

Discurso de Inauguración del curso 2006

Perspectivas de la investigación del cerebro.

por el Ilmo. Sr.
Dr. D. Carlos Belmonte Martínez

EXCMO. E ILMO. SR. PRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA,
EXCMAS. E ILMAS. AUTORIDADES,
EXCMOS. E ILMOS. SRES. ACADÉMICOS,
SEÑORAS Y SEÑORES:

El cerebro, un gran desconocido

ESTE AÑO SE CUMPLE PRECISAMENTE UN SIGLO desde que el español Santiago Ramón y Cajal obtuviera el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por sus estudios sobre el cerebro. Seguramente, en aquel entonces estaba lejos de imaginar que el estudio de este órgano, al que dedicó su fructífera vida investigadora, iba a constituir todavía el principal reto científico con el que se enfrenta la Biología del siglo XXI.

Efectivamente, en los albores del segundo milenio, la Neurociencia es la punta de lanza de la Biología y la Biomedicina modernas. El cerebro es un órgano con más de cien mil millones de células, cada una de las cuales establece como media un millar de conexiones con sus vecinas, a través de múltiples prolongaciones que tienen un diámetro inferior a diez micras y que llegan a alcanzar longitudes de más de un metro. Las neuronas se comprimen e intercomunican en el interior de este órgano, que tiene un peso inferior a un kilo y medio, y sirve de asiento a las funciones más sofisticadas y características del mamífero superior al que llamamos 'homo sapiens'. Esa extraordinaria complejidad estructural y funcional del sistema nervioso explica las dificultades que ha entrañado su estudio y la relativa ignorancia en la que todavía nos movemos, sobre todo si se coteja nuestro conocimiento del cerebro con el de otros órganos o sistemas biológicos, comparativamente más simples.

Hace más de 2.000 años, Aristóteles situaba nuestros sentimientos en el corazón y atribuía bondad a quienes tenían un corazón grande y blando, mientras que un corazón pequeño y duro era, para el filósofo, atributo de los malvados. También se atribuía en la antigüedad nuestra estabilidad emocional al equilibrio de cuatro humores: sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra. De ahí que todavía conservemos el término humor para referirnos a nuestros estados de ánimo.

Estos y otros conceptos ancestrales persisten, todavía hoy, en nuestro lenguaje pero, lo que es aún más llamativo, es que las encuestas indican que un porcentaje sorprendentemente elevado de los ciudadanos del mundo occidental, sigue sin asociar el cerebro a enfermedades mentales del tipo de la esquizofrenia o la depresión, y considera que problemas socialmente relevantes como la drogadicción, los trastornos del aprendizaje o la violencia no tienen relación directa con el cerebro, ni que su posible solución pasará seguramente por una mejor comprensión de este órgano. Por eso resulta importante hacer llegar a la sociedad desde la Ciencia el mensaje que los llamados procesos mentales, no son sino el resultado final de la operación conjunta de los distintos elementos de esa compleja estructura que es el cerebro. Nuestra conducta, tanto en funciones aparentemente elementales como el parpadeo o la

retirada de la mano al quemarnos, o altamente sofisticadas, como la consciencia, el lenguaje o la emoción frente a una obra artística, se corresponde a la postre con la actividad coordinada y armónica de millones de neuronas individuales, interaccionando entre sí, en ese órgano excepcional llamado cerebro.

El espectacular avance conseguido en los últimos 50 años en el conocimiento científico del cerebro se ha debido en gran medida a la aproximación reduccionista adoptada por los neurocientíficos para la comprensión de lo que la filosofía y la psicología clásicas llamaban ‘funciones mentales’. Tal aproximación se basa en la hipótesis de que los principales sistemas funcionales del cerebro: sensorial, motor, motivacional, de la memoria y de la atención, surgen de las propiedades biológicas de las células nerviosas, de tal manera que como señala Eric Kandel, “la mente puede ser considerada como un conjunto de operaciones llevadas a cabo por el cerebro, un órgano procesador de información cuya potencia se deriva del enorme número, variedad e interacciones entre sus células nerviosas y de la complejidad de las interconexiones entre esas células”. Sin duda, el aspecto más controvertido de esta aproximación reduccionista al análisis de las funciones del cerebro, lo constituye “la consciencia” de nosotros mismos, concepto que abarca la subjetividad de nuestras experiencias individuales, su carácter unitario, que nos hace vivirlas como un todo armónico y su intencionalidad, es decir el sentido personal que les atribuimos. Algunos filósofos han considerado que la consciencia no es accesible al estudio con métodos experimentales convencionales, porque el cerebro es incapaz de entenderse a sí mismo. Otros, y con ellos la mayoría de los neurocientíficos actuales, piensan por el contrario que la ciencia puede lograr correlacionar las reglas que rigen los fenómenos de la consciencia con la actividad neuronal en el cerebro, puesto que en éste los niveles crecientes de complejidad organizativa van desarrollando propiedades emergentes, de las cuales dicha consciencia sería solo el último escalón.

La organización del cerebro: células nerviosas, circuitos y redes neuronales

La contribución intelectual más importante de Santiago Ramón y Cajal a la Ciencia, ha sido posiblemente el descubrimiento de que el cerebro se estructura a partir de unidades celulares separadas, las neuronas, que se conectan entre sí “por contigüidad y no por continuidad”, de una manera precisa y bien determinada, para permitir el paso de información de unas células a otras, dando lugar a circuitos nerviosos. La “teoría de la neurona”, que enfrentó a Cajal con Golgi y algunos de los más destacados científicos reticularistas de su época, tiene hoy carácter ya de doctrina y sigue plenamente vigente. Los circuitos neuronales poseen funciones y propiedades, más complejas y sofisticadas que la suma de las de sus elementos celulares individuales; en otras palabras, al organizarse, tales circuitos nerviosos adquieren propiedades emergentes, distintas y que permiten la aparición de nuevas funciones. Así se empezó ya a poner en evidencia en el cruce de los siglos XIX y XX por neurólogos y neurofisiólogos, británicos y alemanes como J.H. Jackson, K. Wernike o C. Sherrington, que comprobaron como zonas separadas y bien identificadas del sistema nervioso, que presentaban una organización estructural diferente, eran responsables de conductas específicas y se influían mutuamente a través de interconexiones claramente definidas.

El progreso de nuestros conocimientos sobre las propiedades y características del sistema nervioso ha venido marcado en gran medida por la disponibilidad de técnicas para su estudio, que se han ido haciendo progresivamente más sofisticadas. La tinción selectiva de las neuronas con el método de Golgi, magistralmente utilizada por Cajal para su observación microscópica, sirvió para identificar los distintos tipos morfológicos de neuronas presentes en el cerebro y proponer unos elementales esquemas funcionales de éste, basados en su organización anatómica. El advenimiento del microscopio electrónico supuso un importante paso en la comprensión de las relaciones más íntimas entre las células nerviosas. En años más recientes, han sido las técnicas de microscopía de fluorescencia las que han proporcionado un mayor avance en la caracterización morfofuncional de los diferentes tipos neuronales. El uso de anticuerpos para la identificación de moléculas específicas en las neuronas ha permitido delimitar la

especificidad molecular de los diferentes tipos neuronales y su conectividad. La biología y la genética molecular están permitiendo también conocer las claves moleculares que caracterizan al sistema nervioso y determinan su ordenado desarrollo. El screening genético ha ayudado igualmente a identificar la maquinaria bioquímica implicada en procesos como la transmisión sináptica o la señalización intracelular. Otras técnicas, como el desarrollo de marcadores intracelulares fluorescentes, que permiten monitorizar el movimiento intracelular de iones y moléculas pequeñas, o técnicas como la recuperación de fluorescencia tras el fotoblanqueo (FRAP en inglés) se están empleando para medir movimientos intracelulares de macromoléculas. Las técnicas de registro eléctrico de la actividad de canales iónicos aislados, registro intracelular de neuronas in vitro e in situ han permitido estudiar los mecanismos de funcionamiento individual de éstas y los de comunicación interneuronal. A nivel integrativo, nuevas técnicas de registro de neuronas en el animal intacto y de imagen cerebral en humanos están permitiendo visualizar la actividad de áreas cerebrales con un grado creciente de resolución espacial y temporal, mientras que la magnetoencefalografía o la magnetoestimulación consiguen, respectivamente, monitorizar o estimular a distancia zonas específicas del cerebro humano. Pero, posiblemente, sea la manipulación genética en animales de experimentación, conseguida gracias al progreso de la genética molecular, la herramienta más decisiva a disposición del científico actual, para desentrañar los mecanismos biológicos elementales en los que se fundamentan las funciones mentales.

