126/science.aau7779.
- Forsythe, P., Bienenstock, J., Kunze, W.A. (2014).** Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Adv. Exp. Med. Biol.* 817, 115e133.
- Foster, J.A., Rinaman, L., Cryan, J.F. (2017).** Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol. Stress* 7, 124–136. doi: 10.1016/j.ynstr.2017.03.001. eCollection.
- GBD (2017).** Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30041-8.
- Harjes, U. (2019).** Mimicking multi-organ drug effects. *Nat. Rev. Cancer* 19, 417. doi https://doi.org/10.1038/s41568-019-0175-z.
- Jalili-Firoozinezhad, S. et al. (2019).** A complex human gut microbiome cultured in an anaerobic intestine-on-a-chip. *Nat. Biomed. Eng.* 3(7), 520–531. doi: 10.1038/s41551-019-0397-0.
- Kashyap, P.C., et al. (2017).** Microbiome at the Frontier of Personalized Medicine. *Mayo Clin. Proc.* 92(12), 1855–1864.
- Llorens-Martín, M., Torres-Alemán, I., Trejo, J.L. (2016).** Pronounced individual variation in the response to the stimulatory action of exercise on immature hippocampal neurons. *Hippocampus* 16(5), 480–490. doi: 10.1002/hipo.20175.
- Llorens-Martín, M., Tejada, G.S., Trejo, J.L. (2011).** Antidepressant and proneurogenic influence of environmental enrichment in mice: protective effects vs recovery. *Neuropsychopharmacology* 36(12), 2460–2468. doi: 10.1038/npp.2011.134.
- Lopez-Atalaya, J.P. et al. (2011).** CBP is required for environmental enrichment-induced neurogenesis and cognitive enhancement. *EMBO J.* 30(20), 4287–4298. doi: 10.1038/emboj.2011.299.
- Maier, L., et al. (2018).** Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature* 555(7698), 623–628. doi: 10.1038/nature25979.
- Maini Rekdal, V. et al. (2019).** Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science* 364(6445), eaau6323. doi: 10.1126/science.aau6323.
- Marchesi, J.R., Ravel, J. (2015).** The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome* 3, 31. doi: 10.1186/s40168-015-0094-5.
- Portune, K.J. et al. (2017).** Gut microbiota, diet, and obesity-related disorders-The good, the bad, and the future challenges. *Mol. Nutr. Food Res.* 61(1), 10.1002/mnfr.201600252. doi:10.1002/mnfr.201600252.
- Raimondi, M.T., Albani, D., Giordano, C. (2019).** An Organ-On-A-Chip Engineered Platform to Study the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegeneration. *Trends Mol. Med.* 25(9), 737–740. doi: 10.1016/j.molmed.2019.07.006.
- Romaní-Pérez, M., Agustí, A., Sanz, Y. (2017).** Innovation in microbiome-based strategies for promoting metabolic health. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 20(6), 484–491. doi: 10.1097/MCO.0000000000000419.
- Sanz, Y., et al. (2018).** Towards microbiome-informed dietary recommendations for promoting metabolic and mental health: Opinion papers of the MyNewGut project. *Clin. Nutr.* 37(6 Pt A), 2191–2197. doi: 10.1016/j.clnu.2018.07.007.
- Turnbaugh, P.J. (2018).** Making Millennial Medicine More Meta. *mSystems* 3(2), e00154-17. doi: 10.1128/mSystems.00154-17.

DESAFÍO 6

RESUMEN

Los trastornos mentales tienen un impacto devastador y creciente en nuestras sociedades. Los investigadores del CSIC se enfrentan al desafío de determinar las causas y consecuencias biológicas y sociales de estos trastornos, así como de encontrar terapias eficaces. Para ello, resulta necesario el esfuerzo de colaboración de neurocientíficos, neurólogos, psiquiatras, psicólogos y científicos humanos y sociales, el uso y desarrollo de tecnologías de vanguardia y el contacto con las asociaciones de pacientes y la industria farmacéutica.

PALABRAS CLAVE

trastornos mentales comportamiento
farmacoterapia estimulación cerebral
circuitos cerebrales neuroimagen
salud mental causas psicosociales
estigma social

DESAFÍO 6

ENTENDIENDO LOS TRASTORNOS MENTALES

Coordinadores

María Dolores Ledesma (CBM, CSIC-UAM)

Analia Bortolozzi (IIBB, CIBERSAM)

Investigadores y Centros participantes

José Lucas (CBM, CSIC-UAM)

Ángel Barco (IN, CSIC)

Isabel Pérez Otaño (IN, CSIC)

Gertrudis Perea (IC, CSIC)

Manuel Álvarez Dolado (CABIMER,
CSIC-Junta de Andalucía-US-UPO)

Albert Adell (IBBTEC,
CSIC-UC-SODERCAN)

Juan López Giménez (IPBLN, CSIC)

Isabel Rodríguez Franco
(IQM, CSIC)

Rafael Huertas (CCHS, CSIC)

Colaboradores no CSIC

Benedicto Crespo Facorro
(CIBERSAM)

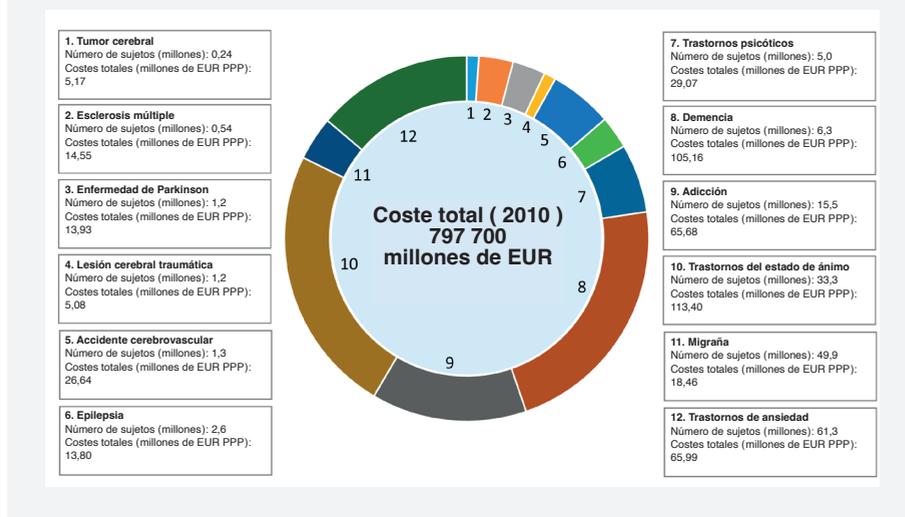
Eduard Vieta (IDIBAPS, Director
científico del CIBERSAM)

1-INTRODUCCIÓN Y DESCRIPCIÓN GENERAL

Las enfermedades cerebrales (trastornos mentales y neurológicos) representan una considerable carga médica, social y económica en Europa. Con un costo anual de unos 800.000 millones de euros y un número estimado de 179 millones de personas afectadas en 2010, las enfermedades cerebrales son una emergencia incuestionable y un gran desafío para los neurocientíficos, según el Consejo Europeo del Cerebro y el Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología (Gustavsson et al., 2011; Diluca y Olesen, 2014). La investigación sobre el cerebro está en la vanguardia de la ciencia, pero todavía se necesita una amplia labor para comprender el funcionamiento del cerebro a nivel molecular, celular y sistémico, así como para desentrañar la patogénesis de las enfermedades cerebrales complejas. La investigación cerebral y las enfermedades cerebrales son términos relativamente nuevos.

Las enfermedades cerebrales se incluyeron en el estudio de la OMS sobre la carga mundial de la enfermedad (Organización Mundial de la Salud) (Murray et al., 1997; Olesen et al., 2003). Son responsables del 35% de la carga total de enfermedades en Europa, y un tercio de todos los ciudadanos europeos sufre por lo menos un trastorno cerebral a lo largo de su vida. Estos datos se calcularon en términos de los llamados DALYs, o años de vida afectados por discapacidad. Hasta la fecha se han realizado varios estudios exhaustivos que demuestran que los trastornos del estado de ánimo y la demencia representan

FIGURA 6.1—Coste de las enfermedades cerebrales en Europa en 2010.



las enfermedades cerebrales más costosas para la sociedad europea (véase la figura 6.1) (GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators).

Los trastornos mentales se definen como síndromes caracterizados por una alteración clínicamente significativa que afecta al estado de ánimo, el pensamiento y el comportamiento (APA, 2013). En el Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales (DSM-5) se han enumerado casi 300 afecciones diferentes. Muestran síntomas muy variables que pueden ser persistentes, recurrentes y remitentes, o incluso presentarse como un solo episodio.

La incidencia de los trastornos mentales aumenta constantemente y tiene un fuerte impacto en la calidad de vida. Están asociados con una comorbilidad y mortalidad considerables. Entre los trastornos mentales, los más frecuentes son la depresión, el trastorno bipolar, la demencia, la esquizofrenia y la epilepsia, que afectan a unos 500 millones de personas en todo el mundo (OMS, 2000). El comportamiento adictivo es otro trastorno mental de creciente incidencia que recientemente ha provocado una crisis de salud pública, como la epidemia de opiáceos en los Estados Unidos, con 70.000 muertes por sobredosis de drogas notificadas en 2018 (ASPA, 2018).

Con la mejora de los métodos de diagnóstico, la incidencia de los trastornos mentales que antes eran minoritarios ha aumentado drásticamente en los últimos años. Este es el caso de los trastornos del espectro autista (TEA) con una estimación de prevalencia en Europa de alrededor del 1-2%. Aún así, el diagnóstico de las enfermedades mentales tiene un componente subjetivo mucho mayor que el de otras enfermedades. No existe ningún análisis de sangre para la depresión; ninguna radiografía puede identificar a un niño con riesgo de desarrollar un trastorno bipolar. Al menos aún no.

La alta tasa de comorbilidad añade complejidad al diagnóstico de los trastornos mentales. Un gran número de estudios ha revelado que los pacientes con trastornos mentales tienen tasas más altas de enfermedades físicas (Leucht et al., 2007; Walker et al., 2015; Weisser et al., 2009) y de suicidio (Turecki et al., 2019) que la población general. La comorbilidad (la presencia de dos o más enfermedades) dentro de los trastornos mentales es generalizada, y el riesgo persiste en el tiempo.

Los trastornos psiquiátricos son frecuentes en las enfermedades neurodegenerativas. La ansiedad, la depresión, la demencia, el deterioro cognitivo y la psicosis están altamente correlacionados en la enfermedad de Parkinson y otras sinucleinopatías y están asociados con una serie de síntomas tempranos no motores. Análogamente, las enfermedades neurodegenerativas altamente prevalentes (como la enfermedad de Alzheimer o la demencia frontotemporal) o las raras (como enfermedades genéticas neuropáticas de almacenamiento lisosomal) muestran síntomas parecidos a los observados en los trastornos mentales, lo que confunde su diagnóstico (figura 6.2).

Es probable que los trastornos mentales tengan múltiples causas etiológicas, entre ellas factores de riesgo genéticos y epigenéticos, biológicos, psicológicos, sociales y ambientales, tales como acontecimientos estresantes en las primeras etapas de la vida (Arango et al., 2018). Los factores de riesgo pueden estar presentes a diferentes edades, incluso durante el período prenatal (OMS, 2012). La edad de inicio de la enfermedad varía, y así el TEA y la epilepsia debutan normalmente en la infancia, la sintomatología psicótica y la esquizofrenia en la adolescencia y la depresión o el trastorno bipolar en la edad adulta. Estamos lejos de comprender la interacción entre estos factores de riesgo en los trastornos mentales. Gracias a las nuevas herramientas de la genética y la neuroimagen, los científicos están avanzando en la comprensión detallada de la neurobiología subyacente a los trastornos mentales. Y se empiezan a conocer genes relacionados con el crecimiento anormal del cerebro y la conectividad entre las regiones cerebrales.

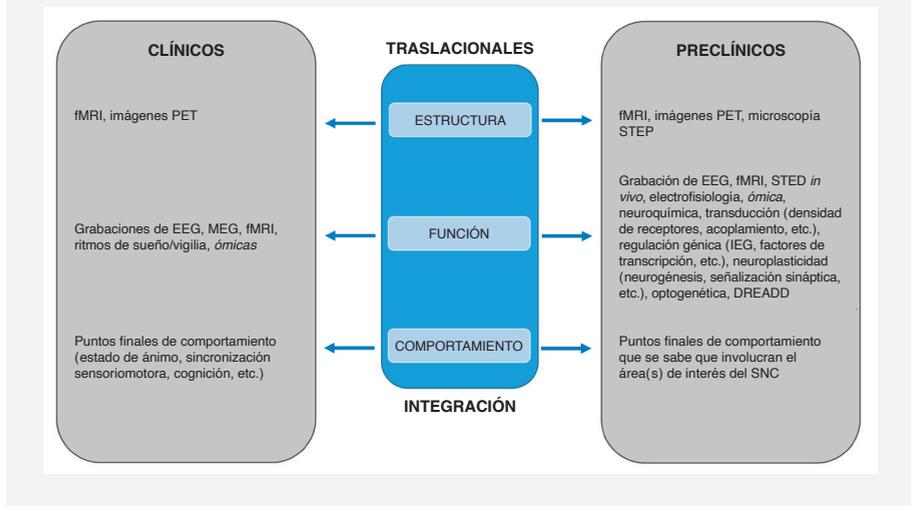
FIGURA 6.2—Principales clases de trastornos mentales y sus principales síntomas. Las enfermedades mentales presentan un alto grado de comorbilidad, en particular la depresión, y comparten muchos síntomas comunes, que no se limitan a la alteración del estado de ánimo.



