

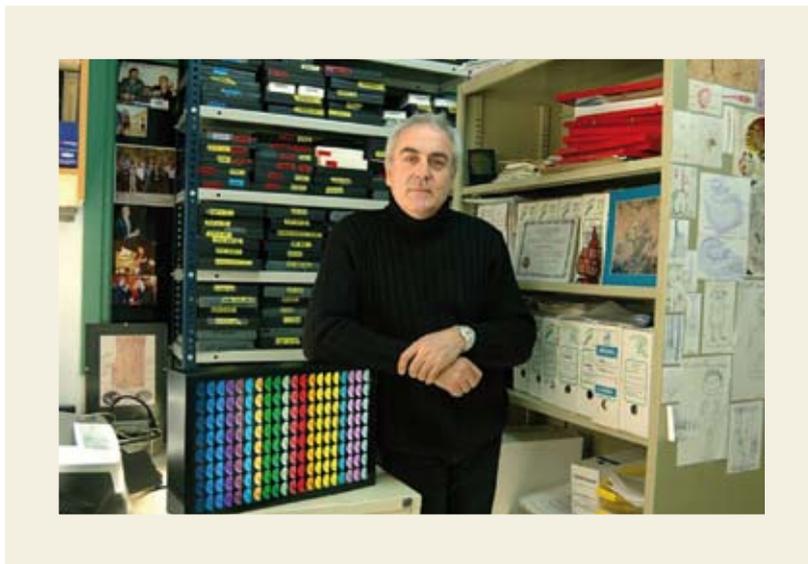
# Javier de Felipe

NEUROBIÓLOGO DEL INSTITUTO RAMÓN Y CAJAL (CSIC) |

“CONOCER CÓMO FUNCIONA LA CORTEZA CEREBRAL ES CONOCERNOS A NOSOTROS MISMOS.”

POR CRISTINA SÁEZ

**A**ntes de entrar en el Instituto Ramón y Cajal, a Javier de Felipe no se le había pasado por la cabeza que acabaría dedicándose en cuerpo y alma a estudiar el cerebro. Porque antes se había dedicado a investigar en ámbitos tan diversos como la botánica, la bioquímica o la genética. Y sin embargo, fueron sus conocimientos sobre neurología los que le llevaron a participar en la misión proyecto NEUROLAB (1998) de la NASA y ahora a formar parte del ambicioso proyecto internacional Blue Brain. La iniciativa arrancó en 2002 y su objetivo es recrear un modelo de la estructura fisiológica del cerebro en el ordenador, que podría ayudar a entender patologías como el Alzheimer o la esquizofrenia.



JAVIER DE FELIPE.

## ¿Por qué te interesa tanto la corteza, la estructura que recubre el cerebro?

Es fascinante estudiarla, representa nada menos que el 85% del cerebro. Tiene muchísimo interés porque está relacionada con las capacidades que distinguen al ser humano del resto de los animales, como la abstracción, el lenguaje, la memoria, la creatividad o la posibilidad de inventar. Es, de hecho, la región cerebral que más ha evo-

lucionado y en ella se encuentra aquello que nos hace ser humanos.