La heterogeneidad de las células nerviosas. Neuronas y células de glía

Desde un punto de vista morfológico, las neuronas llaman la atención por su enorme variedad de formas y tamaños. No obstante, de manera general todas ellas están constituidas por un cuerpo celular, que actúa como centro metabólico de la neurona y dos tipos de prolongaciones: La, generalmente más larga y fina llamada axon y otras más cortas y ramificadas, a veces muy numerosas, llamadas dendritas. Esta distinción entre el axon y las demás prolongaciones neuronales, hecha inicialmente sobre bases estrictamente morfológicas, se ha completado recientemente con la comprobación de un gran número de diferencias en la estructura submicroscópica y molecular y en el comportamiento eléctrico entre dendritas y axon. Este último contiene proteínas específicas, distribuidas de modo característico a lo largo de su membrana y en él tiene lugar un activo tráfico de moléculas y pequeños orgánulos que viajan en ambas direcciones en su interior, con sistemas de transporte, bien rápido (hasta 100 cm/día) o bien lento (hasta 1 cm/día). La biología celular y molecular ha puesto en evidencia, también en los últimos años, que las diferencias de forma entre las neuronas, son debidas fundamentalmente a su contenido en microtúbulos y neurofilamentos, que tienen una distribución variable dentro de la célula y forman su citoesqueleto; Esas diferencias en forma y tamaño se extienden también a las proteínas que sintetizan, proceso que ocurre en el cuerpo celular y las dendritas, y que resulta muy variado debido a que en el conjunto del cerebro, se da una muy alta expresión de la información contenida en el genoma y particularmente, de aquella que nos distingue de otras especies evolutivamente cercanas. En las neuronas tiene lugar una gran actividad bioquímica, en parte similar a la de otras células del organismo, pero también específica, dirigida a la síntesis de proteínas propias, producción y degradación de neurotransmisores, transporte y reciclaje de vesículas, etc. En la última década, se han producido avances muy significativos en la comprensión de las bases genéticas y moleculares que sustentan las características específicas de las neuronas: generación de señales eléctricas, intercambio de información entre neuronas, o modulación a corto y largo plazo de su actividad como resultado de la repetición de ésta. También se ha puesto en evidencia la compartimentalización y la heterogeneidad de las funciones de las diferentes partes de una neurona, que ha pasado a ser entendida como un particular universo con funciones distribuidas. El mejor conocimiento del comportamiento individual de las neuronas, así como de las peculiaridades moleculares y funcionales de sus diferentes subtipos, es un paso necesario para comprender como éstas se organizan para formar circuitos con funciones diferentes, que a su vez interaccionan de modo singular, generando la compleja actividad integrada del cerebro en su conjunto.

Mucho más numerosas aun que las neuronas en el cerebro, son las células de glía, que literalmente envuelven a aquellas en todas sus partes. A diferencia de las neuronas, el papel de los diferentes tipos de células de glía (astrocitos, oligodendrocitos, células de Schwann y microglía) no es la transmisión de señales de una célula a otra, sino una gama de funciones distintas, que va desde el mencionado recubrimiento y aislamiento eléctrico de las neuronas, al soporte físico para el crecimiento de éstas, la captación de neurotransmisores y detritus celulares, el suministro de factores de crecimiento y desarrollo neuronal, la defensa frente a la infección o la acción de barrera frente a los elementos tóxicos de la sangre, por citar las más conocidas. De nuevo, la investigación reciente está pasando a dar una importancia creciente a estas células, consideradas hasta hace poco casi exclusivamente como elementos pasivos de sostén.

El impulso nervioso

La propuesta de que, lo que S. Ramón y Cajal llamaba especulativamente “onda nerviosa”, viajaba desde las dendritas al cuerpo neuronal y de éste al axon, es otra de las grandes aportaciones a la neurociencia del científico español, pues al definir una “polarización dinámica de la neurona”, permitió plantear hipótesis funcionales sobre el modelado de las conexiones entre los distintos centros nerviosos, aunque estuvieran entonces basadas en criterios estrictamente morfológicos. También Cajal fue el primero en establecer que las células se comunicaban entre sí a través de conexiones especializadas, las sinapsis. Hoy día sabemos que el número, actividad, plasticidad y modulación funcional de éstas, son la base de muchas de las más complejas funciones del cerebro.

Un paso importante en la comprensión de la función neuronal lo constituyó el registro eléctrico de la actividad neuronal aislada, iniciado por el Nobel británico Lord Adrian en el primer cuarto del siglo

XX. Este científico fue capaz, con instrumentos rudimentarios de medida de voltaje, de registrar las débiles señales eléctricas producidas por la actividad de los axones neuronales que forman los nervios periféricos. Ello hizo posible demostrar la existencia de señales eléctricas, conducidas a gran velocidad por axones individuales y establecer, de manera objetiva, que el sistema nervioso utiliza estos breves impulsos eléctricos (en el rango del milisegundo) para la transmisión de información a distancia. Se les llamó potenciales de acción o impulsos nerviosos. Tales potenciales de acción pueden producirse repetitivamente, hasta alcanzar en algunas células, frecuencias de 1000/s. La codificación de la frecuencia de disparo de potenciales de acción constituye el principal método de transmisión rápida de información en el sistema nervioso, de manera que una neurona puede comunicar a la siguiente las características del mensaje (duración, intensidad, etc.) codificándolo en una frecuencia de descarga de impulsos nerviosos. Así, pudo observarse como la deformación de la piel o la aplicación de luz a la retina del ojo, producía descargas de potenciales de acción en los axones de las neuronas que van desde estas estructuras hasta el sistema nervioso central, formando respectivamente los nervios cutáneos o el nervio óptico, y cuya frecuencia de disparo era proporcional a la intensidad del estímulo, de tal modo que a mayor presión sobre la piel o más luz dirigida al ojo, mayor frecuencia de impulsos nerviosos en el axon de la neurona registrada.

Canales iónicos y excitabilidad neuronal

Las células nerviosas poseen una membrana fosfolipídica, en la que se encuentran insertadas unas proteínas, llamadas canales iónicos, que se comportan como poros especializados de tamaño submicroscópico, a través de los cuales pueden pasar de un lado a otro de la membrana iones inorgánicos cargados eléctricamente como el sodio, el potasio, el cloro o el calcio. En condiciones de reposo, la distribución de los diferentes iones entre el interior de la célula y el líquido extracelular es asimétrica, lo que determina que exista una diferencia de carga neta a cada lado de la membrana, siendo el interior de la célula electronegativo en alrededor de 60-90 mV con relación al exterior. Esta diferencia de potencial eléctrico se mantiene gracias a un continuo bombeo de iones, que consume

energía celular. Un estímulo que actúe sobre la membrana neuronal (moléculas diversas, corrientes eléctricas, fuerzas mecánicas, cambios de temperatura) de manera directa o indirecta acaba conduciendo a la apertura selectiva de canales iónicos y a la brusca desaparición, durante milisegundos, de la diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la membrana. Tal cambio transitorio del potencial eléctrico es lo que llamábamos antes el impulso nervioso o potencial de acción. Su característica más llamativa es que, desde su punto de origen, se propaga a lo largo de las prolongaciones de la neurona, hasta llegar a sus terminaciones más lejanas.

Los estudios clásicos de los ingleses A. Hodgkin y A. Huxley en el axon gigante del calamar, laureados con el premio Nobel a mediados del siglo XX, establecieron que la entrada inicial del ión sodio y la salida inmediata a continuación del ión potasio, a través de hipotéticos canales muy selectivos para cada uno de ellos, eran responsables respectivamente de la despolarización y repolarización de la membrana celular durante el potencial de acción. La posibilidad de introducir en el interior de una neurona, un electrodo con su punta afilada hasta un diámetro menor de 1 micra y conectado a un amplificador de voltaje, inició el registro intracelular y permitió seguir con mucha mayor precisión, los cambios eléctricos que tienen lugar en el soma de las neuronas, realizando con ello su análisis pormenorizado. Este puso en evidencia que las respuestas eléctricas de las neuronas son muy variadas, tanto en lo que se refiere a los iones y canales implicados en su producción como a sus características (duración, curso temporal, etc.) y a los mecanismos que las desencadenan.

En los últimos años, el avance en el conocimiento de cómo son y funcionan los canales de sodio, potasio y calcio implicados en el potencial de acción, así como otros muchos tipos de canales iónicos identificados en las células nerviosas, ha sido explosivo. Los científicos alemanes E. Neher y B. Sakmann desarrollaron una técnica de registro de parches aislados de la membrana celular (patch-clamp) que permitió por vez primera registrar la actividad eléctrica de un solo canal, siguiendo directamente la apertura y cierre del mismo. La genética molecular ha logrado distinguir como entidades moleculares diferentes, una gran variedad de canales, diferenciándose familias y subfamilias, con propiedades funcionales características, en lo que se refiere a su resistencia, mecanismos de apertura, cierre, inactivación etc. Ello deja entrever una insospechada riqueza en las posibles maneras de que los distintos tipos de neuronas procesen los estímulos que reciben, bien del exterior o desde otras neuronas y organicen respuestas eléctricas a tales estímulos. Estas respuestas pueden ser variables en su umbral o en su patrón de descarga, de acuerdo con el número y tipo de canales iónicos que expresa la membrana. Hay que tener en cuenta, además, que la expresión e inserción de canales iónicos en la membrana de una neurona no son procesos homogéneos y estáticos, que tuvieron lugar al formarse la célula, sino que son diferentes en el soma, las dendritas, el axon o las terminaciones periféricas y que están sometidas a una renovación y variación continuas, lo que permite inferir que cada neurona dispone potencialmente de una gran plasticidad para modificar sus características funcionales.

Los avances en el conocimiento de las bases iónicas de la excitación de las neuronas, además de ofrecer una visión de éstas como estructuras heterogéneas, tanto entre sí como en las funciones de sus diferentes partes, han tenido importantes repercusiones terapéuticas. Un gran número de los fármacos empleados en sistema nervioso, desde los anestésicos locales hasta los antidepresivos, actúan interfiriendo selectivamente con algunos de los canales iónicos que existen en las poblaciones neuronales cuyo funcionamiento se desea modificar o modular. A medida que se profundiza en la estructura molecular de los diferentes canales iónicos con técnicas de biología molecular y cristalografía, y en el estudio de su interacción con otras proteínas de la membrana, se avanza un paso más en la búsqueda de fármacos específicos para la manipulación terapéutica del sistema nervioso.