Describir las enfermedades mentales como un mal funcionamiento del cerebro ayudará a minimizar la estigmatización social asociada a ellas. Sin embargo, no es posible describir todas las enfermedades mentales en términos puramente biológicos. Los factores sociales y ambientales son sin duda importantes. Las representaciones mentales, el significado y el condicionamiento implican un nivel de procesamiento que tiene que ver con las habilidades psicológicas.

Los medicamentos disponibles son eficaces para tratar síntomas específicos de subgrupos de personas afectadas por trastornos mentales. Sin embargo, estos tratamientos no mejoran la calidad de vida de una proporción significativa de los pacientes, incluidos los niños y adolescentes, y pueden mostrar efectos secundarios graves. La farmacoterapia no es la única opción adoptada para la prevención y el control de las enfermedades mentales. El mantenimiento del equilibrio psicológico cumple importantes funciones en la vida de muchos pacientes. De hecho, a menudo se prefieren enfoques distintos de la farmacoterapia para aliviar el mal humor, la ansiedad y la mayor sensibilidad al estrés. Análogamente, la terapia interpersonal, la TCC, la activación del comportamiento y las técnicas conexas están atrayendo cada vez más atención para el control, la prevención y el tratamiento de los trastornos mentales, tanto por sí solos como, probablemente, en combinación con la farmacoterapia (figura 6.3).

FIGURA 6.3—Resultados medidos en modelos animales de trastornos mentales y en la evaluación de fármacos y otras terapias.



2—IMPACTO EN EL PANORAMA DE LA CIENCIA BÁSICA Y SUS POSIBLES APLICACIONES

Descifrar las bases biológicas del funcionamiento del cerebro y su asociación con la emoción, los pensamientos y la percepción es esencial para situar en un contexto funcional los cambios cerebrales asociados con los trastornos mentales y las dianas terapéuticas. Para ello se requiere la labor de neurocientíficos básicos de diferentes disciplinas, entre ellas la biología celular, molecular y del desarrollo, así como la electrofisiología, los circuitos cerebrales y el comportamiento.

Es necesario ampliar el contexto de los trastornos mentales a otras enfermedades. Las enfermedades neurodegenerativas surgen como prometedores sistemas modelo para estudiar las relaciones cerebro-comportamiento y los circuitos neuronales asociados a la psicopatología. Por lo tanto, los avances en este campo se beneficiarían de la colaboración entre los científicos de base en los trastornos neurodegenerativos y mentales. El enfoque exclusivamente cerebral que tradicionalmente se ha dado a la investigación de estos trastornos debería también ampliarse al estudio de las conexiones cerebro-cuerpo. Es particularmente interesante la investigación básica sobre el eje microbioma-intestino-cerebro y sobre los efectos cerebrales de la respuesta inmunológica en los tejidos periféricos.

La colaboración interdisciplinaria es esencial para que las posibles aplicaciones se hagan realidad. Los investigadores básicos y los clínicos (incluidos los neurólogos, los psiquiatras y los psicólogos) deben aunar esfuerzos. Más allá de saber que una intervención es eficaz, deben estar claros los mecanismos a través de los cuales la intervención funciona.

Junto con los neurocientíficos y los clínicos, la contribución de los investigadores de las ciencias humanas y sociales es especialmente pertinente en el contexto de los trastornos mentales. Ha habido una confrontación histórica entre las perspectivas esencialistas y no esencialistas para explicar estos trastornos. La primera hace hincapié en la naturaleza biológica mientras que la segunda considera la circunstancia cultural del individuo. Un enfoque integrador debería superar este debate.

3—PUNTOS CLAVE DEL DESAFÍO

La complejidad de los trastornos mentales plantea numerosos desafíos a nivel científico, clínico y social. Que se resumen en tres objetivos generales:

3.1 Comprender el origen biológico de los trastornos mentales

Aunque se han hecho notables avances en las últimas décadas, todavía estamos lejos de comprender cómo surgen las emociones, la percepción, la cognición, la función ejecutiva, la motivación/recompensa y el control de los impulsos. Este conocimiento básico es fundamental para definir qué aspectos del desarrollo normal, la estructura o la función de los circuitos cerebrales están vinculados a la fisiopatología o a la aparición de comportamientos que se apartan de un rango «normal». Entre las tareas urgentes para entender el origen biológico de los trastornos mentales están: identificar las alteraciones genéticas; establecer los patrones y el papel de las modificaciones epigenéticas; determinar los defectos en la función sináptica y la conexión entre circuitos cerebrales; definir la implicación de tipos celulares no neuronales como astrocitos y microglía; o establecer la influencia de factores ambientales que aumentan o disminuyen la predisposición a los trastornos mentales

3.2 Aunar el progreso de la ciencia básica con las terapias

Los avances en los descubrimientos de la ciencia básica no han dado lugar a avances paralelos en el tratamiento de los trastornos mentales. De hecho, la mayoría de las clases de medicamentos que se utilizan actualmente para tratar los trastornos mentales se identificaron mucho antes de que se

estableciera gran parte de nuestros conocimientos actuales sobre la biología del cerebro (Spedding et al., 2005). En general, la planificación del tratamiento en la psiquiatría depende de estrategias de ensayo y error. En vista de la enorme carga mundial de los trastornos mentales y de la insuficiencia del tratamiento actual, se necesitan esfuerzos intensivos para debemos mejorar su gestión y prevención. Es probable que la farmacoterapia siga siendo de importancia central, pero se necesita más investigación para obtener mejores medicamentos y aclarar su modo de acción. Es fundamental generar modelos animales apropiados e integrar los resultados obtenidos en estos modelos, necesarios para determinar el potencial terapéutico de la nueva farmacoterapia, con las observaciones humanas. También deben desarrollarse terapias alternativas a la farmacología. Ejemplos tan diversos como la estimulación cerebral profunda (DBS) y la terapia cognitivo-conductual (CBT) son prometedoros, así como estrategias basadas en terapias celulares o con oligonucleótidos y en edición genética y epigenética. Sin embargo, una terapia eficiente puede ser perjudicial si un diagnóstico es erróneo. El difícil diagnóstico de los trastornos mentales impide la aplicación de los tratamientos adecuados y aumenta el riesgo de la sobremedicación. Por tanto, es urgente desarrollar herramientas de diagnóstico como biomarcadores que reflejen alteraciones inmunoinflamatorias, sinápticas o genéticas y epigenéticas junto con mejores técnicas de neuroimagen.

3.3 Abordar el impacto social de los trastornos mentales

Los trastornos mentales suelen estar asociados con el estigma social y la discriminación, junto con una asistencia pública deficiente. Es necesario adoptar enfoques psicosociales que potencien a la persona que sufre un trastorno mental y promuevan la sensibilización y el apoyo de la comunidad. El análisis de las políticas de bienestar en materia de salud mental a lo largo de la historia en diferentes países debería iluminar el camino a seguir a este respecto.

DESAFÍO 6 BIBLIOGRAFÍA

AFFAIRS (ASPA), Assistant Secretary of Public (2018). *What is the U.S. Opioid Epidemic?*

American Psychiatric Association (2013). *Use of the Manual. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). American Psychiatric Publishing

Arango, C. et al. (2018). Preventive strategies for mental health. *Lancet Psychiatry* 5, 591–604.

Diluca, M., Olesen, J. (2014). The cost of brain diseases: a burden or a challenge? *Neuron* 82, 1205–1208.

GBD (2016). 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 388, 1545–1602.

Gustavsson, A. et al. (2011). CDBE2010 Study Group. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 21, 718–779.

Leucht, S., Burkard, T., Henderson, J., Maj, M., Sartorius, N. (2007). Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr. Scand.* 116, 317–333.

Murray, C.J., Lopez, A.D. (1997). Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349, 1436–42.

Olesen, J., Leonardi, M. (2003). The burden of brain diseases in Europe. *Eur. J. Neurol.* 10, 471–477.

Spedding, M., Jay, T., Costa e Silva, J., Perret, L. (2005). A pathophysiological paradigm for the therapy of psychiatric disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 4, 467–476.

Turecki, G. et al. (2019). Suicide and suicide risk. *Nat. Rev. Dis. Primers* 5, 74.

Walker, E.R., McGee, R.E., Druss, B.G. (2015). Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 72, 334–341.

Weiser, P. et al. (2009). European network for promoting the physical health of residents in psychiatric and social care facilities (HELPS): background, aims and methods. *BMC Public Health* 9, 315.

WHO International (2012). *Risks to Mental Health: An Overview of Vulnerabilities and Risk Factors.* WHO.int.

WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology (2000). Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders. *Bulletin of the World Health Organization* 78, 413–426.

DESAFÍO 7

RESUMEN

La edad avanzada aumenta significativamente el riesgo de desarrollar diferentes tipos de enfermedades crónicas, como cáncer, diabetes, patologías cardiovasculares y trastornos mentales. Con respecto a estas últimas, la edad avanzada es un factor necesario para el desarrollo de formas esporádicas (no hereditarias) de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer o Parkinson. Lamentablemente, todavía no sabemos cómo estas ocurren o por qué solo algunas personas mayores las padecen, y tampoco sabemos cómo curarlas o reducir su avance. Con el fin de avanzar en el campo, planeamos en esta sección una serie de actividades destinadas a: 1) generar conocimientos básicos sobre los mecanismos responsables de los trastornos cognitivos, conductuales, motores, metabólicos y de sociabilidad que se presentan con la edad, 2) definir los mecanismos que determinan la susceptibilidad individual a la neurodegeneración, 3) diseñar y desarrollar estrategias para mejorar el envejecimiento cerebral, y 4) explorar las condiciones sociales y ambientales para conocer su influencia en la degeneración del cerebro entre la población mayor. La investigación futura debería aproximarse a las intervenciones a realizar para con los individuos y la sociedad, además de la modificación de las políticas públicas.

PALABRAS CLAVE

genes | enfermedades neurodegenerativas
enfermedad de alzheimer | diabetes
enfermedades cardiovasculares
sistema inmune | microbiota
intervenciones farmacológicas | nutrición
aprendizaje | memoria | estilo de vida
apoyo social | medio ambiente
actividad física | políticas sociales

DESAFÍO 7

ENVEJECIMIENTO Y DEGENERACIÓN DEL CEREBRO

Coordinadores

Carlos Dotti (CBM, CSIC-UAM)

Vicente Rodríguez (IEGD, CSIC)

Investigadores y centros participantes

Patricia Boya (CIB, CSIC)

Ignacio Torres-Alemán (IC, CSIC)

Coral Sanfeliu (IIBB, CSIC-UAM)

Isabel Varela (IIBM, CSIC-UAM)

Jesús Ávila (CBM, CSIC-UAM)

Mariano Carrión (IC, CSIC)

Belén Peral (IIBM, CSIC-UAM)

Sonia de Pascual-Teresa (ICTAN, CSIC)

Esther Nova (ICTAN, CSIC)

Fermina Rojo Pérez (IEGD, CSIC)

Gloria Fernández-Mayoralas
(IEGD, CSIC)

Francisco Javier Moreno Fuentes
(IPP, CSIC)

José V. Sanchez Mut (in, CSIC-umh)

Colaboradores no CSIC

Alfonso Araque (Univ. Minnesota,
Minneapolis, USA) (excedencia CSIC)

Diego Sánchez González (UAM)

Soledad Ballesteros Jiménez (UNED)

Félix Hernández (CBM, CSIC-UAM)

1—INTRODUCCIÓN Y DESCRIPCIÓN GENERAL

España es un país con una de las mayores expectativas de vida que se convertirá, según las proyecciones de las Naciones Unidas, en el segundo país más envejecido del mundo en 2050. Aunque este hecho puede ser una cuestión de orgullo nacional, representativo tanto de un buen nivel de vida como de un buen sistema de salud, también es una cuestión de preocupación social y política. De hecho, las principales causas de enfermedad y muerte (en el mundo desarrollado) se asocian con el envejecimiento. El aumento de la vida media de la población incrementa drásticamente el número de individuos con enfermedades crónicas, muchas de ellas discapacitantes, como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes de tipo 2 y las demencias como la enfermedad de Alzheimer. Se estima que hay más de 10 millones de nuevos casos de demencia cada año en todo el mundo, es decir, un nuevo caso cada 3 segundos. Y además de los costes personal y familiar, emocional y financiero, el costo total de la demencia representa más del 1% del PIB mundial.