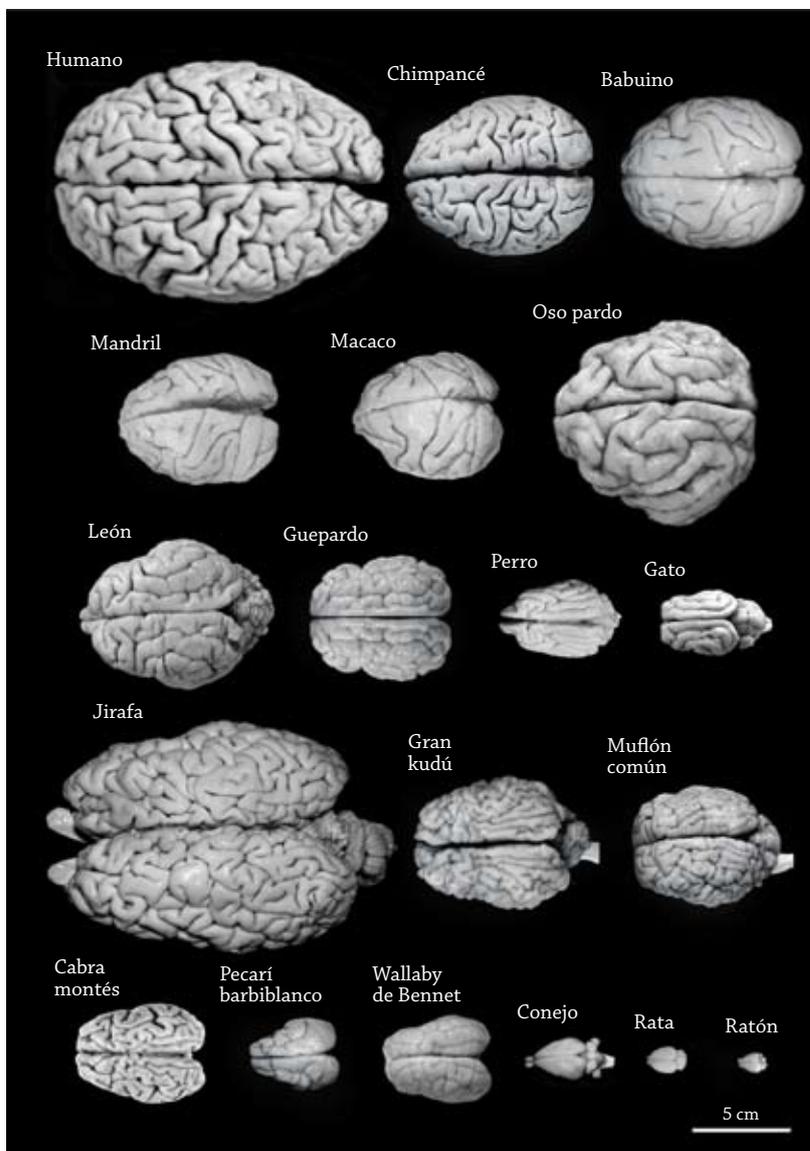
**El resto de mamíferos también cuentan con corteza cerebral. Y, sin embargo, no son capaces de hablar, ni de componer una melodía, ni de pensamiento abstracto, por ejemplo.**

Compartimos con los primates una estructura cerebral similar y, sin embargo, ellos tardan años en aprender cosas como comer en

“  
**PARA RECONSTRUIR UN MILÍMETRO CÚBICO DE CEREBRO EN UN MODELO INFORMÁTICO HACEN FALTA NADA MENOS QUE CERCA DE 10.000 MILLONES DE IMÁGENES.**

un plato, mientras que un niño de dos años es capaz de hacer eso y más. ¿Por qué? Muchos científicos piensan que la diferencia entre el ser humano y el resto de animales se basa en que existe una mayor complejidad de la neocorteza humana, que es la parte de la corteza cerebral que se desarrolló de forma más tardía en la evolución, con un mayor número de circuitos. La corteza está formada por unas estructuras elementales que se llaman “columnas” y sabemos que en el cerebro humano hay muchas más de estas columnas que en otras especies. Tener un mayor número de estos elementos básicos supone una mayor capacidad.

No obstante, otros científicos, entre los cuales me incluyo, creemos que, además, la diferencia entre el ser humano y el resto de mamíferos estriba en una serie de células nuevas, únicas de nuestra especie, que caracterizan nuestra corteza. No es que seamos los únicos; los animales también tienen células propias. Por ejemplo, una jirafa tiene unas neuronas únicas y exclusivas de las jirafas en su corteza cerebral.