Propagación de señales en las neuronas

Para la detección de los cambios que están ocurriendo de modo continuo en nuestro medio externo, así como en el interior de nuestro propio organismo (fuerzas mecánicas, energía radiante, substancias

químicas de todo tipo), el sistema nervioso dispone de células sensoriales, situadas en órganos sensoriales especializados así como de neuronas sensoriales primarias, que tienen su cuerpo celular en los ganglios sensoriales y mandan su axon a prácticamente todos los órganos y tejidos, formando parte de los nervios periféricos. Sus terminaciones nerviosas actúan como receptores sensoriales específicos, encargados de detectar los cambios físicos o químicos de su entorno y transformarlos en una descarga de potenciales de acción. A su vez, las neuronas responsables de mover los músculos del cuerpo, llamadas motoneuronas, que tienen su soma en la médula espinal o el tronco del encéfalo mandan sus axones fuera del sistema nervioso central, también través de los nervios periféricos, hasta su músculo de destino. Finalmente, los vasos sanguíneos y vísceras huecas que poseen musculatura en sus paredes, reciben, al igual que las glándulas, fibras nerviosas que se originan en los llamados ganglios autonómicos y que regulan respectivamente su motilidad y su función secretora. Aunque los axones de estas neuronas viajan fuera del sistema nervioso formando los nervios periféricos, los de la inmensa mayoría de las neuronas, al igual que sus dendritas permanecen por completo dentro del sistema nervioso central, estableciendo conexiones con otras neuronas, en unos casos cercanas y en otros situadas a distancias muy largas.

La velocidad a la que se conducen los impulsos nerviosos en uno y otro tipo de neuronas constituye un factor importante para la supervivencia, por cuanto condiciona la rapidez con la que se detectan los estímulos potencialmente peligrosos y se elaboran y transmiten las órdenes motoras para su evitación. La respuesta evolutiva a esta presión del medio ambiente, ha sido el aumento del diámetro de los axones de las neuronas implicadas en tales conductas y el desarrollo alrededor de los mismos de una vaina de mielina. Es ésta una sustancia de composición química compleja, producida por las células de glía y que actúa como un aislante eléctrico, interrumpido a tramos de 0.2-2 mm, entre los que salta el potencial de acción, haciendo que su velocidad de conducción aumente hasta 50 veces en relación con la de los axones carentes de mielina. La importancia de la mielina se pone dramáticamente en evidencia en las enfermedades en las que esta sustancia está dañada o modificada como la esclerosis múltiple o en el síndrome de Guillain-Barré. Conforme se van conociendo las proteínas básicas que componen la mielina y los genes que determinan su expresión, se vislumbra qué alteraciones conducen a la producción de una mielina anómala, qué genes, al mutar, dan lugar a la expresión aumentada o a la ausencia de una proteína básica de la mielina, o cómo la puesta en marcha, tras infecciones bacterianas o vírales, de una reacción inmunológica alterada, ataca a las glicoproteínas asociadas a la mielina, dañando ésta.

Neurotransmisores e intercambio de señales entre neuronas

Desde finales del siglo XIX existía evidencia morfológica en favor de que la comunicación entre neuronas se realizaba a través de contactos especializados entre las terminaciones axónicas de una neurona y el cuerpo o las dendritas de otra, a los que se llamó sinapsis. Sin embargo, la discusión sobre si tales contactos eran eléctricos, fluyendo entre ellos corriente de una célula a otra, o tenían lugar a través de la liberación de sustancias químicas, se mantuvo durante varias décadas. Otto Loewi fue el primero en demostrar en 1921, que las fibras nerviosas parasimpáticas del corazón, cuando se activaban, liberaban una sustancia química, la acetilcolina, que lentificaba su frecuencia de contracción. La hipótesis de que la despolarización de la terminación nerviosa presináptica liberaba un neurotransmisor químico, que difundía hasta la membrana contigua de la célula postsináptica, produciendo a su vez en ésta una despolarización y eventualmente un potencial de acción, fue elegantemente establecida años más tarde por el Nobel B. Katz y sus colaboradores, entre ellos el español J. del Castillo y el mexicano R. Miledi, en la unión neuromuscular entre axones motores y fibras musculares esqueléticas. Otros laureados con el premio Nobel, H. Dale y J. Eccles, probaron el carácter también químico de las conexiones entre las neuronas del sistema nervioso central. Paradójicamente, cuando el modelo de sinapsis química parecía generalmente aceptado sin discusión, se descubrió la existencia de sinapsis eléctricas entre algunos tipos de neuronas, que aunque no demasiado

significativas desde un punto de vista cuantitativo, juegan un importante papel funcional en muchos circuitos nerviosos, como es el caso de la retina del ojo.

En los más de 80 años transcurridos desde los trabajos pioneros de O. Loewi, el conocimiento acumulado sobre la sinapsis, en sus más variados aspectos, es abrumador. No es sorprendente que se haya dedicado tanta atención experimental a este problema, porque en gran medida, el funcionamiento cerebral se apoya en las características de las conexiones entre sus neuronas, que permiten un flujo altamente especializado de información y la farmacología del sistema nervioso se dirige, sobre todo, a controlar y modular los procesos en los que se fundamenta la transmisión sináptica. Los billones de sinapsis establecidas en el cerebro comparten muchas características comunes, pero también se dan entre ellas sutiles diferencias, que abren paso a una extraordinaria diversidad funcional.

Liberación de neurotransmisores en la sinapsis

La terminación nerviosa contiene pequeñas vesículas rellenas de neurotransmisor, denominadas vesículas sinápticas. En estado de inactividad, estas vesículas se encuentran ligadas por proteínas específicas al citoesqueleto del axon en un depósito de reserva. Desde allí, se mueven a una zona especializada de la membrana (la zona activa) donde se estiban, para fusionarse después, por medio también de proteínas especializadas. Se abren entonces al espacio extra-celular y vacían en éste su contenido, en un proceso llamado exocitosis, reconstituyéndose más adelante, con recaptación del neurotransmisor que se reincorpora otra vez al depósito inicial. En condiciones de reposo, el proceso de liberación de neurotransmisor, que depende del calcio presente en el interior de la terminación, ocurre espontáneamente y en pequeña medida. Cuando se produce la invasión de las terminaciones nerviosas por el potencial de acción, entra mucho más calcio en éstas, a través de los canales iónicos que dicho potencial abre y el proceso de vaciamiento de las vesículas sinápticas se sincroniza y acelera mucho, con lo que también lo hace la cantidad de neurotransmisor liberado, en un ciclo que dura solo milisegundos. Este proceso, resumido aquí de forma elemental, tiene en realidad una sorprendente complejidad y variedad, con la participación coordinada de proteínas específicas, que se están identificando día a día por los científicos, y que son las responsables de cada una de las etapas perfectamente sincronizadas que culminan con la recuperación funcional de la sinapsis para una nueva liberación de neurotransmisor, tras un impulso nervioso.

Cada vesícula en un tipo de sinapsis determinado, contiene un número parecido de moléculas del neurotransmisor (alrededor de 5.000 moléculas de acetilcolina en el caso de la sinapsis colinérgica entre las neuronas motoras y el músculo). El número de vesículas liberado por cada potencial de acción puede ser diferente, como lo es el neurotransmisor que contienen unas neuronas y otras. Esto ofrece no solo una amplia gama de posibilidades a la acción de una sinapsis sobre su célula diana, sino también la oportunidad de su manipulación farmacológica selectiva. El neurotransmisor, que se ha vaciado del interior de la vesícula en el espacio intersináptico, difunde por éste, hasta alcanzar la membrana de la célula con la que la terminación tiene establecida su unión sináptica.

La naturaleza ha utilizado como neurotransmisores a moléculas biológicas que están destinadas también a otros fines, aplicando el principio evolutivo, frecuentemente repetido en biología, de dar múltiples usos a elementos que son muy comunes en el organismo. Así, son neurotransmisores importantes los aminoácidos, con los que se construyen las proteínas de todos los seres vivos, algunas aminas derivadas de éstos y los péptidos, formados por cadenas de aminoácidos. Otro neurotransmisor relevante y de origen diferente, es la acetilcolina, que resulta sin embargo de la unión de dos compuestos químicos muy comunes en el metabolismo, el acetyl coenzima A y la colina. Finalmente, el ATP, moneda energética en el metabolismo, es asimismo un neurotransmisor en algunas sinapsis.

Los extraordinarios avances de la neuroquímica en la segunda mitad del siglo XX, han permitido la caracterización de multitud de moléculas neurotransmisoras, cuya estructura genérica ha servido para

definir grandes familias de neuronas en el sistema nervioso de los mamíferos. Así, se ha distinguido un grupo de neuronas llamadas catecolaminérgicas, que contienen derivados diversos del aminoácido tirosina, tales como la dopamina, la noradrenalina o la adrenalina. Juegan un papel significativo en el sistema nervioso central, en funciones como la regulación del movimiento, los estados de ánimo

1. o la atención y también en el sistema nervioso autónomo, controlando las respuestas viscerales en situaciones de emergencia. Las neuronas serotoninérgicas derivan del aminoácido triptofano y participan en funciones cerebrales tales como el sueño, la conducta emocional

2. o la regulación de los estados de ánimo. Las neuronas aminoacidérgicas constituyen una gran mayoría de las neuronas cerebrales y utilizan bien glutamato o glicina como neurotransmisores excitadores,

3. o bien ácido gamaaminobutírico, como transmisor inhibitor. Las neuronas colinérgicas usan la acetilcolina como transmisor excitatorio. Participan, junto con neuronas catecolaminérgicas y serotoninérgicas, en el control difuso de funciones cerebrales variadas y las que mandan sus axones a los músculos esqueléticos, en la ejecución del movimiento.