En las dos últimas décadas, gracias a los estudios genéticos hemos llegado a la conclusión de que los trastornos no mendelianos relacionados con la edad son consecuencia de la interacción entre múltiples genes (es decir, poligénicos) y factores ambientales. En este escenario, ninguno de estos dos factores es suficiente en sí mismo para producir la enfermedad; esto ocurrirá en aquellos individuos que tengan la cartera más «completa» de ambos, es decir, genes predisponentes y un entorno perjudicial (interno o externo) (Timmers et al., 2019). Además, los estudios de bioquímica y biología celular en modelos celulares y animales nos han enseñado el efecto de las diferentes variantes genéticas y las alteraciones sistémicas y locales asociadas a la edad sobre la función de las células cerebrales. Lamentablemente, incluso con el estado actual de los conocimientos, no tenemos pistas precisas para explicar la causalidad de las enfermedades neurodegenerativas y, por lo tanto, todavía estamos lejos de poder saber cómo prevenir el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas. Además de estas limitaciones, varios estudios han demostrado que las mismas variantes genético-ambientales podrían estar asociadas a múltiples trastornos relacionados con la edad (por ejemplo, la pleiotropía) (Martínez-Martínez et al., 2020). En consecuencia, nuestro actual repertorio de intervenciones también es insuficiente para tratar la enfermedad o para mejorar satisfactoriamente la calidad de vida de los individuos enfermos. Por lo tanto, existe una necesidad imperiosa de investigación dirigida a mejorar el impacto del envejecimiento en nuestra sociedad.

Un importante ámbito de investigación futura se centrará necesariamente en el esclarecimiento continuo de los mecanismos que determinan la susceptibilidad o la resistencia al envejecimiento patológico del cerebro (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular, la demencia frontotemporal, la demencia con cuerpos de Lewy). A este empeño contribuirán múltiples disciplinas, desde la genética y la epigenética humanas hasta la biología celular básica y la investigación bioquímica (no sólo de las neuronas, sino de todos los demás tipos de células cerebrales). Estos estudios deben estar vinculados a la investigación sobre el envejecimiento de los órganos sensoriales y periféricos y sobre cómo el entorno y los comportamientos sociales influyen en nuestros genes, células y en todo el organismo. Naturalmente, también se necesitarán estrategias de traslación para fomentar los vínculos entre los investigadores y los agentes médicos y sociales, así como los proveedores de cuidados, para mejorar el bienestar general de los ancianos.

2—IMPACTO EN EL PANORAMA DE LA CIENCIA BÁSICA Y SUS POSIBLES APLICACIONES

El impacto científico

Las investigaciones han demostrado que en animales de laboratorio como los ratones y los gusanos se puede prevenir (o al menos mejorar) una serie de enfermedades asociadas a la edad, incluidas las neurodegenerativas, mediante intervenciones naturales, farmacéuticas y biotecnológicas como dietas bajas en calorías, ayuno, ejercicio físico y mental, suplementos alimenticios, medicamentos, anticuerpos, péptidos y ácidos nucleicos. La pregunta ahora es: ¿sabemos lo suficiente sobre el envejecimiento como para iniciar una búsqueda intensiva, de varios años, y ensayos clínicos sobre las formas de retrasar el envejecimiento del cerebro en las personas? La respuesta es, como se esperaba, no. No sabemos lo suficiente acerca de cómo los diferentes genes predisponentes pueden conducir a la enfermedad (o proteger contra ella) ni cómo interactúan con los diferentes medios ambientales para determinar, actuando en conjunto, el tipo de envejecimiento cerebral que tendremos, ya sea normal o patológico (demente). Sin conocer mejor las interacciones entre genes y entornos genéticos no podremos establecer modelos animales apropiados que se asemejen a las diferentes situaciones humanas, lo que permitirá probar mejor la eficacia de los enfoques terapéuticos. Debemos generar conocimientos básicos que se acerquen lo más posible a las tremendas diferencias individuales, genético-ambientales, que existen entre los humanos, en los que el trasfondo genético y ambiental es tan diverso.

Impacto social y económico

Una segunda cuestión que debemos abordar es cómo los organismos y organizaciones de la sociedad van a hacer frente al creciente envejecimiento de nuestra población, y qué estrategias deben promoverse para mantener a las personas mayores independientes para la vida diaria. La tendencia actual es canalizar muchas iniciativas sociales y políticas, así como las voces de las personas mayores, en políticas públicas y programas de intervención, lo que plantea un importante desafío a nuestro sistema de atención social. De hecho, también está surgiendo una tercera pregunta: ¿cuál será el costo para nuestras sociedades de tener una población más longeva? Una simulación en los Estados Unidos de reducir en 2 años el desarrollo de enfermedades asociadas a la edad como el cáncer y las enfermedades cardíacas predice que los costos para la seguridad social aumentarán sustancialmente. Sin embargo, tener una población con mayores posibilidades de un envejecimiento más saludable

puede compensar en gran medida sus costos financieros y, si tiene éxito, dar un retorno financiero sustancial.

¿Qué debería hacer nuestra organización de investigación?

Si aceptamos la premisa de que sólo la investigación biomédica y social nos permitirá tener un envejecimiento menos oneroso, tanto emocional como económico, nosotros, como institución, debemos apoyar incondicionalmente este tipo de investigación. Por lo tanto, la pregunta es: ¿cómo? Todo comienza con la identificación de las preguntas clave que debemos abordar (véase más abajo, Puntos clave del desafío). A continuación, necesitamos identificar y contratar, independientemente del origen geográfico, al científico más adecuado para abordar dichas cuestiones. En tercer lugar, estos científicos necesitan ser financiados a un nivel competitivo e internacional. Y cuarto, estar rodeado de la mejor masa crítica e infraestructura es una condición esencial para tener éxito. Aunque puede que necesitemos algunos decenios para tener resultados sólidos que lleguen al público, tenemos que establecer un sólido programa de investigación sobre el envejecimiento lo antes posible si no queremos ser simplemente consumidores de bienes y servicios producidos por otros. De hecho, una vez que mejoremos el envejecimiento, los beneficios para la sociedad no se limitarán a los aspectos emocionales sino que también producirán ingresos financieros de las herramientas que hemos descubierto, en nuevos medicamentos, suplementos y nuevas herramientas tecnológicas. Debemos recordar que el envejecimiento es ya un «negocio», y que ha crecido mucho en la última década, con más servicios y productos que ayudan a los adultos mayores a vivir una vida mejor hoy que nunca. Y la investigación y el desarrollo sólo impulsarán aún más esta industria, tanto que los especialistas del mercado esperan que esta industria dé los mayores ingresos a través del suministro de beneficios sanitarios y financieros para mantener a la población de edad avanzada prosperando.

3—PUNTOS CLAVE DEL DESAFÍO

3.1 Caracterizar el envejecimiento del cerebro a nivel genético, molecular y celular desde una perspectiva integradora del entorno individual.

Actualmente está bien establecido que el fenotipo de envejecimiento del cerebro, ya sea normal o patológico (demencias), es el resultado de múltiples variaciones genéticas (rasgos poligénicos) combinadas con influencias ambientales, tanto internas (por ejemplo, hipertensión, diabetes) como externas, de

la vida temprana y/o adulta. Por lo tanto, necesitaremos una visión global de la arquitectura molecular del envejecimiento como un rasgo complejo, que integra fenotipos intermedios, como los niveles de transcripción, proteínas o metabolitos, en diferentes poblaciones de interés y diferentes condiciones ambientales. Este enfoque de la biología de sistemas es necesario para la identificación de los genes, vías y redes que subyacen al envejecimiento del cerebro en condiciones que se acercan más a los escenarios humanos. Se trata de estrategias más elaboradas que las que se utilizan actualmente y que sólo recientemente han comenzado a abordarse.

Si bien los estudios basados en la expresión de genes y la biología celular cuantitativa nos han enseñado las consecuencias de la edad en todos y cada uno de los acontecimientos metabólicos, de señalización y de expresión de genes de las células cerebrales (Ballabio y Bonifacino, 2020), todavía no sabemos cómo las disfunciones de los mecanismos intracelulares relacionadas con la edad afectan a la organización de los circuitos y la comunicación. Por lo tanto, se hace evidente que en el futuro los enfoques de la biología celular tendrán que ampliarse a la biología celular de los circuitos, para definir cómo los cambios en la bioquímica de las células afectan al mantenimiento y la función de los circuitos. Estos estudios se alimentarán naturalmente del enfoque de la genética de sistemas, ya que las peculiaridades genéticas/epigenéticas de los individuos susceptibles/resistentes a la enfermedad se traducirán a las vías de señalización de las células y de ahí a los circuitos. Además, y de acuerdo con los descubrimientos genéticos de que las patologías relacionadas con la edad son poligénicas, necesitamos considerar la disfunción celular durante el envejecimiento como un problema de multiseñalización/multiorgánico. Esto requerirá un enfoque integral para definir las relaciones entre las vías de señalización interconectadas en el medio intracelular compartimentado.

Lo importante es que estas consideraciones no sólo se aplican a las células neuronales. Ya está bien establecido que la función normal del cerebro implica interacciones complejas y una rica señalización entre las neuronas y los diferentes tipos de células gliales, junto con el sistema vascular (Araque et al., 2014). Una cuestión importante que requerirá un intenso escrutinio en el futuro es cómo se alteran estas interacciones con la edad. Se pueden prever varios programas de investigación importantes como necesarios para obtener un mejor conocimiento del envejecimiento celular en el cerebro. Primero, necesitamos una mejor caracterización del fenómeno del envejecimiento celular en los diferentes tipos de células del cerebro. Por ejemplo, ¿qué tan

similar es el programa de envejecimiento en las neuronas y las células gliales? Se esperan algunas diferencias debido a sus distintos programas metabólicos y a las respuestas características de la actividad celular. Sin embargo, pueden revelarse algunas similitudes, y éstas ofrecerían pistas sobre los mecanismos fundamentales del envejecimiento celular. En segundo lugar, las pruebas que están surgiendo están revelando la existencia de un gran grado de heterogeneidad entre los tipos de células gliales y entre los subtipos dentro y en diferentes áreas del cerebro. Esta heterogeneidad también se refleja en la naturaleza de la comunicación neurona/glia, que está integrada a nivel de los circuitos neuronales (Poskanzer y Yuste, 2016). ¿Los subtipos de células gliales se ven afectados de manera diferente en el envejecimiento? ¿Son las alteraciones específicas de cada región? Estas son preguntas fundamentales que pueden contribuir a comprender la existencia de regiones cerebrales con diferente vulnerabilidad a la neurodegeneración y al envejecimiento. Es importante señalar que algunas alteraciones pueden contribuir a mejorar el fenotipo del cerebro que envejece, mientras que otras pueden ayudar a protegerse de él.

Además de las neuronas y las células gliales, será pertinente comprender mejor los nichos de las células madre adultas: su capacidad para generar nuevas neuronas y células gliales en un entorno envejecido, la eficiencia de las células recién generadas para proporcionar apoyo trófico e integración de circuitos, y también para definir si las estrategias de implantación de células madre tienen potencial terapéutico.

Finalmente, necesitamos establecer las mejores estrategias para hacer uso de todo el conocimiento previo para un mejor entendimiento de las enfermedades típicas del envejecimiento, especialmente la más devastadora enfermedad de Alzheimer (AD). Por un lado, esto vendrá de una mejor comprensión general del envejecimiento cerebral: cómo contribuyen los diferentes antecedentes genéticos al tipo de envejecimiento que desarrollaremos, cómo estos antecedentes se ven afectados por diferentes condiciones ambientales (y a su vez afectan nuestras respuestas al medio ambiente), y cómo estos cambios a nivel genético/molecular afectan a los diferentes tipos de procesos bioquímicos de nuestras células y éstos a los circuitos implicados en el funcionamiento del cerebro. Y por otro lado, el progreso vendrá a través de acciones directas para responder a preguntas específicas de la enfermedad, como las relaciones entre las características clásicas de la enfermedad (por ejemplo, agregados intra y extracelulares, disfunción sináptica y pérdida neuronal) y las alteraciones sistémicas (por ejemplo, la inflamación, los trastornos

metabólicos y el envejecimiento de nuestros sentidos). A este respecto, se debería hacer hincapié en el estudio de la pérdida de audición relacionada con la edad (presbiacusia), que se está reconociendo actualmente como un factor importante en el tipo de déficit cerebral que tendremos con la edad, tanto que se estima que el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer disminuirá en un 9% al evitar la pérdida de audición en la edad madura.

