

## Introducción

Se ha calculado que un cerebro humano contiene alrededor de 80 000 millones de neuronas. Estas neuronas o células nerviosas están, eso sí, perfectamente organizadas y conectadas entre en sí. Igualmente, se calcula que una neurona recibe, en promedio, en torno al millar de conexiones, lo que genera un sistema extremadamente complejo, haciendo difícil su estudio y, por supuesto, su entendimiento. No obstante, este intrincado y complejo sistema funciona espectacularmente bien. Visto así, el cerebro es una máquina perfecta, cincelada y refinada a lo largo de millones de años de evolución biológica. Para ser más preciso, es una máquina *casi* perfecta, pues, como es sabido, a veces sufre averías que se manifiestan en forma de enfermedades cerebrales. Por ello, es conveniente llevar a cabo ciertas operaciones de mantenimiento, que están empezando a ser delineadas a medida que nuestro conocimiento de la mecánica de esta máquina se hace más y más detallado.

Independientemente de la morfología de la neurona, o de dónde se disponga en el mapa cerebral, casi todas las

neuronas contenidas en el cerebro se ajustan a un modelo general, bien descrito por el “principio de la polarización dinámica” de Ramón y Cajal. Una neurona presenta una zona receptora de mensajes, una zona integradora de los mismos, una zona conductora y, por fin, otra que se encarga de codificar ese mensaje y trasladar a la siguiente neurona la información procesada: es la zona transmisora.

En una neurona típica, estas funciones vienen adscritas, respectivamente, a las dendritas, al soma neuronal, al axón y a la terminal sináptica, respectivamente, que constituyen los principales compartimentos morfofuncionales. Por tanto, la función primordial de la neurona como ente aislado del sistema nervioso es recibir información y ofrecer esta tras ser sometida a un procesamiento básico. En términos de Charles Sherrington (fisiólogo coetáneo de Cajal que recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1932), la neurona es la unidad de integración y su función recapitula la función del sistema nervioso entero.

Obviamente, las funciones del sistema nervioso (el procesamiento de la información sensorial, la programación de los actos motores, las respuestas emocionales, el almacenamiento de la información en forma de memoria, etc.) se deben a la actividad de grupos neuronales específicos e interconectados. Se ha calculado que los 80 000 millones que conforman el cerebro humano configuran en torno a 100 billones de conexiones sinápticas. No es de extrañar, entonces, que cuando existen problemas en la comunicación entre las neuronas, aunque estos sean pequeños, se provoque un funcionamiento incorrecto en los sistemas que determinan las funciones del cerebro, como pueden ser la percepción correcta del mundo externo y el control de nuestros actos.

No obstante, la comunicación neuronal no es solo esencial para el correcto funcionamiento de nuestro cerebro, sino que resulta necesaria para todas las funciones de nuestro cuerpo, ya que permite comunicar las órdenes del cerebro a los órganos o estructuras efectoras. Es decir, este mecanismo de comunicación es imprescindible para movernos, para mantener nuestro equilibrio o para que la frecuencia de latido cardíaco se ajuste a las circunstancias correctamente, por poner unos pocos ejemplos.

Por eso las patologías cerebrales de cualquier tipo son tan devastadoras, pues afectan a la esencia del ser humano, a su personalidad, a su comportamiento. En otras palabras, las enfermedades cerebrales lapidan el alma humana y esto se refleja en su impacto médico y social. Según un cálculo realizado por economistas de la salud y recogido en el “Consensus Statement on European Brain Research”, elaborado por el Consejo Europeo del Cerebro (EBC, 2016), los trastornos cerebrales pueden costar hasta el 45% del presupuesto sanitario anual de Europa, lo que supone unos 800 000 millones de euros anuales. Los afectados por enfermedades cerebrales en Europa superan los 380 millones, lo que representa más de un tercio de la población afectada por una enfermedad. Ello indica que los desórdenes cerebrales son, con diferencia, el grupo más costoso. Por poner algún ejemplo, los trastornos afectivos (depresión, ansiedad y trastornos bipolares), afecciones de origen múltiple y poco comprendidas, provocan un gasto cercano a los 200 000 millones de euros anuales. Solamente la migraña acapara 18 000 millones anuales en gastos, sin contar los costes no médicos de estas enfermedades de incalculable impacto social. Las personas afectadas por los tres trastornos más frecuentes (ansiedad, migraña o

los trastornos del estado de ánimo) duplicaban el número de individuos afectados por COVID-19 en Europa a mediados de 2021. ¿No es esta una pandemia a la que no deberíamos poner remedio urgentemente?

Y es que, a pesar de los notables avances en el campo de la neurociencia en los últimos años, aún hay mucho que se desconoce acerca del funcionamiento del sistema nervioso y de las disfunciones cerebrales. Como resultado, las enfermedades del cerebro y del sistema nervioso merman significativamente la calidad de vida de quienes las padecen, así como la de sus familiares y cuidadores, y en muchos casos no existe una cura efectiva. Como veremos, muchas de estas afecciones tienen su origen en un fallo en la comunicación entre las neuronas, un proceso altamente sofisticado que depende de una compleja maquinaria de proteínas finamente engarzadas para que cada impulso nervioso pueda ser transmitido con éxito de una neurona a otra, una especie de milagro que está ocurriendo continuamente en nuestro sistema nervioso.