Hasta hace poco, ha sido creencia generalizada entre los neurocientíficos que cada neurona sintetiza y libera un tipo particular de neurotransmisor. Esta visión está siendo puesta en duda por el hallazgo, cada vez más frecuente, de neuropeptidos que coexisten en la misma neurona con los neurotransmisores más tradicionales, sugiriendo que ambos se liberan en la sinapsis, con efectos de curso temporal distinto sobre la célula postsináptica, siendo en general el de los neuropeptidos más lento y prolongado. El hallazgo reciente de que algunas moléculas gaseosas, como el óxido nítrico (NO), pueden actuar como neurotransmisores, hace pensar que en años venideros, el abanico de sustancias identificadas como transmisores o moduladores de la sinapsis, se habrá ampliado aún más, ofreciendo nuevas posibilidades a las acciones terapéuticas sobre el cerebro, a través de la manipulación farmacológica de sus conexiones sinápticas.

Receptores postsinápticos

Uno de los grandes hallazgos unificadores en la investigación de la neurobiología celular de la segunda mitad del siglo XX, ha sido el descubrimiento de que muchos de los receptores que se encuentran en la membrana de las células diana, y con los que interacciona químicamente el neurotransmisor, son también canales iónicos, que en lugar de abrirse por un cambio de voltaje como ocurre con los canales implicados en el potencial de acción, lo hacen por unión con el neurotransmisor, permaneciendo abiertos durante un breve periodo de tiempo (1-10 milisegundos). Durante este instante, dejan pasar iones, fundamentalmente sodio, que despolariza a la célula postsináptica. En otros casos, el efecto es inhibitor, a través de la activación de canales como los de cloro, que producen hiperpolarización de la neurona postsináptica. La biofísica, la biología molecular y más recientemente las técnicas cristalográficas han aportado en la última década una amplia información sobre la composición y organización estructural de las proteínas que forman estos canales, su origen genético, sus mecanismos de unión al neurotransmisor y los de subsiguiente apertura y cierre. De esa información, se deduce que existen grandes superfamilias de canales iónicos y de ellas dos de canales activados por ligandos neurotransmisores: Los receptores de glutamato y los de otros transmisores de molécula pequeña, como son los nicotínicos de acetilcolina, los de glicina, el del GABA, o el de la serotonina, por citar algunos de los más importantes en el sistema nervioso. La clonación de estos canales, al igual que la de los canales iónicos activados por voltaje, está permitiendo conocer con detalle las subunidades que constituyen esos poros funcionales, sus mecanismos de filtro, apertura y cierre y los de su eventual modulación. Todo ello abre posibilidades alentadoras a la regulación terapéutica de los efectos postsinápticos de los neurotransmisores.

La acción de las moléculas neurotransmisoras sobre los receptores sinápticos, persiste en tanto éstas se encuentren disponibles para su unión química con la proteína del canal-receptor. Este efecto es usualmente muy breve porque, en algunos casos, existen enzimas que destruyen rápidamente a la molécula del neurotransmisor. Más importante aun, como efecto finalizador de la acción del neurotransmisor, parece ser, sin embargo, su recaptación por la terminación que lo ha liberado, que de ese modo lo recupera en parte y finaliza el efecto sináptico. Este proceso tiene gran trascendencia, pues su bloqueo farmacológico, como el que realizan, por ejemplo, algunos fármacos antidepresivos, puede modificar profundamente la actividad sináptica y con ello el funcionamiento neuronal. Finalmente, hay que señalar que, con frecuencia, la terminación presináptica posee en su membrana moléculas receptoras para su propio neurotransmisor, con lo que éste puede ejercer una retroalimentación positiva o negativa sobre su liberación, contribuyendo a terminar o prolongar sus efectos.

En años recientes, se ha descubierto que los neurotransmisores que actúan sobre los canales iónicos activados por ligandos y que provocan despolarizaciones de la neurona que duran milisegundos, lo hacen también sobre otro tipo de moléculas receptoras presentes en la célula postsináptica, denominadas receptores metabotrópicos, que producen cambios eléctricos con duración mucho mayor, en el rango de los segundos e incluso los minutos. Los receptores metabotrópicos, son proteínas de la membrana que se encuentran acopladas a otras proteínas, llamadas proteínas G, las cuales inician en el interior de la célula una cadena de reacciones, conducente a la formación de “segundos mensajeros”. Estos regulan, a su vez, a ciertos canales iónicos, produciendo a través de ellos los cambios lentos de potencial antes mencionados. Modulan, además, a algunas proteínas reguladoras transcripcionales, lo que les permite modificar la expresión génica por la célula de nuevas proteínas, con lo que produce en ésta cambios a mucho más largo plazo. Los efectos sinápticos lentos, mediados por los receptores metabotrópicos en las neuronas cerebrales, tienen un efecto modulador de la actividad sináptica, posiblemente con gran trascendencia funcional para la regulación de la intensidad, forma y duración de una conducta determinada del animal, por ejemplo en relación con el aprendizaje y la memoria.

Prácticamente todas las funciones nerviosas dependen de un correcto funcionamiento de las sinapsis químicas en el cerebro. No es, por ello, de extrañar que una parte importante del esfuerzo investigador en la neurobiología moderna, se dirija a avanzar mas en la clarificación de los mecanismos sinápticos y de las bases genéticas de sus componentes y en la identificación de las diferentes moléculas que participan en la transmisión de señales. También se persigue con afán nuevos modos de regular la acción sináptica, mediante fármacos con especificidad suficiente para modular, en cada caso, la dinámica de las conexiones interneuronales, de las que depende la función cerebral que se pretende suplir o modificar, sin alterar en lo posible las restantes actividades del cerebro.

Las funciones cognitivas del cerebro

Cuando se compara con el de otras especies animales, el cerebro humano destaca por su complejidad anatómica. El extraordinario desarrollo de la corteza cerebral en el hombre ha ido en paralelo con la adquisición de capacidades excepcionales dentro del reino animal en la captación, elaboración almacenamiento y uso y de la información sensorial, lo que se conoce con el nombre genérico de procesos cognitivos. Sin embargo, la asociación de los procesos mentales más complejos con el cerebro no ha sido, como dije antes, históricamente obvia y encuentra todavía resistencias, más culturales que científicas, a ser aceptada de modo decidido.

La evidencia creciente de que las funciones cognitivas estaban vinculadas al cerebro, empujo a algunos científicos del siglo XIX a intentar correlacionar la sorprendente anatomía de su superficie con las características de la conducta humana. A principios de 1900, el alemán F. Gall desarrollo la teoría de la frenología, según la cual los aspectos mas característicos de la mente humana (generosidad, espiritualidad, amor paterno, etc...) se localizaban en áreas concretas de la corteza cerebral (a las que él consideraba “órganos independientes”), distinguiendo al menos 35 diferentes. Al hipertrofiarse algunas

de esas áreas, por su especial uso en determinadas personalidades, se producirían abombamientos en la pared ósea del cráneo, que podían palpase desde su superficie, permitiendo así el diagnóstico de las características psicológicas del sujeto.

Frente a esta concepción, exagerada y simplista, de la localización cerebral de las funciones mentales, surgió pronto la interpretación opuesta, basada inicialmente en una visión reticularista del cerebro y en experimentos de lesiones en animales o patologías en el hombre, que descalificaban a Gall. Tales posturas holísticas, defendían que el cerebro funciona como un todo, que desafía aproximaciones reduccionistas y que las diferentes funciones mentales serían, en realidad, facetas de una única operación mental.

Sin embargo, con el tiempo, empezaron a recogerse datos, tanto experimentales como clínicos, que apoyaban una relación entre áreas corticales y funciones cerebrales, abriendo camino a la tesis de que el cerebro no es sino un complejo órgano sometido a las leyes biológicas y que los procesos mentales, incluso los mas sofisticados, asociados al concepto abstracto de 'pensamiento', eran el resultado del funcionamiento cerebral, basado en leyes similares a las que rigen al resto del mundo físico.

Así, el francés F.F. Broca observó que las lesiones en áreas concretas de la corteza daban lugar a aparición de déficits neurológicos sofisticados, identificando, por vez primera, una de las áreas cerebrales responsables del lenguaje, la llamada, en su honor, área de Broca. La heterogeneidad de las distintas áreas de la corteza cerebral se confirmó, en términos morfológicos, con los estudios del alemán

K. Brodmann, que elaboró un mapa citoarquitectónico de la cortezacerebral humana, todavía vigente en gran medida, en el que se distinguían 52 áreas corticales, que servirían de sustrato a diferentes funciones cerebrales. Los experimentos de estimulación eléctrica de la corteza, en seres humanos despiertos que iban a ser operados de epilepsia, llevados a cabo hacia 1950 por el canadiense W. Penfield, confirmaron la relación entre las áreas 1, 2 y 3 de la corteza, descritas por Brodmann y la aparición de sensaciones táctiles, que se proyectaban en partes concretas y claramente ordenadas del lado contralateral del cuerpo.