3.2 La influencia del envejecimiento sistémico en el cerebro: el eje cerebro-intestino, el sistema cardiovascular, el sistema inmunológico.

Cada vez se sabe más que las enfermedades sistémicas relacionadas con la edad afectan a los procesos de envejecimiento del cerebro, aunque no se conocen bien los mecanismos específicos. Además de la necesidad de contar con un sistema musculoesquelético y órganos metabólicos sanos, recientemente se ha centrado la atención en el estado de la microbiota intestinal, el sistema inmunológico y el sistema cardiovascular (Cowan et al., 2018; Francesci et al., 2018; Kalaria y Hase, 2019). En un futuro próximo deberíamos ser capaces de diseñar estrategias para aumentar la resistencia del cerebro al envejecimiento y la neurodegeneración mediante la mejora de la señalización periférica al cerebro.

La interacción entre la microbiota intestinal y el cerebro, conocida como el «eje microbiota-intestino-cerebro», es un hecho bien establecido hoy en día. Se ha propuesto que los cambios perjudiciales de la diversidad y la composición de la microbiota desempeñan un papel fundamental en el declive cognitivo relacionado con la edad y en las enfermedades neurodegenerativas, principalmente las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, pero también en las enfermedades psiquiátricas frecuentes en la vejez, como la ansiedad y los trastornos del estado de ánimo.

La actividad y composición del sistema inmunológico periférico también participa activamente en la definición de la forma en que nuestro cerebro envejece. De hecho, el sistema inmunitario periférico se remodela a la vejez con la atrofia del tomillo y el aumento de las células T senescentes, lo que da lugar a la reducción de la capacidad del sistema inmunitario envejecido para hacer frente a los factores estresantes del sistema inmunitario y el aumento progresivo concomitante de los mediadores proinflamatorios, lo que da lugar a un estado conocido como «inflamación». Este estado puede verse agravado por una inflamación crónica concomitante causada por enfermedades

metabólicas, lo que define un estado particular conocido como «metamorfosis». Es probable que este entorno inflamatorio crónico tenga un gran impacto en el envejecimiento del cerebro.

Un tercer elemento de nuestro medio interno que ejerce un fuerte impacto en el bienestar de nuestro cerebro es el sistema cardiovascular. El corazón y los principales componentes de los vasos, el endotelio vascular y la pared arterial media, sufren cambios estructurales y funcionales con el envejecimiento, que junto con el aumento de la rigidez arterial y la senescencia de las células endoteliales conducen a una disfunción hemodinámica de la sangre que entra en los vasos cerebrales y, por consiguiente, a una reducción de la oxigenación y el suministro de nutrientes. Además, la menor eficacia cardiovascular conduce a una mayor llegada al cerebro de factores proinflamatorios y moléculas de señalización perjudiciales. A pesar de los abundantes conocimientos sobre esta cuestión a nivel vascular, sabemos muy poco sobre cómo los defectos del sistema cardiovascular afectan a la función cerebral.

3.3 La influencia del estilo de vida y el entorno social en el envejecimiento del cerebro

La influencia de los factores del estilo de vida en relación con el envejecimiento saludable del cerebro está atrayendo gran atención porque son susceptibles de modificación y, por lo tanto, factibles de aplicación de políticas geroprotectoras eficaces. De hecho, todas las medidas preventivas para un envejecimiento saludable se basan hoy en día en modificaciones del estilo de vida, como el ejercicio físico, la dieta y la promoción de la socialidad. Esta última merece una atención más cuidadosa. En especies sociales como los humanos, las relaciones equilibradas, tanto familiares como sociales, son fundamentales para construir redes sociales y de apoyo, contribuyendo así al desarrollo adecuado del cerebro y la salud cerebral a lo largo de toda la vida. Lamentablemente, el apoyo familiar y social a la población de edad se está deteriorando mucho en los países avanzados, lo que propicia que las personas de edad se aíslen cada vez más y vivan solas. Las pruebas demuestran que los adultos mayores solitarios son más propensos a la fragilidad, a las enfermedades mentales y están expuestos a un mayor riesgo de muerte, entre otras consecuencias (Rokach, 2019; NASEM, 2020; Kuiper et al., 2016). Por lo tanto, prevemos que en el futuro mejorará nuestra comprensión del funcionamiento interno del cerebro social, y cómo afectará al envejecimiento saludable del cerebro (Fried, L. et al., 2020; Tan et al., 2020; Ong et al., 2016). Este enfoque incluirá análisis de la base genética de la soledad en los humanos.

Además, se requerirán estudios de circuito y de comportamiento en modelos animales para describir las áreas sociales del cerebro y sus adaptaciones moleculares, estructurales y dinámicas al envejecimiento. Por último, se deberán definir objetivos para el desarrollo de fármacos y la cartografía de microcircuitos para intervenciones no invasivas, incluyendo las herramientas tecnológicas actuales y nuevas (estimulación transcraneal, inteligencia artificial, realidad virtual, etc.) para mejorar sus condiciones cognitivas a través de un entrenamiento estimulante. Además, se ha comprobado que las intervenciones sociales son medidas beneficiosas y de apoyo para la población en general, y especialmente para los mayores, a fin de aliviar las disfunciones cognitivas e incrementar el funcionamiento cognitivo, tanto las personas mayores sanas como las que presentan deterioro cognitivo. Se debe prestar especial atención al uso de programas de formación por ordenador y videojuegos orientados a la estimulación cerebral (Ballesteros et al., 2018). Precisamente la investigación futura debería orientarse hacia el diseño y validación de productos TIC y aplicaciones informáticas para mantener y/o mejorar las funciones cerebrales en declive.

Por último, los factores ambientales influyen en los mecanismos biológicos subyacentes que conducen al riesgo de disfunción cognitiva y de enfermedades neurodegenerativas en las personas mayores. Los entornos pueden contribuir al desarrollo de comportamientos inadaptados y al surgimiento de niveles de estrés, vinculados ambos con un incremento de la degeneración cerebral, la enfermedad mental o incluso la muerte (Leon and Woo, 2018), sin embargo, también pueden estimular la plasticidad del cerebro en personas mayores (con demencia) y enriquecer sus vidas. Estos entornos ambientales, a veces denominados “terapéuticos” (Calkins, 2018), pueden contribuir a mejores interacciones cognitivas y sociales, a más destrezas funcionales y sociales, y a mayores beneficios en la memoria y el aprendizaje. Las políticas orientadas a la promoción de entornos saludables pueden contribuir a favorecer la autonomía y motivación de la persona, como factores esenciales para el desarrollo cognitivo de la persona que envejece y mejorar su calidad de vida, como múltiples evidencias atestiguan. Precisamente, las políticas que promueven las “ciudades y comunidades amigables con las personas mayores” favorecerán estilos de vida saludable como se ha propuesto la Organización Mundial de la Salud (Fernández-Mayoralas et al., 2020).

DESAFÍO 7 BIBLIOGRAFÍA

- Araque, A., Carmignoto, G., Haydon, P.G., Oliet, S.H., Robitaille, R., & Volterra, A. (2014). Gliotransmitters travel in time and space. *Neuron*, *81*, 728–739.
- Ballabio, A. and Bonifacino, J.S. (2020). Lysosomes as dynamic regulators of cell and organismal homeostasis”. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* *21*(2), 101–118. doi: 10.1038/s41580-019-0185-4.
- Ballesteros, S., Voalker-Rehage, C. and Bherer, L. (2018). Cognitive and brain plasticity induced by physical exercise, cognitive training, video games and combined interventions. *Frontiers in Human Neuroscience* *12*, 169.
- Calkins, M.P. (2018). From research to application: Supportive and therapeutic environments for people living with dementia. *The Gerontologist*, *58*(suppl 1): S114–S128.
- Cowan, C.S.M., Hoban, A.E., Ventura-Silva, A.P., Dinan, T.G., Clarke, G. and Cryan, J.F. (2018). Gutsy Moves: The Amygdala as a Critical Node in Microbiota to Brain Signaling. *Bioessays* *40*(1). doi: 10.1002/bies.201700172.
- Fernandez-Mayoralas, G., Rojo-Perez, F. and Rodriguez-Rodriguez, V. (2020). Housing and Ageing to enhance Quality of Life. In *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*. A. C. Michalos (Ed.). Dordrecht: Springer.
- Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C., & Santoro, A. (2018). Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat. Rev. Endocrinol.* *14*(10), 576–590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4.
- Fried, L., Prohaska, T., Burholt, V., Burns, A., Golden, J., Hawkey, L. et al. (2020). A unified approach to loneliness. *The Lancet*, *395*(10218), 114.
- Kalaria, R.N., and Hase, Y. (2019). Neurovascular Ageing and Age-Related Diseases. *Subcell Biochem.* *91*, 477–499. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2-17.
- Kuiper, J. S., Zuidersma, M., Zuidema, S. U., Burgerhof, J. G., Stolk, R. P., Oude Voshaar, R. C. and Smidt, N. (2016). Social relationships and cognitive decline: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *International Journal of Epidemiology*, *45*(4), 1169–1206.
- Leon, M. and Woo, C. (2018). Environmental Enrichment and Successful Aging. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *12*, 155.
- Martinez-Martinez, A.B., Torres-Perez, E., Devanney, N., Del Moral, R. Johnson, L.A., and Arbones-Mainar, J.M. (2020). Beyond the CNS: The many peripheral roles of APOE. *Neurobiol. Dis.* *19*(138), 104809. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104809.
- NASEM-National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2020). *Social isolation and loneliness in older adults: Opportunities for the health care system*. Washington, DC, The National Academies Press.
- Ong, A.D., Uchino, B.N. and Wethington, E. (2016). Loneliness and Health in Older Adults: A Mini-Review and Synthesis. *Gerontology*, *62*, 443–449.
- Poskanzer, K.E. and Yuste, R. (2016). Astrocytes regulate cortical state switching in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *113*, E2675–2684.
- Rokach, A. (2019). *The Psychological Journey to and from Loneliness: Development, Causes, and Effects of Social and Emotional Isolation*. Academic Press.
- Tan, S.S., Fierloos, I.N., Zhang, X., Kopperlaar, E., Alhambra-Borras, T., Rentoumis, T. et al. (2020). The association between loneliness and health related quality of life (HR-QoL) among community-dwelling older citizens. *International journal of environmental research and public health*, *17*(2), 600.
- Timmers, P.R., Mounier, N., Lall, K., Fischer, K., Ning Z., Feng X. et al. (2019). Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances. *Elife*, *8*, e39856.

DESAFÍO 8

RESUMEN

Los accidentes cerebrovasculares y los traumatismos craneoencefálicos o medulares suelen ser procesos patológicos potencialmente mortales y constituyen las principales causas de muerte o discapacidad permanente, con un elevado perjuicio para el sistema sanitario. Para mejorar el resultado neurológico, la intervención se subdivide en varias fases. En la fase aguda, entre las medidas obligatorias se hallan las intervenciones rápidas encaminadas a restablecer el flujo sanguíneo en el cerebro con un accidente cerebrovascular isquémico, a detener el sangrado tras una hemorragia cerebral y a reducir el edema tras las contusiones. Los estudios actuales pretenden desarrollar estrategias auxiliares de protección de las células cerebrales basadas en la potenciación del mecanismo protector endógeno, el bloqueo de las vías de muerte celular o mediante la inmunomodulación. Después de la fase aguda, las intervenciones están pensadas para favorecer la recuperación de la función utilizando la rehabilitación con tecnologías de vanguardia posibilitadas por la robótica. Entre otras estrategias avanzadas figuran los tratamientos celulares, genéticos e inmunológicos, así como la modulación de la actividad cerebral con la ayuda de nanotecnologías inteligentes. Se han depositado grandes expectativas en los métodos novedosos de rápida evolución para mejorar las deficiencias neurológicas causadas por estos procesos patológicos impredecibles y mortíferos.

PALABRAS CLAVE

ictus | accidente cerebrovascular

biomarcadores de lesiones del SNC

neuroplasticidad | reparación neural

regeneración neural

tecnología de neurorrehabilitación

neuroinflamación | neuroprotección

DESAFÍO 8

DAÑO CEREBRAL Y DE LA MÉDULA ESPINAL Y REHABILITACIÓN

Coordinadores

Anna M. Planas (IIBB, CSIC)
Juan C. Moreno (IC, CSIC).