Fotografías de cerebros de diferentes especies. Existe una enorme variabilidad en el tamaño del cerebro entre las distintas especies de mamíferos y dentro de nuestra propia especie.

JAVIER DE FELIPE

### **Cada especie tiene un cerebro propio.**

Eso es. Y si comparamos un cerebro de chimpancé con uno humano, veremos que presenta diferencias. Y ahora estamos, justamente, inmersos en tratar de averiguar más sobre esas diferencias, porque no es sólo que poseamos una mayor cantidad de circuitos neuronales, sino que la propia estructura del cerebro en sí es la que cambia.

### **¿Qué sabemos de la corteza cerebral?**

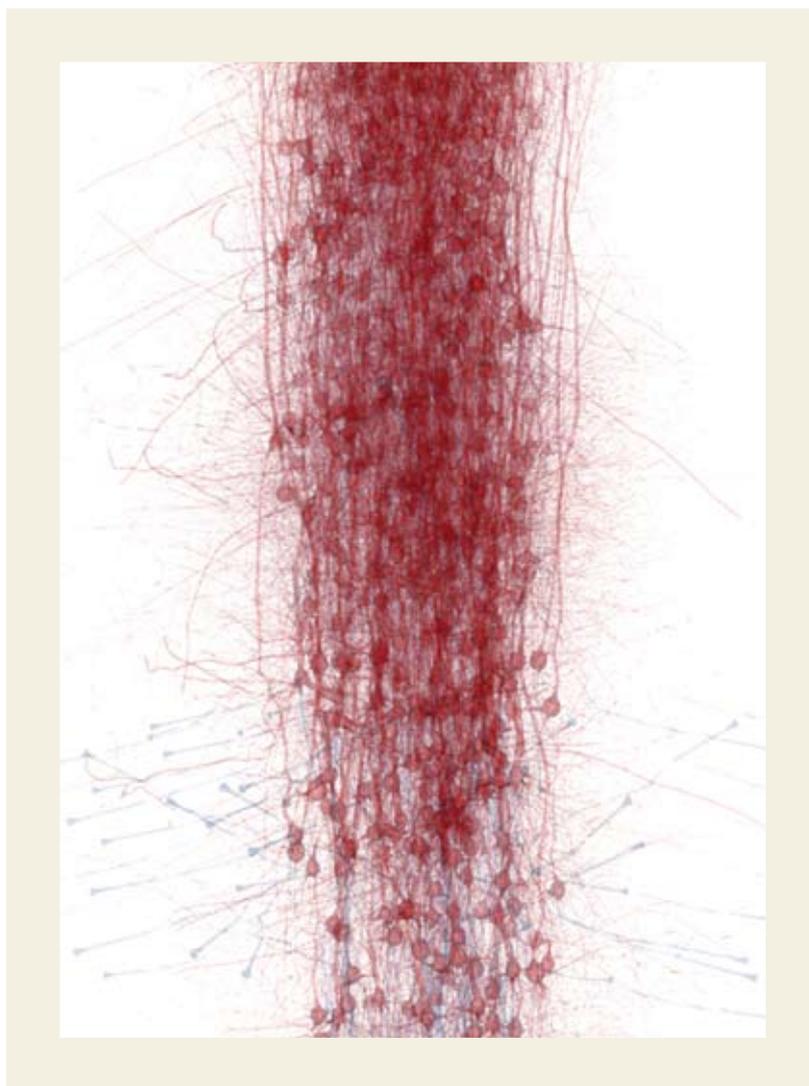
Es la región del cerebro más estudiada por la ciencia. De hecho, ¡se publican miles de artículos cada año! Es imposible leerlos todos.