Estos hallazgos experimentales ejemplifican los primeros y rudimentarios pasos en la búsqueda de una localización neural de los actos mentales en el cerebro, empleando una aproximación científica. A medida que la complejidad de esos actos mentales va siendo mayor, resulta menos obvia su representación interna en el cerebro, en términos de áreas implicadas y actividad en las mismas. Sin embargo, la Neurociencia de la última década del siglo XX, ha sido extraordinariamente fructífera en desentrañar las bases biológicas más elementales de muchos de los procesos mentales característicos del ser humano, como son la percepción, la acción, la emoción, la memoria o el lenguaje. Ello se ha logrado integrando la información obtenida con metodologías muy diversas, como el registro eléctrico y la estimulación de neuronas aisladas o en grupos pequeños, correlacionados con conductas específicas en animales y en el ser humano y los nuevos métodos de imagen cerebral (tomografía de emisión de positrones, resonancia magnética funcional, magnetoencefalografía, magnetoestimulación) que han permitido estudiar con una resolución espacial y temporal cada vez mas fina, la actividad de grupos neuronales asociada a percepciones y actos mentales complejos, en seres humanos conscientes, normales o con lesiones cerebrales. Finalmente, hay que destacar el uso de modelizaciones de redes neurales y de la información que manejan los circuitos cerebrales mediante computadoras, para conocer con mayor precisión y simular en el laboratorio, los sistemas de operación del cerebro. Gracias a estos procedimientos, ha empezado a ser posible la ubicación cerebral y el análisis experimental de procesos mentales complejos, como el recuerdo de una situación emocional o la planificación de acciones, que al no ser observables ni objetivables en términos de conducta motora, quedaban hasta ahora excluidos de una aproximación científica. Y ello es especialmente significativo para el estudio de la consciencia, que como dije antes, ha sido considerada hasta hace poco como una experiencia irreductiblemente subjetiva, fuera del alcance de la ciencia tal y como la entendemos hoy. Sin embargo, con los nuevos métodos de

análisis de la actividad cerebral integrada, es posible analizarla como una propiedad emergente, resultante de la operación computacional combinada de las áreas de asociación del cerebro, y ser así descompuesta en componentes separados, con un sustrato neurobiológico más accesible, lo que ayudará a entender como el cerebro construye tan compleja y aparentemente inextricable función.

Las percepciones

Los animales construimos una imagen del mundo exterior, condicionada por las formas de energía externa que nuestro sistema nervioso es capaz de detectar y procesar. La selección de dichas formas de energía viene dada, en gran medida, por las presiones ambientales a las que la especie se ha visto sometida, dando lugar al desarrollo de receptores sensoriales altamente especializados. El ser humano dispone de exteroceptores cutáneos, que le permiten detectar estímulos mecánicos, térmicos y químicos inocuos o lesivos en su entorno personal inmediato, el llamado 'espacio peripersonal', que se extiende hasta donde alcanza su mano. Posee también telerreceptores situados en órganos especializados, como el ojo, el oído o el olfato que le sirven para obtener información del 'espacio extratrapersonal', mucho más amplio a su alrededor. En términos de sus capacidades, los sistemas de detección de estímulos provenientes del mundo físico de que dispone el humano no son especialmente destacados, si se les compara con las capacidades que poseen, con sistemas análogos, otras especies más inferiores. Para ejemplificar las limitadas posibilidades de detección sensorial del hombre, basta recordar las más amplias capacidades olfatorias de muchos mamíferos o las de detección de ultrasonidos que poseen, por ejemplo los murciélagos o los perros.

Lo que distingue a los animales superiores y de una manera muy especial al hombre, de especies más primitivas, equipadas con iguales o mejores aparatos sensoriales, es la capacidad de análisis por el cerebro de la información proporcionada por tales receptores sensoriales, para construir una abstracción del mundo exterior, de acuerdo con las propias normas de su cerebro.

Las diferentes modalidades sensoriales (tacto, temperatura, dolor, sentido de posición y movimiento del cuerpo, visión, olfacción, audición, gusto) son procesadas por sistemas separados dentro del sistema nervioso. Lo que hacen los receptores sensoriales es proporcionar fragmentos de información sobre el mundo físico, en forma de descargas de impulsos nerviosos que codifican algunos de los parámetros del estímulo (fuerza ejercida por un objeto que se pone en contacto con la piel, frecuencia de repetición del estímulo, etc.). Esa información va avanzando y siendo procesada a distintos niveles del sistema nervioso, hasta alcanzar una zona específica de la corteza cerebral. Y ello es así, porque las células que van transmitiendo y seleccionando los parámetros más relevantes de la información, se encuentran conectadas entre sí de un modo preciso y definido. En la corteza cerebral, la información unimodal, de aspectos fragmentados del mundo exterior, se reconstruye, a través de conexiones entre esas áreas corticales específicas y otras áreas multimodales de asociación, que la recopilan e integran hasta producir una percepción unitaria, sin discontinuidades. Pero aunque el cerebro funciona en cierta medida como una sofisticada y altamente eficiente máquina, capaz de computar en paralelo una gran cantidad de información, sería erróneo inferir que es una estructura de conexiones rígidas y elementos estereotipados e inamovibles. La plasticidad para modificar su organización, de acuerdo con la actividad y el aprendizaje es muy acusada, no solo en los comienzos de la vida, sino a lo largo de toda ella.

Gracias, sin embargo, a que los mecanismos que emplea el cerebro para una percepción integrada del mundo exterior, son similares entre los individuos de la especie y entre especies vecinas, ha sido posible, en menos de medio siglo, conseguir un conocimiento razonablemente amplio de cómo tiene lugar este proceso. Ello se ha logrado, principalmente, mediante el registro de células individuales en el cerebro. Si se tiene en cuenta que éstas se cuentan por miles de millones y que un científico puede registrar en años como máximo unos miles, es obvio que el éxito de esta estrategia se explica, porque muchas de esas neuronas utilizan similares principios para el procesamiento de la información y las distintas modalidades sensoriales emplean igualmente mecanismos parecidos a la hora de contribuir a la

percepción del mundo exterior. El sistema visual ha servido de modelo particularmente útil para el estudio de los mecanismos neurales implicados en la percepción, pero también de las dificultades y limitaciones con las que se enfrenta la ciencia actual para entender como tiene lugar en el cerebro la integración de una información fragmentada, en un todo coherente y armónico, sin aparente solución de continuidad, como es siempre nuestra percepción del mundo visual. En el sistema visual se ejemplifica con gran claridad la organización jerárquica de los distintos procesos y estructuras que participan en la percepción. Tal organización conduce a que la información este representada de forma progresivamente mas compleja y abstracta en cada nivel, de modo que las propiedades de uno se construyen en gran medida por convergencia selectiva de la información que proviene del nivel anterior.

Tal principio de jerarquización, que empieza a regir ya en la retina, persiste en niveles superiores de las vías visuales, dentro del sistema nervioso central, hasta llegar a la corteza cerebral como demostró el brillante trabajo de D. Hubel y T. Wiesel hacia 1970, que les valió el premio Nobel, en el que registraron por vez primera la actividad eléctrica en neuronas de la corteza visual estriada de gatos y monos.

La distribución de la información visual en la corteza visual primaria, al igual que ocurre con la representación de otras modalidades de sensación como la táctil, sigue un orden definido, de modo que las zonas contiguas en la retina se proyectan también en áreas adyacentes de la corteza, pudiendo así construirse un mapa imaginario, que representa, en la superficie del cerebro, las proyecciones de la periferia. Otro atributo llamativo de la corteza cerebral es que se organiza en columnas, formadas por células conectadas verticalmente entre sí, a las que llega, segregada, la información de los niveles inferiores. Lorente de Nó, quizá el mas brillante de los discípulos de Cajal, sugirió ya en 1938 que esta estructura columnar podía corresponder con la de las unidades funcionales elementales de la corteza. Una década después, V. Mountcastle en la corteza somatosensorial y en la visual D. Hubel y T. Wiesel, confirmaron con experimentos de registro en neuronas aisladas, que todas las neuronas de una columna reciben la información del mismo campo receptor periférico y que de la interconexión entre columnas, surge la organización del siguiente nivel jerárquico de la corteza, en la que la información segregada que proviene de cada columna, se combina en otras neuronas para la obtención de representaciones mas complejas.