Investigadores participantes

Manuel Álvarez-Dolado (CABIMER, CSIC-Junta de Andalucía-US-UPO)
Sergio Casas-Tintó (IC, CSIC)
Ángel Luís Corbí (CIB, CSIC)
Javier de las Rivas (CIC-IBMCC, CSIC)
Manuel Delgado (IMSE-CNM, CSIC-US)
Manuel Fuentes-García (CIC-IBMCC, CSIC)
Elena González-Rey (IPB, CSIC)
Teresa Iglesias (IIB, CSIC)
Amadeu Llebaria (IQAC, CSIC)
José P. López-Atalaya (IN, CSIC)
María Mittelbrunn (CBM, CSIC)
Eduardo Rocon (CAR, CSIC-UPM)
Teresa Serrano (IMSE)
Rosa Villa (IMSE-CNM, CSIC-US)
Alberto Yúfera (IMSE-CNM, CSIC-US)

Colaboradores no CSIC

Esther Duarte (Hospital del Mar, Barcelona)
Ángel Gil Agudo (Hospital Nacional de Paraplégicos, Toledo)

1-INTRODUCCIÓN Y DESCRIPCIÓN GENERAL

Las lesiones en el cerebro y la médula espinal tienen un inicio repentino y una evolución crónica. Son causas comunes de discapacidad o muerte, y constituyen un importante problema de salud en la UE y en todo el mundo. Las causas más frecuentes de lesiones repentinas del sistema nervioso central (SNC), y el tema principal de esta sección, son los traumatismos y los accidentes cerebrovasculares. Sin embargo, algunos aspectos de las respuestas inflamatorias y neuroinmunes y de las estrategias regenerativas que trataremos en esta sección pueden ser pertinentes para otras patologías, como la infección cerebral y meníngea, las enfermedades autoinmunes, el cáncer cerebral y los síndromes neurológicos paraneoplásicos. Además, las lesiones cerebrales agudas pueden causar complicaciones secundarias a largo plazo, como depresión, convulsiones o deterioro cognitivo y demencia, que son más frecuentes en los ancianos. Estas últimas consecuencias conectan transversalmente este desafío con otros desafíos relacionados con el envejecimiento del cerebro y la neurodegeneración, así como con la salud mental.

Las lesiones traumáticas en el cerebro y la médula espinal están entre las principales causas de muerte y discapacidad a largo plazo en los jóvenes. Las lesiones cerebrales traumáticas (LCTs) suelen provocar lesiones axonales difusas, activación microglial y microhemorragias. Las LCTs tiene diferentes consecuencias dependiendo del grado, es decir, leve, moderado o grave, según criterios clínicos (Blennow et al., 2016). Cualquier tipo de enfermedad de la médula espinal (traumática o no traumática) presenta un patrón distintivo de disfunción neurológica que tiene valor pronóstico del déficit neurológico resultante. El ictus causa disfunción neurológica repentina debido a la interrupción del suministro de sangre a una región del cerebro. Ésta frecuentemente se produce tras el bloqueo de una arteria cerebral (isquemia) que dará lugar a un infarto cerebral. Además, alrededor del 20% de los casos de ictus se deben a la ruptura de un vaso sanguíneo, lo que generará una hemorragia intraparenquimatoso o subaracnoidea. El ictus es una de las principales causas de muerte y discapacidad en todo el mundo. En España se estima que el ictus es la tercera causa de muerte (Soriano et al., 2018), e incluso la primera o segunda si se consideran solo las mujeres. Aunque el ictus es más frecuente en los hombres, las mujeres tienen un mayor riesgo de muerte después de un ictus que los hombres. Además, las mujeres sufren discapacidades más graves y tienen peor pronóstico que los hombres, por razones que no se conocen del todo (Cordonnier et al., 2017).

El descubrimiento de nuevas dianas farmacológicas con finalidades terapéuticas, junto con las investigaciones sobre reposicionamiento de fármacos, son necesarios para diseñar estrategias destinadas a minimizar el daño cerebral y promover la reparación de la lesión del sistema nervioso. Se pueden distinguir distintas etapas de posible intervención terapéutica para mejorar el resultado funcional después de una lesión en el SNC:

Lesión en la fase aguda: Los ictus y los traumatismos causan la muerte neuronal aguda y generan fuertes reacciones inflamatorias que alertan al sistema inmunológico y pueden exacerbar la lesión inicial. Además, lesiones graves en el cerebro o la médula espinal pueden inducir una depresión inmunológica que reduce la competencia inmunológica de los pacientes y los hace más susceptibles a contraer infecciones que ponen en peligro su vida. La primera línea de tratamiento en la fase aguda de la lesión cerebral tiene por objeto restablecer la circulación cerebral, reducir el edema y minimizar la muerte de las células neuronales. Los avances en el campo de la nanotecnología y los biomarcadores con valor pronóstico también mejorarán la atención al paciente en la fase aguda de

la lesión del SNC y su pronóstico. Dado que no se puede predecir la aparición de lesiones traumáticas o de ictus, la intervención rápida es crucial para mejorar el pronóstico. El tratamiento más eficaz en el ictus isquémico es la recanalización de los vasos, ya sea con trombolisis o trombectomía mecánica, para reabrir la arteria ocluida, restablecer la perfusión, salvar el tejido isquémico y mejorar el resultado clínico. No obstante, la recanalización arterial no siempre va seguida de una mejora clínica. Una de las razones podría ser la falta de reperfusión microcapilar completa a pesar de la apertura de grandes vasos previamente ocluidos. Para abordar este problema será necesario conocer mejor la circulación microvascular cerebral, los mecanismos que intervienen en la formación y eliminación de coágulos y la tromboinflamación secundaria. Además, la reperfusión puede tener efectos secundarios no deseados conocidos como lesión por reperfusión que implica estrés oxidativo, inflamación y transformación hemorrágica. No se conoce bien la fisiopatología de la hemorragia intracerebral y subaracnoidea. Factores genéticos complejos emergen como posibles contribuyentes. Sin embargo, actualmente no hay tratamientos disponibles para la hemorragia cerebral. Por lo tanto, se necesita urgentemente alguna opción terapéutica para esta condición. También el edema es una complicación en los pacientes neurocríticos que puede poner en peligro la vida y requiere un control urgente (Jha, Kochanek y Simard 2019). La desregulación de la homeostasis del fluido del SNC y del contenido de agua del cerebro puede tener consecuencias críticas después de una LCT y un ictus. Abordar este problema requerirá una mayor comprensión de la dinámica del líquido cefalorraquídeo (LCR), la contribución de los vasos linfáticos meníngeos al drenaje del LCR y la resolución de importantes controversias sobre la hipótesis del sistema glinfático (Nedergaard, 2013; Abbot et al., 2018). La disfunción de la barrera hematoencefálica (BBB) es también uno de los principales procesos que intervienen en las lesiones agudas del SNC (Sweeney et al., 2019).

Etapas subagudas y crónicas: Las lesiones del SNC evolucionan después de la fase aguda de la lesión. La fisiopatología subyacente es compleja e implica una disfunción de las redes neuronales, reacciones gliales y la participación activa del sistema inmunológico. Existe una ventana temporal para mejorar las disfunciones neurológicas que va de semanas a meses, en la que se puede estimular la plasticidad sináptica y posiblemente la neurogénesis, en particular en las lesiones de la médula espinal (SCI) (Hutson y Di Giovanni, 2019). Los nuevos avances en las estrategias de medicina regenerativa y rehabilitación están proporcionando una gran expectativa para la recuperación de las funciones neurológicas después de un daño agudo del SNC. La regeneración

basada en la terapia con células madre (Ouyang et al., 2019), el trasplante de interneuronas (Zhu, Eom y Hunt 2019) o la reprogramación genética de las células (Pereira, Birtele y Rylander Ottosson 2019) han demostrado la capacidad de restaurar la función neuronal en estudios experimentales, y se está trasladando a la clínica mediante ensayos clínicos en pacientes con lesiones del SNC. Además, las últimas tres décadas han visto un cambio en el enfoque de la neurorehabilitación por el uso de estrategias compensatorias que buscan restaurar la función neurológica haciendo énfasis en la recuperación neuronal funcional o la promoviendo la restauración de la función mediante uso de los miembros afectados. Los enfoques actuales para impulsar la recuperación espontánea después de un ictus o LCT están basados en las terapias de rehabilitación, pero se necesitan ensayos clínicos de alta calidad para demostrar su eficacia (Winters et al., 2018). No obstante, la rehabilitación se utiliza en la práctica clínica, ya sea mediante técnicas convencionales o implementadas con soluciones de realidad virtual que podrían mejorar los resultados cognitivos de los pacientes con ictus al incrementar la motivación y la participación del paciente (Maggio et al., 2019). Entre las estrategias para seguir promoviendo la recuperación figura la estimulación neuronal, incluidos los nuevos avances basados en la nanotecnología para promover la recuperación de la función neurológica. El uso de la estimulación magnética transcraneal (EMT) (Dionísio et al., 2018) y la estimulación eléctrica puede ser relevante para iniciar la respuesta funcional en las neuronas dirigiendo la corriente para despolarizar sus membranas celulares (Caldwell, Ojemann y Rao 2019). La estimulación cerebral sigue siendo una herramienta prometedora, particularmente combinada con la rehabilitación, a pesar de que es necesario armonizar y normalizar los protocolos. Las futuras aplicaciones de la estimulación neuronal se beneficiarán de la mejora de los conocimientos básicos sobre la participación de las redes neuronales y las comunicaciones neuronal-glia en la recuperación de la función después de una lesión del SNC. La optogenética (Boyden, 2015) y las moléculas activables ópticamente (López-Cano et al., 2019) han surgido como potentes herramientas que permiten la modificación fina de la actividad neuronal con una precisión espacial y temporal muy alta. Con fines regenerativos, estas técnicas basadas en la luz se aplican para la estimulación de las células madre trasplantadas (Yu et al., 2019). Además, los nanodispositivos pueden contribuir a promover la regeneración neuronal mediante las nanoprótesis (Mosbacher et al., 2020). Nuestra comprensión del potencial de neuroplasticidad tras una lesión del SNC ha contribuido al desarrollo de intervenciones físicas intensivas que tienen por objeto promover la recuperación de las neuronas mediante el entrenamiento de movimientos

repetitivos. Una de las nuevas tecnologías terapéuticas con mayor potencial para facilitar el proceso de entrenamiento intensivo se basa en dispositivos robóticos de rehabilitación, incluidos los exoesqueletos.

2—IMPACTO EN EL PANORAMA DE LA CIENCIA BÁSICA Y SUS POSIBLES APLICACIONES

El ictus es una de las principales causas de morbilidad y muerte, y el creciente número de pacientes con ictus, incluyendo nuevos ictus y sobrevivientes de ictus, está tomando actualmente proporciones enormes (Hankey, 2017). A nivel mundial, se estima que hay cerca de 14 millones de nuevos ictus cada año en todo el mundo (www.safestroke.eu). Además, los estudios epidemiológicos estiman que 1 de cada 4 o 6 personas mayores de 25 años sufrirá un ictus a lo largo de su vida. Según la Sociedad Española de Neurología (SEN), unas 120.000 personas sufrirán un nuevo ictus cada año en España, y el 50% de ellas sufrirá una discapacidad permanente o fallecerá. El coste del ictus en España es de cerca de 2.000 millones de euros al año. La reducción de los síntomas neurológicos permanentes y de la discapacidad se traduciría en un ahorro económico significativo. El impacto esperado de estas proyecciones aumentaría aún más si tenemos en cuenta una población envejecida en la que se espera que la proporción de personas de 65 años o más aumente hasta el 30% en 2050. Como resultado, se estima que en los próximos años aumentará el número absoluto de pacientes que experimentan un primer ictus. Además, la validación de los beneficios clínicos en las mujeres aumentaría aún más el impacto esperado, ya que las mujeres son más vulnerables a las consecuencias de los ictus e incurrir en un promedio del 16% más de gastos que los hombres (Cordonnier et al., 2017).

Las LCT afectan a 10 millones de personas en todo el mundo, principalmente debido a diferentes tipos de accidentes. Se estima que las LCT están relacionadas con cerca de un tercio de todas las muertes relacionadas con lesiones en los EE.UU. (Faul & Coronado, 2015). En general, la magnitud del número de personas afectadas por lesiones cerebrales o de la médula espinal (LME) y las consiguientes discapacidades de larga duración o muerte hacen que estas enfermedades sean un problema de primer orden para los sistemas de atención de la salud y la sociedad en su conjunto. Se estima que la incidencia de las LME, incluidas las lesiones traumáticas y no traumáticas, oscila entre 40 y 83/millones/año, con un número anual estimado absoluto de nuevos casos en todo el mundo de entre 250.000 y 500.000. Según un estudio, la incidencia anual de nuevas LMEs traumáticas aumentó significativamente en personas de 55 años o más.

La proporción de tetraplejía y de lesiones incompletas también aumentó. Además, las LME traumáticas se producen sobre todo a una edad temprana, por debajo de los 30 años, mientras que las enfermedades no traumáticas de la médula espinal afectan a personas de una edad más avanzada, por encima de los 55 años. Un informe de la Organización Mundial (OMS) muestra que el 15% de la población mundial está afectada por la discapacidad, el 0,1% por LME. Por lo tanto, se estima que la prevalencia mundial de la LME traumática es de 1000 casos por cada millón de personas (Singh et al., 2014). El mayor coste se produce durante el primer año después de la lesión, mientras que los costes totales están determinados por la esperanza de vida.