### **Entonces, poco quedará por descubrir.**

¡Al contrario! La actividad de esta región está relacionada con aquellas características que nos hacen ser humanos. Es muy importante conocer bien su funcionamiento, porque eso nos permitiría conocernos a nosotros mismos. Por eso, neurocientíficos de todo el mundo nos hemos embarcado en este nuevo proyecto, el Blue Brain. Se trata de un enorme esfuerzo internacional para coordinar cientos de investigadores. ¡Es como disponer de un laboratorio multidisciplinar gigantesco!

### **¿Y por qué no se ha hecho antes?**

Porque es ahora cuando contamos con medios increíbles para la investigación, como superordenadores y microscopios electrónicos que nos permiten estudiar el



EPFL

COLUMNA CORTICAL FORMADA POR NEURONAS QUE SE INTERCONECTAN ENTRE SÍ VERTICALMENTE.

“  
AUNQUE APE-  
NAS PESA UN KILO  
Y MEDIO Y CABE EN  
UNA MANO, EL CE-  
REBRO ES TODO UN  
UNIVERSO.

cerebro a nivel microestructural, nanométrico (un nanómetro es la millonésima parte de un milímetro). Hasta hace poco, era casi imposible reconstruir en modelos por ordenador las imágenes de las conexiones entre neuronas: para reconstruir un milímetro cúbico hacen falta nada menos que cerca de 10.000 millones de imágenes. Y antes se hacía a mano.

## ¡Trabajo de chinos!

Ahora realizamos una aproximación matemática, visualizamos las estructuras en dos dimensiones y, a continuación, aplicamos más matemáticas para incorporar a esas figuras volumen. De forma automática, y a partir de la información que nos proporcionan los microscópicos electrónicos, se van escaneando lonchas ultrafinas de corteza, de 20 nanómetros de espesor, que luego se recomponen para obtener la imagen de tres dimensiones. También analizamos las miles y miles de conexiones sinápticas neuronales mediante métodos matemáticos. En eso consiste el proyecto Blue Brain, muchos grupos coordinados de todo el mundo que trabajan con nuevas tecnologías.

## ¿De qué se encarga cada uno?

Cada grupo aplica sus conocimientos para un mismo fin. Es un intento exhaustivo a escala mundial para hacer ingeniería inversa del cerebro: queremos desmontar la máquina para entenderla y poder volver a montarla.

## ¿A qué se dedican los grupos de investigación españoles que participan en el proyecto?

En España somos 50 grupos y estudiamos las columnas neuronales. Son como una especie de cilindros de un cuarto de milímetro de diámetro y una altura de entre 1,5 y 4,5 milímetros, que es el espesor de la corteza. Aunque no se

sabe del cierto, porque sólo contamos con estimaciones, creemos que en el cerebro humano puede llegar a haber 50 millones de columnas y, en cada una de ellas, unas 60.000 neuronas. Nadie ha conseguido reconstruir una columna y eso es lo que queremos hacer nosotros. Queremos saberlo todo sobre ellas, desde cuántas sinapsis se producen —las sinapsis son las conexiones que se establecen entre neurona y neurona—, el

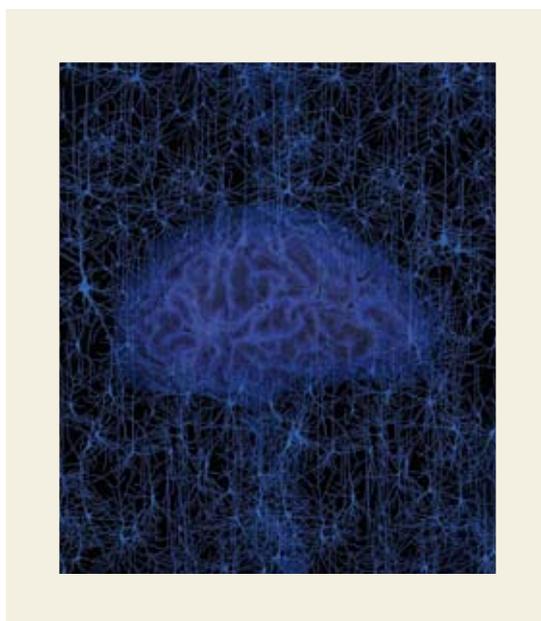


IMAGEN CREADA POR JAVIER DE FELIPE

Simulación realizada para estudiar la complejidad de los circuitos neuronales en el cerebro.

número de vasos sanguíneos que las riegan, qué tipo de células nerviosas tienen y cuántas hay...