La información del área visual 1, la primera estación de relevo cortical, se proyecta a otras partes del cerebro y así resulta que tal zona solo es una parte de la gran extensión cortical (un 30% en el hombre) dedicada a la visión. Los experimentos pioneros de lesión localizada, en animales y los datos clínicos obtenidos en pacientes, indicaban que las destrucciones pequeñas en zonas bien diversas de la corteza, se acompañaban a veces de la pérdida de aspectos muy concretos de la capacidad visual, como la de reconocimiento de caras, de objetos complejos, etc., sin afectar a los demás, A partir de 1970, se inició una exploración sistemática de las áreas visuales extraestriadas con métodos electrofisiológicos y más recientemente, en el hombre, mediante el uso de las técnicas de magnetoestimulación y de imagen cerebral. Las neuronas de las áreas mediotemporales y de la corteza parietal posterior parecen procesar el movimiento visual, es decir la definición del “donde” se encuentra un objeto en el espacio mientras que las áreas temporales se especializan en la definición del “qué es” una imagen en el espacio. Al registrar estas neuronas, se observa cómo responden de manera selectiva a parámetros muy complejos de estímulo, tales como una mano o una cara, e incluso preferentemente, a una expresión facial determinada. Estas observaciones han dado apoyo experimental a la hipótesis de que en los niveles corticales más altos, existen células que contienen representaciones visuales muy completas, ofreciendo una base biológica a lo que J. Kornoski, en 1970, llamó “unidades gnosticas”, que se encargarían de contribuir de manera directa a las experiencias perceptuales complejas, como por ejemplo el reconocimiento de las caras y de sus expresiones. Esta interpretación esta también apoyada por la pérdida, en pacientes humanos con pequeñas lesiones en el lóbulo temporal inferior, de la capacidad de reconocer caras aunque puedan seguir identificando el significado de las expresiones de éstas. La

separación entre el “donde” y el “que es” en las áreas extraestriadas se continúa en niveles corticales más distales. Las áreas parietales posteriores y mediotemporales proyectan a un área del lóbulo frontal, que se sabe que es crítica para la memoria espacial visual, mientras que las temporales lo hacen a otra sub-área frontal implicada en la memoria del reconocimiento de objetos.

Pese al avance en la comprensión de cómo se va construyendo el mundo visual en los distintos niveles jerárquicos del sistema nervioso, subsiste la gran pregunta de como las distintas representaciones fragmentadas de los atributos visuales se ligan entre sí para dar una señal neural que se corresponda con los complejos parámetros visuales que percibimos. Se desconoce cuáles son esos mecanismos de ligazón y dado que no parece posible que resulten de una convergencia estática, es decir, que dispongamos de una célula para cada una de las posibles conjunciones de atributos visuales que se presentan en nuestro complejo y cambiante mundo visual, se ha sugerido que ello ocurra mediante asociaciones dinámicas de neuronas, que se sincronizarían en el tiempo, de un modo que permanece todavía como un misterio por descubrir.

En ese sentido, se ha sugerido que la información sensorial que llega al sistema nervioso, da lugar a patrones de actividad en distintas poblaciones de células del cerebro y al silencio de otras y que ese conjunto de actividad-silencios, es lo que el cerebro transforma en una imagen coherente de la realidad, que se emplea como una plataforma de planificación de nuestra conducta motora. Para lograr la unión de una representación inicialmente fragmentada, el colombiano R. Llinás propone añadir una dimensión temporal a las estructuras de la corteza y el tálamo en las que se fundamenta tal representación, que están segregadas espacialmente pero conectadas anatómicamente. Según él, el sistema sensorial específico proporcionaría el “contenido” de lo que es el mundo exterior, mientras que el llamado sistema inespecífico, que desde el tálamo activa de manera difusa y rítmica, a 40Hz, toda la corteza cerebral, serviría de vínculo temporal, proporcionando el “contexto”. De esa conjunción surgiría la experiencia cognitiva unificada.

Las emociones

Las experiencias sensoriales raramente son neutras. Están teñidas en mayor o menor grado de sentimientos de placer o displacer. La actividad cerebral de los humanos, que procesa de modo continuo tanto percepciones como experiencias memorizadas, se acompaña de estados de ánimo variados, tales como alegría, tristeza, depresión, ansiedad, miedo, a los que definimos de modo genérico como estados emocionales. En estos, hay en realidad dos componentes distintos, uno físico, caracterizado por las reacciones biológicas que acompañan a la emoción y otro constituido por la experiencia consciente del sentimiento que experimentamos. Así, el miedo, experiencia consciente, se acompaña también de reacciones fisiológicas bien definidas, tales como latido acelerado del corazón, palidez, sudoración, dilatación de las pupilas, etc.

Como en otras áreas de estudio del cerebro, en el siglo XX se ha avanzado señaladamente en la clarificación de los mecanismos cerebrales que ponen en marcha y coordinan las reacciones físicas del organismo, características de los estados emocionales. También se ha progresado en la identificación de los circuitos cerebrales que determinan el componente consciente de la emoción. Carecemos todavía de una visión integrada de como el cerebro tiñe de emociones prácticamente cualquier aspecto de la conducta humana, pero estamos más cerca de entender cómo se produce la representación cerebral de las emociones.

Un estímulo periférico causante de una reacción emotiva, por ejemplo un estímulo lesivo o potencialmente lesivo, provoca también una respuesta refleja no consciente (taquicardia, subida de presión arterial, etc.). En la teoría de la emoción propuesta a finales del siglo XIX por el psicólogo W. James, esta activación neural en niveles bajos del sistema nervioso central, que provoca tal respuesta visceral, sería la que dispararía los mecanismos corticales, implicados en la aparición del sentimiento

consciente de miedo y dolor que acompaña a esa situación. En otras palabras, la experiencia consciente de la emoción surgiría después y como consecuencia de cambios en el estado físico de nuestro cuerpo.

W.B. Canon y P. Bard, algunas décadas después, realizaron estudios experimentales en animales, en los que consiguieron identificar las estructuras subcorticales implicadas en el correlato orgánico de las emociones. Basándose en los datos obtenidos, propusieron una interpretación opuesta a la anterior, según la cual es la información cortical consciente la que activa una “reacción de emergencia” estereotipada, que se dirige a la lucha o la huida y que resulta de la excitación, desde la corteza, de estructuras cerebrales más inferiores como la amígdala, el hipotálamo y las neuronas periféricas del sistema nervioso autónomo, cuya organización jerárquica permitiría producir una respuesta integrada del organismo, tanto motora como vegetativa.

Desde entonces a hoy, se ha avanzado de modo decisivo en la caracterización de las vías nerviosas que sustentan tanto los elementos periféricos de la expresión emocional como los centrales, encargados de la evaluación consciente de ésta. El hipotálamo es la estructura que coordina el conjunto de la respuesta emocional inconsciente. Controla por un lado al sistema nervioso autónomo, responsable de los cambios de frecuencia cardíaca y respiratoria, modificaciones del flujo sanguíneo en los distintos órganos, erección del pelo, dilatación pupilar, respuestas hormonales y secretoras, cambios en la motilidad gastrointestinal, etc. Pero integra también acciones motoras adecuadas a las características del estímulo, elaborando en conjunto una respuesta coherente y proporcionada, adecuada a la naturaleza del estímulo que determinó su activación. En el cerebro existen además amplias áreas del neocórtex que forman parte de lo que se llamó originalmente el sistema límbico (corteza prefrontal, cíngula y parahipocámpica) y que parecen ser las estructuras implicadas en la génesis del componente consciente de la emoción, muy especialmente de la de miedo.

Intercalada entre las áreas corticales responsables de la parte consciente del estado emocional y el hipotálamo, donde se coordinan los elementos somáticos y vegetativos del mismo, se ha identificado una estructura, la amígdala cerebral, en la que se integran ambos componentes de la emoción. Su estimulación eléctrica en el hombre produce sentimientos de aprensión y miedo, mientras que los pacientes que tienen lesiones localizadas en la amígdala, son incapaces de interpretar las claves sensoriales que evocan sensaciones de temor, como por ejemplo los rasgos de una cara amenazadora bien sea vista o imaginada. Los abundantes estudios experimentales en modelos animales con respuestas de miedo bien caracterizadas, han permitido definir las bases neuronales y la circuitería implicada en los diferentes componentes de la respuesta emocional dentro de la amígdala y las conexiones de esta con otras áreas cerebrales. Las modernas técnicas de imagen cerebral, como la tomografía de emisión de positrones y la resonancia magnética funcional, han confirmado en el humano que la amígdala se activa cuando se muestra al sujeto imágenes con alto contenido emocional. Todo ello sugiere que en ella se coordina el componente emocional de la información sensorial, tanto innato como adquirido. La llegada a la amígdala de información sensorial desde el tálamo y la corteza sensorial primaria, activa por un lado la respuesta adaptativa más primitiva, de carácter rápido, necesaria en situaciones de emergencia, mediada a través del hipotálamo. La amígdala almacena además, con mecanismos de memoria implícita, la información sobre los estímulos emotivos, haciendo que cuando éstos se empiezan a producir, se evoque el componente inconsciente, motor y vegetativo, de los estados emocionales. Además, las proyecciones de la amígdala a la corteza cíngula y a la corteza prefrontal, sirven para añadir un sentimiento consciente de miedo y amenaza a la experiencia sensorial. Estas interacciones entre amígdala y las estructuras neocorticales mencionadas permiten, adicionalmente, combinar la emoción con el aprendizaje y la experiencia. Así, las proyecciones desde corteza a la amígdala determinan que no solo los estímulos externos, sino el recuerdo de situaciones previas o la sola imaginación de posibles situaciones no vividas, evoquen emociones. Alternativamente, tales proyecciones corticales pueden modular o suprimir, a través de la amígdala, el componente vegetativo y motor inconsciente de la respuesta emocional.

La importancia de las interacciones entre áreas de asociación en la corteza frontal y amígdala, en la determinación del tinte emocional de las percepciones se pone claramente de manifiesto en pacientes con lesiones de estas estructuras. En ambos casos se constata una clara disociación entre la respuesta vegetativa a los estímulos emotivos y la evaluación cognitiva de los mismos. Los pacientes que han sufrido una lesión de la amígdala, siguen respondiendo con cambios vegetativos (taquicardia, sudoración, palidez, etc.) a los estímulos amenazantes, pero no aprenden a asociar conscientemente tal estímulo con las consecuencias negativas que conlleva. Cuando se trata de pacientes con una lesión frontal, éstos tienen respuestas vegetativas normales a estímulos amenazantes del tipo de un sonido o una luz intensos, que desde niveles inferiores se integran reflejamente a nivel de la amígdala, pero no dan tales respuestas vegetativas cuando se les proyectan imágenes atemorizantes, intercaladas entre otras neutras o placenteras.