El objetivo final de la investigación es mejorar la función neurológica de los pacientes que sufren lesiones agudas en el SNC, minimizando la gravedad del daño y la progresión de la lesión, promoviendo mecanismos de reparación y diseñando estrategias novedosas de rehabilitación. Dado el gran número de pacientes afectados por ictus y lesiones traumáticas del SNC en España y en todo el mundo, se espera que las repercusiones sociales y económicas de la reducción de la discapacidad que generan sean muy elevadas. La investigación en este campo también aumentará la comprensión de cuestiones fundamentales relativas a la fisiopatología del SNC como unidad funcional, incluidos los diversos componentes, desde las redes neuronales hasta el suministro de sangre, y la interacción con el sistema inmunológico y el microbioma. La fisiopatología subyacente a las lesiones agudas del SNC contribuirá a comprender los determinantes genéticos, moleculares, celulares, tisulares y la biología de sistemas. Las herramientas de medicina regenerativa, la estimulación de la función cerebral mediante estrategias fundamentadas en la nanotecnología y las sustancias químicas activables de nueva generación repercutirán en la recuperación de la función neurológica de los pacientes con lesiones en el SNC. Las nanoesferas, los liposomas y las nanoestructuras mesoporosas surgen como perspectivas futuras para el tratamiento y el diagnóstico del daño cerebral agudo. La mejora de las herramientas de diagnóstico y pronóstico mediante el desarrollo de biosensores basados en la experiencia en plataformas de sensores de alta sensibilidad, y el diseño y desarrollo de estrategias para el descubrimiento de biomarcadores, incluidos los biomarcadores de imágenes, repercutirá en el tratamiento de las lesiones del SNC. Por último, la rehabilitación de pacientes con lesiones del SNC es un área de investigación prometedora impulsada por los avances en novedosos diseños robóticos con un gran potencial para restaurar las discapacidades, en particular en lo que respecta a la pérdida de las funciones motoras.

3-PUNTOS CLAVE DEL DESAFÍO

3.1 Mejorar la protección del SNC y las estrategias de diagnóstico después de una lesión del SNC

El tratamiento actual del ictus isquémico agudo tiene por objeto restablecer el suministro de sangre mediante la reperfusión de las arterias ocluidas con trombólisis intravenosa y/o trombectomía mecánica, que sólo pueden realizarse en Unidades de Ictus hospitalarias. Sin embargo, no todos los pacientes que reciben terapias de reperfusión logran independencia funcional. Por lo tanto, la opinión actual es que la combinación de la trombectomía mecánica y/o la trombólisis con fármacos protectores puede abrir nuevas vías para reducir el daño cerebral causado por el ictus (Savitz, Baron y Fisher, 2019). El agotamiento de la energía cerebral después de del ictus induce la despolarización neuronal y la liberación excesiva del neurotransmisor glutamato que desencadena excitotoxicidad. El aumento del calcio intracelular, el estrés oxidativo y nitroso, y otras alteraciones celulares metabólicas y moleculares que conducen a diferentes formas de muerte neuronal (López-Menéndez et al., 2019). Por lo tanto, varios pasos de la cascada isquémica son posibles objetivos de tratamiento farmacológico para prevenir la muerte neuronal (Chamorro et al., 2016). Entre los nuevos diseños experimentales de fármacos avanzados se incluye la modulación alostérica controlada por luz de los receptores de los neurotransmisores, como los receptores de glutamato, para la regulación fina de la señalización excitotóxica (López-Cano et al., 2019). El derrame cerebral también induce daños en las células gliales, como los oligodendrocitos, y afecta a la estructura y función de la materia blanca. Además, causa daños vasculares que alteran la integridad de la unidad neurovascular, aumentan la permeabilidad de la BHE y promueven la formación de edema. Por lo tanto, las estrategias terapéuticas deben proporcionar no sólo neuroprotección sino también protección glial y vascular para lograr una protección integral de todo el tejido cerebral (Chamorro et al., 2016).

La lesión del SNC provoca una cascada inflamatoria que comienza con la muerte celular y progresa a través de múltiples fases moleculares y celulares. La muerte de las células por necrosis propaga el contenido intracelular al medio extracelular y libera señales de peligro que alertan a las células inmunitarias locales residentes en el parénquima cerebral, es decir, la microglía, y atrae a los leucocitos hacia el tejido dañado. Las células microgliales son las células mieloides residentes en el parénquima cerebral que son críticas para la homeostasis, la reparación y la respuesta a la lesión. Es imperativo resolver la

inflamación para la reparación del tejido. De lo contrario, la inflamación se volverá crónica, con un efecto perjudicial para el SNC. Por lo tanto, el sistema inmunológico necesita ser regulado firmemente para obtener sus efectos beneficiosos después de una lesión, evitando al mismo tiempo sus potenciales capacidades destructivas. La magnitud de la respuesta inflamatoria del SNC puede depender de la inflamación sistémica mediada por comorbilidades, como procesos inflamatorios crónicos (envejecimiento, obesidad), y deben identificarse los mediadores moleculares críticos para desarrollar estrategias de protección (Chamorro et al., 2016).

Los ictus y las lesiones cerebrales o de la médula espinal inducen una depresión del sistema inmunitario que está mediada por complejas vías humorales y neuronales que conectan el cerebro y el sistema inmunitario, es decir, principalmente el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), el nervio vago y el sistema nervioso simpático (Chamorro, Urra y Planas 2007; Prüss et al., 2017). La naturaleza y el papel de las respuestas inmunitarias a las lesiones en el SNC, y los mecanismos celulares y moleculares que median en la comunicación entre el SNC y el sistema inmunitario aún no se comprenden completamente. Se cree que la respuesta adrenérgica a las lesiones agudas del SNC altera la permeabilidad del epitelio intestinal facilitando la translocación de las bacterias intestinales y la infección (Stanley et al., 2016). La microbiota puede cambiar en respuesta a las lesiones cerebrales y el estado de la microbiota puede afectar a la gravedad de la lesión después de un ictus. La comprensión de la interacción entre el SNC y el sistema inmunológico podría ser fundamental para el control eficaz de la infección y la mejora de la tasa de supervivencia y calidad de vida de los pacientes con lesiones en el SNC.

Las herramientas de diagnóstico y pronóstico son importantes para encontrar los tratamientos más apropiados y para predecir los déficits resultantes. Para ello será necesario identificar moléculas, imágenes u otros biomarcadores de la enfermedad o de la respuesta al tratamiento u otras intervenciones. Se requerirá una caracterización proteómica sistemática y exhaustiva para identificar/validar/verificar los paneles de biomarcadores en plasma/suero/líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante el uso de tecnologías de alta sensibilidad (es decir, microarrays de proteínas, espectrometría de masas) para el análisis simultáneo en formato de alto rendimiento de cientos/miles de proteínas/péptidos con una cantidad mínima de muestra, lo que puede ser una limitación. Además, también es fundamental establecer flujos de trabajo bien definidos para la identificación de biomarcadores que abarquen desde la fase

de descubrimiento-validación-verificación y todas las técnicas/metodologías necesarias en todas esas etapas. Los fluidos biológicos proximales, como la sangre, el suero o el plasma, se han estudiado ampliamente después de una lesión cerebral aguda porque son fuentes importantes de biomarcadores.

Los perfiles transcriptómicos en muestras de sangre o de cerebro pueden proporcionar valiosas firmas asociadas a la enfermedad que pueden identificar los genes reguladores candidatos y los posibles objetivos moleculares. El LCR ha sido considerado históricamente como una rica fuente de biomarcadores para enfermedades del sistema nervioso. La caracterización ómica del LCR podría proporcionar información sobre los mecanismos de las patologías del SNC, y también un panel de biomarcadores candidatos (Galicía et al., 2017). Sin embargo, el LCR no puede obtenerse de forma rutinaria en pacientes agudos, con la excepción de los pacientes que por razones clínicas necesitan un drenaje o reciben una craneotomía. Los biomarcadores del LCR se han estudiado con mayor frecuencia en pacientes con LCT, en los que varias moléculas son útiles para indicar la integridad de la BHE, el alcance de la reacción neuroinflamatoria o el daño axonal, neuronal o glial (Zetterberg, Smith y Blennow, 2013).

Se espera que el estudio de los mecanismos genéticos y epigenéticos que intervienen en la patología de las enfermedades contribuya al descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y a la identificación de biomarcadores útiles. Los polimorfismos genéticos deben considerarse como posibles predictores o covariables en los estudios que investigan la neuroplasticidad, el aprendizaje motor o la recuperación motora después de un accidente cerebrovascular. Hoy en día, los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) realizados en grandes poblaciones pueden identificar variaciones genéticas específicas y asociarlas con condiciones de enfermedad particulares en el SNC que pueden predisponer a la patología vascular o a complicaciones posteriores a la lesión. Es probable que los futuros modelos de predicción de la recuperación de un ictus incluyan una combinación de factores genéticos con factores tradicionales (por ejemplo, la edad, el tipo de lesión, la integridad del tracto corticoespinal) para determinar la respuesta prevista de un individuo a una intervención de rehabilitación específica. Para ello, los instrumentos bioinformáticos son útiles para el análisis y la construcción de múltiples tipos de redes, entre ellas las de interacción proteína-proteína (PPI), red de dianas de miRNAs, el red de miRNAs y lncRNAs asociados que actúan como competidores endógenos (ceRNA), y la red de miRNAs y sus factores de transcripción diana (Luck et al., 2020).

Los biomarcadores de imagen tienen una gran capacidad de traslación a la clínica debido a la alta implantación de las tecnologías de imágenes en el diagnóstico clínico y a su uso actual en los ensayos clínicos. Las imágenes TEP (tomografía por emisión de positrones) y SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único) proporcionan información molecular y funcional, como la inflamación, pero requieren el desarrollo de radioisótopos novedosos. La resonancia magnética multiparamétrica proporciona información muy valiosa sobre el estado de la viabilidad del tejido cerebral, la remodelación vascular, la conectividad estructural de los principales tractos de sustancia blanca y la conectividad funcional. Además, los agentes de contraste paramagnéticos pueden mejorar la información funcional (flujo sanguíneo cerebral, integridad de la BHE) y estructural (tractos de sustancia blanca) y proporcionar información molecular (por ejemplo, moléculas inflamatorias), pero requiere el desarrollo de nuevos agentes de contraste. En general, las técnicas de imagen no invasivas proporcionan biomarcadores útiles y permiten la supervisión y el seguimiento longitudinales. Para la generación, reconstrucción, análisis, cuantificación y automatización de imágenes se requiere la cooperación de equipos multidisciplinarios.

La nanociencia utilizada para aplicaciones diagnósticas y terapéuticas se denomina «teranóstica», que permite el diagnóstico, el suministro de fármacos y la supervisión de la respuesta al tratamiento. En las etapas agudas de la lesión del SNC, las microtecnologías implantables, las interfaces neuronales, con nuevos materiales y procesos (como los transductores de grafeno) están proporcionando nuevos registros de amplia gama de frecuencias que permiten detectar señales neuronales como la propagación de la depresión cortical (CSD, del inglés “cortical spreading depression”) que pueden tener valor pronóstico en pacientes neurocríticos después de lesiones en el SNC debidas a ictus o traumatismos (Dreier et al., 2017). Es posible que la detección de la CSD y el tratamiento puedan mejorar la evolución de estos pacientes. Los avances en las interfaces neurales basadas en nuevos materiales 2D podrían generar herramientas novedosas que permitan monitorizar a estos pacientes neurocríticos después de un ictus, un traumatismo cerebral o una cirugía cerebral. El uso del grafeno en una configuración de transistores ofrece una alternativa a los electrodos metálicos para registrar las señales neuronales de baja frecuencia que se producen en estas patologías neurológicas (Masvidal-Codina et al., 2019). Asimismo, los nuevos biosensores fabricados con microtecnologías permiten, con muestras mínimas, identificar marcadores neurológicos o metabólicos de interés que pueden ser la puerta para realizar diagnósticos

diferenciales y evolutivos de lesiones neurológicas. El diseño de biosistemas de mínimo tamaño y peso permite generar la tecnología Lab-on-a-Chip para realizar nuevas mediciones basadas en circuitos integrados de altas prestaciones (García E, et al., 2019). Esta tecnología también es importante para el desarrollo de la tecnología de «órgano en un chip» (OOC) que consiste en chips de cultivo celular microfluídico tridimensional que simulan interacciones complejas entre células en un órgano. Por último, los avances en las interfaces neurales están en el punto de mira para poder obtener un número cada vez mayor de puntos de registro del cerebro y comprender mejor su funcionamiento, pero también permitirán una mejor monitorización en las cirugías cerebrales e incluso podrán detectar episodios epilépticos tempranos, lo que permitiría actuar precozmente en estos pacientes.