## ¿Qué utilidad tiene saber cómo es una columna?

Si sabemos cómo funciona y hacemos un modelo informático de una de ellas, podemos modificar sus parámetros y ver cómo se

comporta ante los cambios que le produzcamos. Podemos disminuir, aumentar o bloquear las conexiones y ver cuál es la respuesta de la columna. Con esa información se podrá estudiar el funcionamiento de cualquier enfermedad que la afecte, como el Alzheimer, la epilepsia, la esquizofrenia, la demencia, o la depresión. Y podremos simular, por ejemplo, la acción de determinados fármacos en el cerebro, como los que usan para tratar el Alzheimer o la depresión.

## ¿Cuál es la principal diferencia entre Blue Brain y otros proyectos parecidos?

Los que estudiamos el cerebro somos una legión: estamos los neurocientíficos, los psiquiatras, los neurólogos, los psicólogos... miles de personas. Uno de los grandes problemas al que nos enfrentamos es que es difícil extrapolar la información de un laboratorio a otro; en los *papers* —los artículos que publican los equipos de investigación para dar a conocer los resultados obtenidos—, por ejemplo, no se suele especificar con qué especie de rata se ha hecho el estudio ni de qué edad eran los individuos. Tampoco se suele describir todo lo que el científico ve. Por lo tanto, cuando se estudia un trabajo científico es muy difícil que luego un laboratorio pueda aplicar lo que ha encontrado otro. De ahí que se repitan tantas investigaciones. Además, hay muchos descubrimientos que no están demasiado claros, que están basados en hipótesis. Y eso es un problema.

En el proyecto Blue Brain, por primera vez en la historia, todos los grupos que participamos, de todo el mundo, estudiamos lo mismo: una columna neuronal de una determinada rata macho, de una determinada edad. Y creo que en cuestión de cuatro o cinco años tendremos la estructura completa de la columna en la rata. De forma individual, un sólo grupo, para obtener toda esa información tardaría más de 300 años.

### **¿Crees que llegaremos a comprender el cerebro por completo algún día?**

No hay ningún otro órgano del cuerpo humano tan complejo; el hígado, los riñones, son mucho más sencillos; tienen tan sólo dos o tres tipos de células y nada más, sin prolongaciones, ni conexiones, ni nada. El cerebro es demasiado complejo, y algunos científicos creen que saberlo todo de él es imposible. A mí me gusta decir que, aunque apenas pesa un kilo y medio y cabe en una mano, es todo un universo. Pero ahora contamos con las herramientas necesarias. Es cierto que es muy difícil de conocer pero, sobre todo, yo creo que es por la falta de organización. A ver si con Blue Brain lo conseguimos.

### **¿Este “universo” de neuronas es infinito?**

Con cada avance, se descubren nuevas cosas sobre el cerebro, pero eso no quiere decir que sea infinito. Llegará un momento en que no habrá nada nuevo que estudiar, porque es un órgano complejo pero limitado. Ahora somos un ejército de personas trabajando. Lo único que tenemos que

aprender es a coordinarnos. Por ejemplo, desde que hemos empezado a participar en Blue Brain en España hemos avanzado de forma brutal. Hemos establecido puentes entre disciplinas; por ejemplo, con matemáticos, que nunca en su vida habían visto una neurona, hemos conseguido crear células nerviosas virtuales. Hemos desarrollado también un programa que sirve para marcar las sinapsis.