Por tanto, los estímulos amenazantes o placenteros tienen un efecto doble. En primer lugar ponen en marcha reacciones vegetativas y endocrinas que se integran en estructuras subcorticales como el hipotálamo y que preparan al organismo para conductas adaptativas como la lucha, la huida o el sexo, que no requieren un control consciente y que en muchos casos son innatas. A continuación, el procesamiento cortical de los estímulos con significación emotiva, da lugar a la experiencia emocional consciente y a la modulación de las manifestaciones vegetativas de la emoción, un proceso que con la experiencia va adquiriendo una importancia creciente.

Las emociones y sentimientos están íntimamente ligados a lo que se llama estados motivacionales, es decir, estados que reflejan, no lo que el individuo conoce sino lo que desea o necesita. En los estados motivacionales, el cerebro responde a estímulos más internos que externos, iniciando, manteniendo y dirigiendo conductas, cuya meta es la satisfacción de una necesidad fisiológica, como el hambre, la sed, el sexo o el mantenimiento de la temperatura. El estado de pulsión que generan estas necesidades, da lugar a una conducta coherente y organizada, dirigida a cubrirla y genera además un estado de alerta generalizado en el sistema nervioso. La consecución de la meta reduce temporalmente ese estado de pulsión, que empujaba a la búsqueda de su satisfacción.

El hipotálamo es, en el cerebro, el centro principal donde se localizan las células encargadas de detectar algunas de las variables que definen ciertas conductas motivacionales. Posee, por ejemplo, células que miden los niveles de glucosa y de hormonas gastrointestinales, que sirven como señales a corto plazo para iniciar respuestas conductuales dirigidas al inicio o interrupción de la ingesta de alimento. Otras sustancias, como el péptido leptina, liberado por las células adiposas periféricas, actúan como señal que informa al hipotálamo de la abundancia de grasa evocando una inhibición del apetito y un incremento del metabolismo basal, como respuestas regulado-ras del peso corporal a más largo plazo. De modo análogo, en el hipotálamo se sitúan las neuronas termorreceptoras y osmorreceptoras, que miden el grado de hidratación de nuestros tejidos y regulan la ingestión de agua. Es también el hipotálamo el que parece iniciar las conductas motoras dirigidas a la satisfacción de la necesidad. Cuando ésta se completa, se genera un estado placentero, cuyas bases neurobiológicas solo se entienden en parte.

Efectivamente, desde el advenimiento de las técnicas de estimulación intracerebral, se han buscado áreas en el cerebro cuya activación explicara los mecanismos de recompensa que acompañan la satisfacción de determinadas conductas motivacionales. Las neuronas localizadas en un área cerebral, llamada tegmental anterior, que contienen el neurotransmisor dopamina y se proyectan a la corteza límbica, parecen estar implicadas, en animales de experimentación, en los mecanismos de refuerzo y recompensa, que podrían ser equivalentes a los que generan sentimientos de satisfacción y placer en el hombre. Cuando se permite a ratas en el laboratorio, autoestimularse eléctricamente en puntos distintos de esta vía, los animales lo hacen de modo continuo, prefiriéndolo al sexo o la comida, hasta quedar exhaustas. Ello no asegura, sin embargo, que estos animales experimenten placer, si bien estos

y otros muchos experimentos en la misma dirección parecen indicar que la vía dopaminérgica límbica participa en los mecanismos de recompensa de las conductas motivacionales. Es precisamente en esta vía, donde aparentemente actúan muchas de las drogas de abuso, como la cocaína, las anfetaminas, los opiáceos o la nicotina que, o bien aumentan la liberación de dopamina por las neuronas del área tegmental anterior, o reducen acciones inhibitorias de otras neuronas sobre ellas.

Memoria y aprendizaje

Nuestra conducta se determina en el tiempo por la interacción de tres factores: Los genes, que pre-establecen determinadas capacidades de acción frente a algunos estímulos; el aprendizaje, proceso por el cual adquirimos información respecto al mundo exterior y la memoria que es el mecanismo por el cual esa información es codificada y guardada, para su reutilización cuando es necesaria.

La evidencia obtenida por la psicología experimental y por la neurología, a través de pacientes con lesiones en corteza cerebral, ha permitido establecer que la memoria no es una función cerebral unitaria, como tendemos a pensar culturalmente. En base a las características y el contenido de la información almacenada, se distinguen varios tipos de memoria. Una a corto plazo, que permite almacenar la información solo durante segundos o minutos y la memoria a largo plazo, extendida a periodos muchos tan prolongados, incluso el de la vida completa del individuo. Dentro de esta memoria a largo plazo, se ha identificado una memoria denominada implícita (o no declarativa), que es la que nos capacita para llevar a cabo tareas secuenciales, recordando lo que hay que hacer de manera inconsciente. La memoria implícita es la que participa en el entrenamiento para acciones habitualmente repetidas y forma parte intrínseca del aprendizaje automático de esa clase de tareas. Por ejemplo, construir un rompecabezas. El otro gran tipo de memoria a largo plazo es la memoria explícita o declarativa, mucho más flexible que la anterior y que nos permite recordar hechos, personas, lugares y cosas, así como su significado, poniéndose en marcha por un acto mental deliberado y consciente. A su vez, la memoria explícita tiene dos componentes, lo que se llama memoria episódica, con la que recordamos los acontecimientos, las personas y las experiencias personales y la memoria semántica que capacita para el recuerdo de objetos y hechos y el de las palabras y su significado.

E. Kandel, ha sido el científico que más decisivamente ha contribuido en el último cuarto del siglo XX a clarificar los mecanismos que, a nivel celular, explican como puede almacenarse, de modo transitorio y permanente, la información en una neurona aislada y en un circuito neuronal, como base de lo que llamábamos memoria a corto plazo y memoria implícita. Para ello utilizo un modelo experimental elemental, el molusco marino *Aplysia Californica*, que posee un sistema nervioso con solo 20.000 neuronas, fáciles de registrar intracelularmente y al que puede “enseñarse” a retirar o no retirar el sifón con el que expulsa agua y residuos alimenticios, aplicándole estímulos aversivos o táctiles a dicho sifón o a la cola. A nivel celular, las neuronas sensoriales que detectan el estímulo cutáneo, establecen contacto sináptico directo con neuronas motoras que retiran el sifón. Cuando el animal “aprende a no hacer caso” del estímulo inocuo, es decir, se habitúa, lo que está ocurriendo en realidad es que se reduce la cantidad de neurotransmisor que libera la sinapsis entre la neurona táctil y la motora con el estímulo repetido, decreciendo la descarga de la neurona motora a la que excita y con ello la contracción del músculo del sifón que ésta mueve. El fenómeno dura varios minutos. Se ha producido así un cambio plástico funcional de la sinapsis y con ello una memorización a corto plazo. Si el proceso de estimulación se repite al animal en varias sesiones separadas, se instaura una habituación que llega a durar tres semanas. En este caso, puede observarse que han ocurrido cambios estructurales en las neuronas, de tal manera que el número de sinapsis sensoriales en la neurona motora se ha reducido al 30% del control.

En la *Aplysia* puede también obtenerse respuestas condicionadas clásicas, cuyos mecanismos celulares han sido estudiados con gran detalle. El esquema que emerge de estos estudios es que, al coincidir en el tiempo la activación de los contactos sinápticos entre las neuronas que responden a los estímulos condicionado e incondicionado, se produce aumento de calcio intracelular y formación del

segundo mensajero cAMP, del que depende la activación de proteinquinasa A, que junto a la proteinquinasa C hace más eficaz la sinapsis entre la neurona sensorial y la motora, con lo que ésta dispara más impulsos nerviosos. Por otro lado, la descarga repetida de la neurona motora, libera un mensajero que actúa retrógradamente sobre las sinapsis que recibe de la neurona sensorial, haciendo que éstas liberen aún más neurotransmisor. De esta manera, se consigue una potenciación a corto plazo de las sinapsis, que constituye la base de la memoria de corta duración.

Al igual que con la habituación, la repetición en la *Aplysia* de las sesiones de condicionamiento clásico determina que se produzcan cambios sinápticos a largo plazo. La consolidación de los cambios funcionales en estructurales, representa el mecanismo básico de transferencia de la memoria de corto plazo a la de largo plazo y se corresponde a nivel celular con expresión de genes, nueva síntesis de proteínas y aumento (o reducción) del número de sinapsis que establece la célula.

Es evidente que la memoria implícita que encontramos en los mamíferos superiores, constituye un proceso considerablemente más complejo que su equivalente en un molusco. No obstante, es altamente probable que las analogías entre sus componentes esenciales, se extiendan también a los mecanismos celulares. En tal sentido hay que señalar que, en el último lustro, se ha producido un avance espectacular en la identificación de los de los mecanismos genéticos, moleculares y celulares que determinan la formación de nuevas sinapsis y el reforzamiento, consolidación y modulación éstas, basado en el trabajo en especies simples como el molusco *Aplysia*, la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* y el gusano *Caenorhabditis elegans*, que se están ampliando con experimentos llevados a cabo con animales situados en niveles más altos de la escala evolutiva, como el ratón, en los que se producen cambios genéticos controlados y altamente específicos.

