

## 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.