La comunicación entre las neuronas tiene lugar en zonas especializadas de contacto, cuyo concepto arranca de los postulados que Cajal enunció hace más de un siglo. Estas zonas de “aposición nunca continuas”, según Cajal, fueron denominadas por Sherrington con el nombre griego de *sinapsis*, que significa ‘broche’. Por tanto, *sinapsis* es un término que se refiere a la comunicación entre neuronas y al proceso de comunicación neuronal se lo conoce como *transmisión sináptica*. Este no es más que el proceso por el cual las señales eléctricas (impulsos nerviosos) se transmiten de una neurona a otra o a una célula muscular o glandular. La transmisión sináptica implica la liberación de neurotransmisores (sustancias químicas) desde el extremo terminal de una neurona (el axón)

hacia el receptor de la siguiente neurona (normalmente en la dendrita). Esto permite la transmisión de la información nerviosa a lo largo del sistema nervioso, lo que es esencial para su funcionamiento.

Las neuronas suelen tener un único axón, pero este acaba ramificándose múltiples veces para contactar en varios puntos con la misma neurona o con varias de ellas a la vez. Al final de cada ramificación existe una estructura ligeramente abultada con un diámetro aproximado de  $0,5\ \mu\text{m}$ , pero con suficiente capacidad para albergar toda una extraordinaria maquinaria molecular que sirve para desencadenar los eventos que preceden a la transmisión sináptica. Es lo que se denomina *botón sináptico* y conforma la presinapsis, que está muy próxima a la membrana de la neurona vecina que va a recibir la señal. Entre el botón presináptico y la neurona post-sináptica se dispone un espacio muy pequeño, la hendidura sináptica, de tan solo unas millonésimas de milímetro (nanómetros) de espesor. Estas estructuras están ancladas la una a la otra por proteínas que mantienen unidas ambas partes quedando directamente enfrentadas. Normalmente, en las sinapsis excitatorias, la sinapsis se establece entre el botón presináptico y una protuberancia de la neurona postsináptica con aspecto de espina, a la que precisamente Cajal denominó *espina dendrítica* en 1888, aunque no es el caso de las sinapsis inhibitorias.

Los conceptos de *sinapsis* y *transmisión sináptica* han marcado una era de estudio en investigación neurológica, en la que el avance en el conocimiento de la comunicación neuronal ha sido extraordinario. En este sentido, se pueden distinguir tres etapas de hallazgos fundamentales en la historia de la sinapsis y la transmisión sináptica. La primera implicó el

establecimiento de las neuronas como entes aislados, que no formaban parte de un sincitio cerebral, lo que implicaba la necesidad de un mecanismo especializado que permitiera el paso de información de una neurona a otra. La segunda está relacionada con el esclarecimiento de la disyuntiva de si el proceso de comunicación neuronal es químico o simplemente eléctrico. La tercera, y más reciente, abarca la aplicación de las técnicas electrofisiológicas modernas y de la biología molecular al estudio de la sinapsis y los mecanismos de transmisión sináptica. Ello ha producido un estallido en el conocimiento del funcionamiento sináptico y de sus implicaciones tanto en los procesos cognitivos como en las patologías cerebrales. Hoy sabemos que la función cerebral descansa en el ejercicio correcto de la maquinaria sináptica y, a riesgo de ser reiterativo, las evidencias indican que la disfunción sináptica genera múltiples trastornos cerebrales que van desde la epilepsia hasta la enfermedad de Parkinson, pasando por la depresión, la esquizofrenia o el autismo.

Efectivamente, el gran avance en el conocimiento de la comunicación neuronal ha venido de la mano de la moderna electrofisiología y, sobre todo, de la incorporación de la biología molecular al estudio de la transmisión sináptica. Con este bagaje, uno de los retos impuestos por la neurociencia moderna ha sido la determinación de la composición proteica completa de la sinapsis. Es decir, el establecimiento del *proteoma sináptico*. La aplicación de técnicas como la espectrometría de masas a las diversas fracciones sinápticas y los complejos de receptores para neurotransmisores ha permitido identificar ya muchas de las piezas de este rompecabezas. En diversos trabajos recientes en los que se han usado este tipo de análisis se ha calculado que una sinapsis emplea hasta

1500 proteínas, muchas de las cuales están involucradas en procesos plásticos y en diversas patologías.

En la actualidad, el proceso de la comunicación neuronal se encuentra a un nivel de comprensión muy alto, pero son tantas las proteínas involucradas y tan exquisitos los mecanismos que resulta difícil pensar que algún día se pueda llegar a entender a la perfección el intrincado proceso de la comunicación neuronal, a simple vista tan complejo que incluso para el estudioso presenta características de milagro, como ya se ha indicado.