“

**TRABAJAR CON MATEMÁTICOS, CON INFORMÁTICOS, CON FÍSICOS... APORTA PUNTOS DE VISTA DISTINTOS, ENRIQUECE NUESTRO TRABAJO.**

Lo que antes tardábamos años en hacer, ahora con este programa lo tenemos en un sólo día. Trabajar con matemáticos, con informáticos, con físicos, aporta puntos de vista distintos, enriquece el trabajo y nos hace avanzar en las formas de visualización, que a su vez, permiten que hagamos análisis que quizás a los neurobiólogos no se nos hubieran ocurrido.

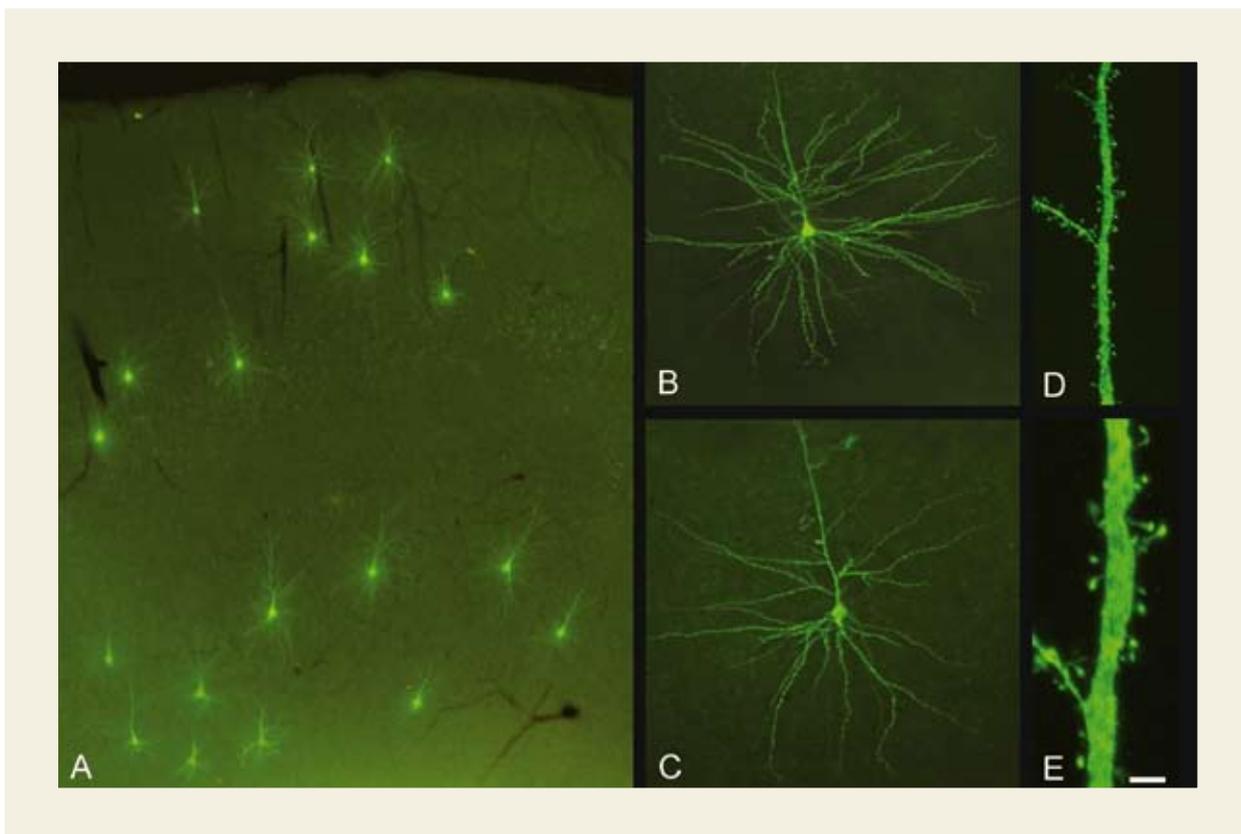
### **Llegar a una comprensión global del cerebro y, sobre todo de la corteza, ¿podría abrir la puerta a hallar soluciones para patologías como el Alzheimer?**