3.2 Exploración de nuevos enfoques para promover la reparación y regeneración neuronal

La gravedad del deterioro clínico después de una lesión en el SNC se correlaciona con la discapacidad funcional y la pérdida en calidad de vida. Las terapias celulares y genéticas son enfoques prometedores para mejorar la recuperación funcional después de un daño en el SNC. Estas técnicas experimentales se basan en el uso de material celular (terapia celular) o material genético (terapia génica) para prevenir o tratar una enfermedad. Por ejemplo, el uso de células madre derivadas de la médula ósea, como las mesenquimales, las hematopoyéticas o la sangre del cordón umbilical, ya se ha transferido a ensayos clínicos para el tratamiento del ictus, pero hasta ahora no se ha demostrado su eficacia. Las células madre mesenquimales ejercen acciones antiinflamatorias que pueden contribuir al supuesto beneficio de esta terapia celular. Otros enfoques prometedores incluyen el trasplante de precursores neuronales GABAérgicos (Alvarez Dolado & Broccoli, 2011). Las terapias celulares, por sí solas o en combinación con biomateriales, dispositivos de ingeniería o nanotecnología, se están convirtiendo en una realidad para el tratamiento de las lesiones del SNC. Sin embargo, el SNC es un tejido extremadamente complejo en el que todas las células están exquisitamente reguladas y la comunicación celular es esencial para su correcto funcionamiento. Antes de iniciar terapias celulares o genéticas en pacientes sería más prudente comprender mejor cómo funciona la comunicación glial-neuronal, cómo los diferentes tipos de células regulan su comportamiento o cómo las células se ven abocadas a proliferación o diferenciación en respuesta a la lesión. Por ejemplo, las células gliales, como la astrogliá y la microglia, son capaces de proliferar después de un daño en el SNC. No obstante, las células gliales pueden

producir tumores cerebrales, por lo que su proliferación debe ser regulada cuidadosamente (Portela et al., 2019). Las estrategias para mejorar la neurogénesis natural y la angiogénesis también se consideran terapéuticas prometedoras para promover la reparación de neuronas después de una lesión cerebral aguda.

Otro campo de investigación avanzada es la combinación de biomateriales con células madre para cerrar la brecha que produce la lesión en el cerebro o la médula espinal. Sin embargo, todavía deben dedicarse muchos esfuerzos a nivel básico para comprender la biología subyacente, aprender a manejar los biomateriales y diferenciar las células madre, su respuesta a los diferentes biomateriales y propiedades inmunológicas, y cómo podrían interactuar con los dispositivos electrónicos. Los biomateriales, como los hidrogeles, pueden actuar como andamios que también generan un ambiente pro-regenerativo que favorece la reparación del SNC después de una lesión. Existen alentadores hallazgos experimentales en el campo de los biomateriales y la regeneración para su aplicación después de una lesión aguda en el cerebro (Nih et al., 2018) y para la regeneración de los axones después de la lesión de médula espinal (Anderson et al., 2018).

La inmunomodulación también se considera una supuesta estrategia para promover la regeneración. Los macrófagos exhiben una enorme plasticidad funcional porque sus programas transcripcionales y funcionales durante la inflamación están moldeados por las señales ambientales (factores específicos de los tejidos, factores derivados de los patógenos, factores asociados al peligro) (Ginhoux y Jung, 2014), y posiblemente por las barreras que las células encuentran durante la migración al SNC. Es importante señalar que las células inmunitarias innatas también están muy influidas por sus antecedentes de exposición a agentes estimulantes, exhibiendo lo que se ha denominado «memoria» (entrenamiento o tolerancia de las células inmunitarias innatas). La capacidad de las células innatas para «recordar» «encuentros» anteriores tiene una base epigenética, transcripcional y metabólica (Netea et al., 2020), y debe considerarse cuando se analizan las comorbilidades en el contexto de la lesión cerebral. Debido a su papel central durante la inflamación y a su versatilidad funcional, se ha propuesto la «reprogramación de macrófagos» como estrategia terapéutica para numerosas enfermedades inflamatorias (Schultze, 2016). Sin embargo, la identificación de marcadores específicos de macrófagos para distinguirlos en sus diferentes estados funcionales (de Las Casas-Engel & Corbí, 2014), así como para distinguir los macrófagos recién

reclutados de los macrófagos residentes en tejidos inflamados, es un requisito para el desarrollo de intervenciones terapéuticas dirigidas a los macrófagos en patologías humanas sin alterar la protección del huésped o la resolución de la inflamación. Además, los mecanismos subyacentes a la adquisición del perfil antiinflamatorio/resolutivo no están completamente definidos en el caso de los macrófagos residentes en tejidos humanos. Una mayor comprensión de la comunicación entre el sistema inmunológico y el SNC lesionado, mediada por células, vesículas extracelulares (Mittelbrunn, Vicente Manzanares y Sánchez, 2015), factores humorales y regulación epigenética, permitirá diseñar terapias más eficaces para la reparación del SNC. Las modificaciones epigenéticas pueden ser inducidas por estrategias de rehabilitación y se espera que tengan un impacto en la regeneración de los axones después de una lesión cerebral grave (Hutson y Di Giovanni, 2019). Además, una variedad de moléculas, como los lípidos bioactivos, han surgido como fármacos que pueden promover la recuperación neurológica funcional después de una lesión del SNC debido a sus potentes características pro-resolución (López-Vales & Samuel, 2019). La mejora de las rutas de señalización protectoras endógenas es complementaria a las estrategias diseñadas para prevenir la muerte celular y puede favorecer la reparación del tejido cerebral dañado gracias a la capacidad de varias moléculas naturales, incluyendo ciertos lípidos, factores de crecimiento, proteínas de choque térmico, entre otras moléculas, para promover la restauración de la homeostasis cerebral después de una lesión.

Las nanotecnologías emergen como herramientas prometedoras para promover la regeneración en el SNC. La optimización de las herramientas nanotecnológicas es clave para minimizar secuelas de las lesiones del sistema nervioso. Los dispositivos implantados o las neuroprótesis ya se ha demostrado que pueden contribuir a restaurar ciertas funciones motoras tanto de los miembros paralizados como del control de los esfínteres, entre otras. El reto es conseguir dispositivos que por su tamaño, forma, materiales y gasto energético impliquen una interacción biológico-artificial mucho más amigable, tanto a corto como a largo plazo, y con mayores beneficios. El rápido desarrollo de la nanotecnología en otras áreas de la medicina moderna ha despertado un amplio interés por su potencial en el campo del ictus. Una característica importante de las nanopartículas es la relativa facilidad con que sus estructuras y química de superficie pueden modificarse para fines específicos y potencialmente múltiples y simultáneos. Las nanopartículas pueden ser sintetizadas para llevar y “entregar” fármacos a compartimentos celulares o subcelulares

específicos; pueden ser diseñadas para proporcionar un contraste mejorado para las técnicas de imagen como puede ser la detección de cambios en el flujo sanguíneo cerebral; o poseen estructuras químicas que pueden facilitar el diagnóstico y monitorizar la respuesta al tratamiento. Más concretamente, en el caso del ictus, las nanopartículas pueden diseñarse para liberar su carga útil en respuesta a los distintos procesos extracelulares que se producen alrededor del coágulo y en la penumbra isquémica, así como para ayudar a detectar marcadores patológicos presentes en las distintas etapas de la progresión de la lesión. Los nanomateriales pueden permitir el control y/o la activación local de la respuesta inmunológica, mejorar los sistemas de administración de drogas o de diagnóstico, o pueden actuar como agentes adyuvantes para potenciar el papel de la inmunidad innata/adaptativa en el SNC para aumentar la recuperación de la lesión del SNC. Estudios de ingeniería e inteligencia artificial han promovido el desarrollo de sinapsis y redes neuronales artificiales (Saighi et al., 2015), que en el futuro podrían facilitar el desarrollo de estrategias neuroregenerativas. Las interfaces neuroelectrónicas implantables ofrecen la posibilidad de modular la función neuronal bajo el control de dispositivos informáticos externos. Las interfaces neuroelectrónicas de la próxima generación utilizan materiales biológicos para las interfaces. Las arquitecturas biohíbridas se construyen con dispositivos artificiales acoplados e interactuando con el cerebro biológico, de tal forma que la actividad de la contraparte artificial se activa y modula por el comportamiento biológico (Adewole et al., 2019). La aplicación adicional de la inteligencia artificial para controlar la interacción entre el tejido biológico y los dispositivos artificiales ha aportado a su vez el concepto de sistemas biohíbridos inteligentes.

Las nuevas estrategias para favorecer la recuperación tienen como objetivo mejorar las limitaciones actuales de las técnicas de estimulación cerebral, como la estimulación indiscriminada de los componentes celulares, los grandes artefactos eléctricos y la mala resolución espacial debido a las propagaciones impredecibles y variables en el tiempo dentro del tejido neural. La optogenética ofrece a su vez varias ventajas claras, como la especificidad del tipo de célula, la precisión temporal en milisegundos y la rápida reversibilidad al utilizar la estimulación óptica para activar o inhibir las neuronas diana genéticamente modificadas, que expresan canales y bombas de iones sensibles a la luz (opsinas) (Deisseroth, 2015). Además, debido a una menor perturbación eléctrica, esta técnica permite la vigilancia simultánea de la respuesta eléctrica neuronal cerca de los sitios de estimulación. Los métodos que combinan estrategias regenerativas, como las terapias celulares, con la optogenética

pueden ser decisivos para potenciar y/o atraer la acción de los promotores de la regeneración. Experimentalmente, también se ha demostrado que las convulsiones, que pueden ser una complicación secundaria a una lesión cerebral aguda, pueden suprimirse en gran medida mediante la activación optogenética de los neurotransmisores GABAérgicos con promotores Thy-1 o parvalbúmina. Además, el binomio optogenética-medicina regenerativa también ha demostrado su eficacia en la restauración de la visión o en la reversión de la parálisis en modelos de enfermedad de la motoneurona, entre otros escenarios de aplicación para la regeneración después de una lesión del SNC. Además, los fármacos fotoactivos permiten un sofisticado ajuste de la actividad neuronal, lo que ofrece una gran promesa para impulsar la recuperación de la función neuronal (López-Cano et al., 2019).

3.3 Desarrollo de tecnologías de vanguardia para la rehabilitación después de los daños en el SNC

La tecnología de neurorehabilitación es un campo en rápida expansión en la investigación y las aplicaciones clínicas. El uso de entrenadores robóticos para aplicaciones de neurorehabilitación ha aumentado en las últimas décadas, tanto en la infancia como en la edad adulta, y en varias enfermedades motrices como el ictus, las lesiones de la médula espinal, la parálisis cerebral y la enfermedad de Parkinson. Debido a su robustez, adaptabilidad y capacidad de integrar información multimodal sobre el paciente, la tecnología robótica se encuentra en una posición privilegiada para aprovechar esta capacidad y conducir a niveles de recuperación sin precedentes (Bayon y Raya 2016). Este enfoque tiene ventajas interesantes en comparación con la terapia tradicional, porque la terapia robótica integra tareas funcionales con movimientos precisos y ensamblados en lugar de movimientos repetitivos sin objetivo.

La promesa de la robótica como una herramienta poderosa en el tratamiento del ictus y las lesiones cerebrales traumáticas sigue entusiasmando a los usuarios, a los académicos e investigadores, a los desarrolladores y a los entes financiadores (Bernhardt & Mehrholz, 2019). Hay más de diez dispositivos diferentes disponibles para la terapia de brazo asistida por robots. Se necesitan dispositivos que ofrezcan resultados funcionales sustancialmente mejores que los cuidados actuales. A pesar de ello, la calidad de la eficacia clínica es aún baja, y hay variaciones entre los ensayos en cuanto a la intensidad, la duración y la cantidad de entrenamiento, el tipo de tratamiento y las características de los participantes.

Algunas cuestiones merecen una consideración especial en las investigaciones futuras, entre ellas la necesidad de encontrar mejores formas de

determinar la dosis más eficaz del tratamiento robótico, con consideraciones de dosis que incluyan la duración de cada sesión, el número total de sesiones y su horario (sesiones por día o por semana), así como la intensidad del entrenamiento dentro de una sesión.