Por supuesto. La mayoría de las capacidades cognitivas, como el lenguaje, la memoria o el aprendizaje, tienen que ver con las espinas dendríticas, unas estructuras

que se encuentran en las células piramidales, que son las células nerviosas principales de la corteza cerebral. Las piramidales son las más numerosas y las espinas dendríticas son como las espinas de una rosa, una especie de pequeñas profusiones que tienen estas neuronas. Y es justo ahí donde se forman la mayor parte de las conexiones de la corteza.

**Es decir, que los procesos neuronales que nos permiten hablar una lengua, o pintar un cuadro tienen lugar en esas estructuras.**

Exacto. De ahí que tenga un enorme interés analizar cómo se forman, cómo se mantienen y cómo reaccionan ante los medicamentos. Porque en cualquier enfermedad que afecta a la corteza cerebral, las espinas actúan como dianas. Además, cada uno de nosotros tiene un número distinto, porque no nacemos con ellas, sino que se desarrollan. Cuanto más estimules el cerebro, más conexiones se desarrollan y, por tanto, más espinas dendríticas tendrás. Las personas que se dedican a actividades intelectuales, por ejemplo, suelen tener un mayor número.



JAVIER DE FELIPE

Imágenes tomadas (con microscopio confocal) de células piramidales en la corteza temporal humana. Estas células fueron inyectadas intracelularmente con Lucifer Yellow (un marcador fluorescente) en material fijado. El Lucifer Yellow difunde por el interior de la neurona mediante el paso de una corriente negativa continua, permitiendo visualizar la morfología completa de la célula, incluyendo las espinas dendríticas. A, células piramidales en las capas II, IIIa, IIIb, V y VI de la corteza. B, C: Ejemplos a mayor aumento de células piramidales en la capa IIIa (B) y IIIb (C). D, E, detalle de la misma dendrita apical a mediano (D) y gran (E) aumento para ilustrar la presencia de espinas dendríticas. Barra de calibración: 135  $\mu\text{m}$  en A; 55  $\mu\text{m}$  en B, C; 11  $\mu\text{m}$  en D; 3.5  $\mu\text{m}$  en E.

### ¿No tiene nada que ver nuestra genética?

Sí que tiene que ver. No naces con un número determinado de espinas pero sí con una predisposición genética a tener un máximo de ellas. Por ejemplo, yo puedo haber nacido para tener unas 25.000 espinas por célula piramidal, pero por mi actividad intelectual, sólo haber desarrollado 15.000. En cambio, otra persona puede que tenga un cerebro para

20.000 espinas como mucho pero desarrollado a tope, por lo que al final tiene más habilidades y capacidades que yo, que había heredado una mayor potencialidad. Seguro que hay muchas personas que podrían haber llegado a ser grandes artistas, escritores, matemáticos brillantes, músicos y que no lo son, porque no han desarrollado esas habilidades. Ser o no ser un genio depende de la educación, de los valores aprendidos.

**Y, sin embargo, a pesar de que una persona desarrolle las potencialidades de su cerebro al máximo, puede padecer Alzheimer, una degeneración cognitiva.**

En una persona intelectual, como, pongamos por caso, Pascual Maragall, el ex presidente de la Generalitat de Catalunya, si empieza a perder espinas dendríticas por el Alzheimer, como tiene muchas de reserva, porque ha desarrollado millones de conexiones, el avance de la enfermedad es más lento y se nota menos. En cambio, en otra persona que no haya estimulado tanto su cerebro, el proceso es más rápido. Las espinas que se pierden por el avance de la enfermedad, no se pueden recuperar. Cuando desaparecen, con ellas se borran memorias, recuerdos. ■