La neurorehabilitación está experimentando actualmente cambios tecnológicos drásticos como resultado de los importantes avances en la robótica (sensores y actuadores), el diagnóstico clínico, las técnicas de registro de bioseñales y el procesamiento de señales. En particular,

1. Las nuevas tecnologías de sensores y actuadores permitirán diseñar los robots de rehabilitación aceptables para los pacientes.
2. Los recientes avances en la inteligencia artificial (IA) apoyan el desarrollo de terapias dirigidas por el usuario, lo cual es crucial para promover un desarrollo motor más natural.
3. Los conocimientos clínicos actuales permiten un mejor diagnóstico y tratamientos mejor dirigidos.
4. Los datos multimodales registrados durante estudios longitudinales ayudarán a dilucidar cómo el cerebro y la médula espinal coordinan su actividad mientras aprenden/recuperan los movimientos. Al mejorar nuestro conocimiento sobre cómo optimizar el aprendizaje motor, el impacto potencial de la adopción exitosa de la neurorehabilitación podría ser enorme tanto para el cuidado de la salud como para la sociedad.

La robótica en entornos comunitarios

Uno de los principales beneficios de las tecnologías robóticas avanzadas es que el entrenamiento puede realizarse con menos supervisión directa, lo que permite realizar sesiones paralelas y también aumentar la cantidad de sesiones de terapia que se pueden proporcionar a los pacientes individuales. Este enfoque ya es seguido por las principales clínicas de rehabilitación del mundo, que dan prioridad a la intensidad y duración de las sesiones de entrenamiento (manteniendo al mismo tiempo los costes asociados adecuados). Este enfoque puede explotarse con enfoques comunitarios, en los que los entrenamientos robóticos se llevan a cabo en un entorno de grupo. Ello constituye una oportunidad para investigar tanto desde la perspectiva metodológica — para facilitar la aplicación del tratamiento en ese entorno grupal— como desde la perspectiva clínica en lo que respecta a las repercusiones en términos de eficacia y coste.

Las futuras interfaces hombre-máquina

El objetivo principal de la terapia de rehabilitación del ictus es activar y reorganizar las áreas cerebrales relacionadas con la planificación y ejecución de las tareas motoras. Pero se sabe muy poco sobre la función cortical durante la ejecución de las tareas en los pacientes con ictus, y en particular con respecto a la planificación cortical y el esfuerzo cortical. El tiempo de planificación cognitiva y el esfuerzo cognitivo deben caracterizarse para las tareas complejas de coordinación motora, como la marcha humana. Por lo tanto, se ha propuesto un enfoque de arriba hacia abajo con el objetivo último de fomentar la plasticidad de las estructuras cerebrales afectadas para mejorar la función motora.

Una mejor comprensión de la función cortical permitirá diseñar intervenciones más precisas y sofisticadas para los supervivientes de ictus. Tal mejora en la neurorehabilitación debe considerar medios para correlacionar los patrones de activación cerebral observados en la electroencefalografía, que están relacionados con el control motor asociado a la planificación, con la fuerza muscular, la electromiografía y los movimientos ejecutados. Tales sistemas basados en métodos no invasivos para la interacción cerebro/neuronal-computadora (BNCI, en inglés) se han vuelto muy comunes en la investigación. Los ejemplos de estos sistemas basados en la robótica abarcan tratamientos para diversas discapacidades motoras, como temblores, ictus, lesiones cerebrales traumáticas, parálisis cerebral, esclerosis múltiple, enfermedad de Lou Gehrig y lesiones de la columna vertebral. Por ejemplo, los proyectos europeos BETTER y TOBI desarrollaron sistemas BNCI como un objetivo principal para la rehabilitación de los ictus. Tales sistemas de BNCI, combinan mediciones de la actividad cortical (electroencefalografía, EEG) con la actividad muscular (electromiografía, EMG) y otras fuentes para el control de la terapia robótica. Estos sistemas han mostrado resultados prometedores para optimizar algunos resultados clínicos, como la mejora de la espasticidad (Tamburella et al., 2019), sin embargo, todavía se enfrentan a retos cruciales para su uso práctico en la rehabilitación rutinaria. Así pues, el objetivo principal de la investigación en este campo es demostrar intervenciones basadas en la tecnología que podrían fusionarse con los enfoques de rehabilitación de rutina para desarrollar herramientas con suficiente usabilidad y aceptabilidad.

DESAFÍO 8 BIBLIOGRAFÍA

- Abbott, N.J. et al. (2018).** The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic' system? *Acta Neuropathologica*, 135(3), 387–407.
- Adewole, D.O. et al. (2019).** Bioactive neuroelectronic interfaces. *Frontiers in Neuroscience* 13, 269. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2019.00269>
- Alvarez Dolado, M. et al. (2011).** GABAergic neuronal precursor grafting: implications in brain regeneration and plasticity. *Neural Plasticity* 2011, 384216.
- Anderson, M.A. et al. (2018).** Required growth facilitators propel axon regeneration across complete spinal cord injury. *Nature* 561(7723), 396–400.
- Bayon, C. and Raya, R. (2016).** Robotic therapies for children with cerebral palsy: a systematic review. *Translational Biomedicine* 7, 1.
- Bernhardt, J. and Mehrholz, J. (2019).** Robotic-assisted training after stroke: ratuls advances science. *The Lancet* 394(10192), 6–8.
- Blennow, K. et al. (2016).** Traumatic brain injuries. *Nature Reviews. Disease Primers* 2 (November), 16084.
- Boyden, E.S. (2015).** Optogenetics and the future of neuroscience. *Nature Neuroscience* 18(9), 1200–1201.
- Caldwell, D.J., Ojemann, J.G. and Rao, R.P.N. (2019).** Direct electrical stimulation in electrocorticographic brain-computer interfaces: enabling technologies for input to cortex. *Frontiers in Neuroscience* 13, 804.
- Chamorro, A et al. (2016).** Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *The Lancet. Neurology* 15(8), 869–81.
- Chamorro, A., Urra, X., Planas, A.M. (2007).** Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke* 38(3), 1097–1103.
- Cordonnier, C. et al. (2017).** Stroke in women—from evidence to inequalities. *Nature Reviews Neurology* 13(9), 521–532.
- De Las Casas-Engel, M. and Corbi, A.L. (2014).** Serotonin modulation of macrophage polarization: inflammation and beyond. *Advances in experimental medicine and biology* 824, 89–115.
- Deisseroth, K. (2015).** Optogenetics: 10 years of microbial opsins in Neuroscience. *Nature Neuroscience* 18(9), 1213–1225.
- Dionisio, A. et al. (2018).** The use of repetitive transcranial magnetic stimulation for stroke rehabilitation: a systematic review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association* 27(1), 1–31.
- Dreier, J.P. et al. (2017).** Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: review and recommendations of the cosbid research group. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 37(5), 1595–1625.
- Faul, M. and Coronado, V. (2015).** Epidemiology of traumatic brain injury. *Handbook of Clinical Neurology* 127, 3–13.
- Galicía, N. et al. (2017).** Proteomic biomarker identification in cerebrospinal fluid for leptomeningeal metastases with neurological complications. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 974, 85–96.
- García, E. et al. (2019).** Data-Analytics modeling of electrical impedance measurements for cell culture monitoring. *Sensors (Basel, Switzerland)* 19(21), 4639.
- Ginhoux, F. and Jung, S. (2014).** Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. *Nature Reviews. Immunology* 14(6), 392–404.
- Hankey, G.J. (2017).** Stroke. *Lancet* 389(10069), 641–654.
- Hutson, T.H. and Di Giovanni, S. (2019).** The translational landscape in spinal cord injury: focus on neuroplasticity and regeneration. *Nature Reviews. Neurology* 15(12), 732–745.
- Jha, R.M., Kochanek, P.M. and Simard, J.M. (2019).** Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury. *Neuropharmacology* 145(Pt B), 230–246.
- López-Cano, M. et al. (2019).** Optical modulation of metabotropic glutamate receptor type 5 in vivo using a photoactive drug. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* 1947, 351–359.
- López-Menéndez, C. et al. (2019).** Excitotoxic targeting of Kidins220 to the Golgi Apparatus precedes calpain cleavage of Rap1-Activation Complexes. *Cell Death & Disease* 10(7), 535.

- López-Vales, R. and Samuel, D. (2019).** Bioactive lipids in inflammation after central nervous system injury. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1127, 181–194.
- Luck, K. et al. (2020).** A reference map of the human binary protein interactome. *Nature* 580(7803), 402–408.
- Maggio, M.G. et al. (2019).** Cognitive rehabilitation in patients with traumatic brain injury: A narrative review on the emerging use of virtual reality. *Journal of Clinical Neuroscience* 61, 1–4.
- Masvidal-Codina, E. et al. (2019).** High-resolution mapping of infraslow cortical brain activity enabled by graphene microtransistors. *Nature Materials* 18(3), 280–288.
- Mittelbrunn, M., Manzanares, M.V. and Sánchez-Madrid, F. (2015).** Organizing polarized delivery of exosomes at synapses. *Traffic*. 16(4), 327–337.
- Mosbacher, Y. et al. (2020).** Toward neuroprosthetic real-time communication from in silico to biological neuronal network via patterned optogenetic stimulation. *Scientific Reports* 10(1), 7512.
- Nedergaard, M. (2013).** Neuroscience. Garbage truck of the brain. *Science* 340(6140), 1529–1530.
- Netea, M. et al. (2020).** Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews. Immunology* 20(6), 375–388.
- Nih, L.R., Gojgini, S., Carmichael, S.T. and Segura T. (2018).** Dual-function injectable angiogenic biomaterial for the repair of brain tissue following stroke. *Nature Materials* 17(7), 642–651.
- Ouyang, Q. et al. (2019).** Meta-Analysis of the safety and efficacy of stem cell therapies for ischemic stroke in preclinical and clinical studies. *Stem Cells and Development* 28(8), 497–514.
- Pereira, M., Birtele, M. and Rylander, O.D. (2019).** Direct reprogramming into interneurons: potential for brain repair. *Cellular and Molecular Life Sciences* 76(20), 3953–3967.
- Portela, M. et al. (2019).** Oncogenic dependence of glioma cells on kish/TMEM167A regulation of vesicular trafficking. *Glia* 67(2), 404–417.
- Prüss, H. et al. (2017).** Spinal cord injury-induced immunodeficiency is mediated by a sympathetic-neuroendocrine adrenal reflex». *Nature Neuroscience* 20(11), 1549–1559.
- Saighi, S. et al. (2015).** Plasticity in Memristive Devices for Spiking Neural Networks. *Frontiers in Neuroscience* 9, 51.
- Savitz, S.I., Baron, J.C. and Fisher, M. (2016).** Stroke treatment academic industry roundtable X: brain cytoprotection therapies in the reperfusion era. *Stroke* 50(4), 1026–1031.
- Schultze, J.L. (2016).** Reprogramming of macrophages—new opportunities for therapeutic targeting. *Current opinion in pharmacology* 26, 10–15.
- Singh, A. et al. (2014).** Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. *Clinical Epidemiology* 6, 309–331.
- Soriano, J.B. et al. (2018).** The burden of disease in Spain: Results from the Global Burden of Disease 2016. *Medicina Clinica* 151(5), 171–190.
- Stanley, D. et al. (2016).** Translocation and dissemination of commensal bacteria in post-stroke infection». *Nature Medicine* 22(11), 1277–1284.
- Sweeney, M.D. et al. (2019).** Blood-Brain Barrier: from physiology to disease and back. *Physiological Reviews* 99(1), 21–78.
- Tamburella, F. et al. (2019).** Influences of the biofeedback content on robotic post-stroke gait rehabilitation: electromyographic vs joint torque biofeedback. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 16(1), 95.
- Winters, C. et al. (2018).** Moving stroke rehabilitation forward: The need to change research. *NeuroRehabilitation* 43(1), 19–30.
- Yu, S. P. et al. (2019).** Optochemogenetic stimulation of transplanted ips-npcs enhances neuronal repair and functional recovery after ischemic stroke. *The Journal of Neuroscience* 39(33), 6571–6594.
- Zetterberg, H., Smith, D. H. and Blenno, W. K. (2013).** Biomarkers of mild traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood. *Nature Reviews. Neurology* 9(4), 201–210
- Zhu, B., Eom, J. and Hunt, R.F. (2019).** Transplanted interneurons improve memory precision after traumatic brain injury. *Nature Communications* 10(1), 5156.

Llegar a entender cómo funciona el cerebro y cómo este interactúa con el ecosistema para interpretar el mundo que nos rodea sin duda facilitará el desarrollo de estrategias más eficaces para tratar o curar los trastornos neurológicos y psiquiátricos. Además, la comprensión de los principios fundamentales que controlan el funcionamiento del sistema nervioso transformará nuestra visión sobre muchas cuestiones que han sido tradicionalmente enmarcadas en el campo de la filosofía, repercutiendo en áreas como la economía o el derecho. Las neurociencias nos ayudarán, en definitiva, a entender qué nos hace humanos. Este es un campo en el que los investigadores del CSIC destacan internacionalmente y así debe seguir siendo en los próximos años. Para lograrlo, deberíamos potenciar y reforzar nuestras investigaciones en los ocho desafíos que describimos en este volumen.