En cuanto a la localización cerebral de los mecanismos que sustentan la memoria implícita en el hombre y que incorporan circuitos sensoriales, motores y emocionales, puede afirmarse que se ubican en zonas cerebrales muy diferentes dependiendo del tipo de respuesta condicionada a que nos refiramos.

En el caso de la memoria declarativa, la relación entre las lesiones del cerebro y la pérdida de memoria o amnesia, ha servido no sólo de fructífera fuente de inspiración para argumentos novelescos y cinematográficos, sino también como primer paso para el estudio de los mecanismos neurales, en los que se basa la extraordinaria capacidad que poseen los seres humanos para reconocer lugares, personas, cosas, palabras o situaciones, colocando además todo ello en un contexto coherente.

En Canadá, a finales de 1960, B. Milner, que conocía la observación de su colega el neurocirujano W. Penfield, de que el estímulo de puntos concretos de la corteza cerebral temporal en sujetos despiertos, podía evocar experiencias pasadas coherentes, estudió a un paciente de éste (llamado H.M.), que había sido sometido, por su epilepsia, a una resección de la parte interna de ambos lóbulos temporales y que mostró después un complejo cuadro de amnesia. Milner pudo observar que en H.M. persistían la memoria implícita, la memoria a corto plazo y la de largo plazo referida a hechos y recuerdos anteriores a su operación, pero era incapaz de transferir a la de largo plazo, para recordarla horas o días más tarde, la información que adquiría ahora con la memoria a corto plazo. Así, la investigadora, que exploraba mensualmente a este paciente, era recibida cada vez como una persona a la que acababa de conocer.

Sin embargo, H.M., como todos los pacientes con lesión temporal interna, conservaba la capacidad de aprendizaje reflejo. También mantenía la posibilidad de aprender acciones motoras ligadas a información sensorial, que no son conscientes, como resolver un rompecabezas, cosa que, como cualquier sujeto normal, iba mejorando a medida que lo repetía, si bien no recordaba haberlo practicado nunca antes. Los experimentos en primates, analizando el efecto sobre tareas específicas de lesiones muy circunscritas de la corteza temporal medial, han precisado mucho más estos déficits. El conocimiento que almacenamos como memoria declarativa, se adquiere mediante procesamiento de la información en

las distintas áreas de asociación de la corteza (prefrontal, límbica, parieto-occipital temporal), que sintetizan la información de piel, músculos y articulaciones, visual y auditiva. Desde ahí, la información va a distintas zonas de la corteza temporal (cortezas parahipocampal, perirrinal, entorrinal), que rodean al hipocampo, desde donde la información puede volver a la corteza entorrinal. Cada una de estas estructuras juega un papel en la memoria explícita y así, el hipocampo es muy importante para la adquisición de memoria espacial y en menor grado que otras áreas, para el reconocimiento de objetos, mientras que la corteza entorrinal, que actúa de vía de entrada y de salida para el resto de las áreas cerebrales, participa en todo el proceso de adquisición de memoria declarativa y sus lesiones afectan profundamente a ésta. Se ha sugerido, sin embargo, que el hipocampo y las áreas a su alrededor participan, fundamentalmente, facilitando un almacenamiento mas permanente y final de la información (mas allá de semanas o meses), en las cortezas de asociación del neocortex implicadas en la percepción (visual, auditiva, etc.), a las que van transfiriendo lentamente la información, separando en áreas de asociación distintas, la memoria episódica (la de los acontecimientos) de la semántica (la de hechos aprendidos).

Nos encontramos todavía lejos de conocer, de modo coherente, como se organizan los procesos de la memoria explícita. No obstante, la neurobiología celular, aplicada al estudio de las neuronas que forman las estructuras implicadas en la memoria, está proporcionando información muy relevante sobre los mecanismos neuronales que la sustentan en los animales superiores, y que presentan analogía con los empleados para la potenciación de los circuitos neuronales de la memoria implícita. Parece aceptado ya que, en el nivel celular, el reforzamiento y consolidación de determinados contactos sinápticos se basa en una plasticidad específica, restringida a aquellas sinapsis que están activas y que se facilitan, es decir, responden mas cuando son excitadas repetitivamente, lo que se llama potenciación a largo plazo. Esta facilitación sostenida, es aparentemente debida a la activación, en la célula hipocámpica, de receptores de glutamato (el receptor NMDA), con la consecutiva entrada de calcio y la activación de quinasas. Ello trae, como consecuencia final, la puesta en marcha de una cascada de genes, que conduce a síntesis de proteínas y formación de nuevas sinapsis. Cabe esperar que, en los próximos años, la investigación neurocientífica, proporcione información que permita conectar los procesos que ocurren a nivel celular, con la compleja interacción entre los diversos grupos neuronales que, en áreas diferentes de la corteza, proporcionan la capacidad de recordar experiencias y reconocer los objetos y condiciones del mundo que nos rodea.

Las enfermedades neurológicas y mentales, expresión de la disfunción cerebral

Las enfermedades que afectan al sistema nervioso adquieren una importancia singular, porque atañen a aquello que caracteriza de modo más específico a los seres humanos: el comportamiento cognitivo, motivacional, la memoria, la conducta emocional, etc. Como corresponde a un órgano tan complejo, existen múltiples patologías, tanto del sistema nervioso central como del periférico, con causas igualmente diversas, que van desde mutaciones genéticas bien definidas a alteraciones del flujo sanguíneo cerebral, respuestas inmunitarias anómalas, infecciones, acción lesiva de factores ambientales, etc.

De entre las patologías cerebrales, algunas destacan por su frecuencia y devastadora repercusión social. Entre ellas cabe señalar las alteraciones que afectan a la volición y el pensamiento, como la esquizofrenia o las que causan modificaciones del estado de ánimo, entre las que sobresalen la depresión y la ansiedad. En tiempos recientes y como consecuencia de la prolongación de la edad media de vida en la población de los países desarrollados, están adquiriendo importancia creciente algunas enfermedades neurodegenerativas, como la de Alzheimer o la de Parkinson, cuya manifestación está ligada al envejecimiento cerebral.

Un reciente estudio, muy completo y detallado, del European Brain Council ha puesto en evidencia, de modo objetivo, el costo económico y social que suponen las enfermedades del cerebro en 28 países de

Europa. En el se llega a la conclusión de que las enfermedades del cerebro (psiquiátricas, neurológicas, neuroquirúrgicas) representan el 35% de la carga del total de las enfermedades que padecen los europeos. De los 466 millones de éstos, 127 viven con al menos una enfermedad cerebral, lo que representa un costo económico estimado en 38,6 billones de _ en 2004. Solo los gastos médicos suponen 13,5 billones _, incluyendo hospitalización (7,8 billones), atención externa (4,5 billones) y fármacos (1,3 billones). Los costes indirectos resultantes de la pérdida de días de trabajo y de productividad como consecuencia de la incapacidad permanente derivada de la enfermedad cerebral o de la muerte por ésta, se han estimado en 17,9 billones, siendo las enfermedades mentales las más prevalentes. Los costos directos no médicos (servicios sociales, cuidado informal y otros) suben hasta otros 7,2 billones.

De la carga económica de las patologías nerviosas, las enfermedades mentales (excluyendo la demencia) suponen un 62% del total y las neurológicas (excluyendo también la demencia) el 22%. Estas estimaciones son conservadoras, ya que no incluyen costes de cuidados intangibles, como los que reciben pacientes demencia o la esclerosis múltiple que supondrían incrementos del 25% y el 50% respectivamente de sus costos objetivables.

Consecuencias sociales y éticas del estudio del cerebro

La consecuencia más prometedora, a corto plazo, del progreso en la investigación del cerebro, es la posibilidad de que algunas enfermedades, que parecían inaccesibles a la comprensión científica, empiecen a ser entendidas en sus bases moleculares y celulares, abriendo una esperanza a su tratamiento más eficaz, en un futuro ya no tan lejano.

Pero un mejor conocimiento del cerebro tiene además repercusiones directas en otros ámbitos de la conducta humana, lo que ha dado lugar a que surjan nuevas disciplinas en el campo de las humanidades, que tratan de analizar las posibilidades y consecuencias sociales de los avances en las neurociencias. El término Neuroética fue acuñado por W. Safire para definir “el campo de la filosofía que discute lo correcto y lo erróneo del tratamiento o la mejora del cerebro humano”. Recientemente, M. S. Gazzaniga, un prestigioso neurocientífico, conocido por sus aportaciones a las neurociencia cognitiva, ha repasado los aspectos más polémicos de la conducta humana individual y social en los que pueden incidir el estudio y las crecientes posibilidades de manipulación del cerebro. Y analiza, desde el ángulo de la neurociencia, cuándo el cerebro embrionario puede considerarse funcional y cuándo deja de serlo el de un anciano que pierde progresivamente capacidades mentales, como la memoria y la consciencia, en tanto que esta información puede afectar decisiones vinculadas al aborto, el soporte vital o la eutanasia. Otro tema neurocientífico de trascendencia social es el de las posibilidades, cada vez más reales, que ofrece la ciencia, de programar genéticamente algunos caracteres intelectuales de los hijos futuros, de organizar el aprendizaje de acuerdo con las características biológicas del cerebro o de modular aquel mediante el uso de fármacos. Finalmente, la definición con criterios científicos del grado de independencia real que posee el cerebro, para evitar o fomentar determinadas conductas antisociales o las posibilidades de invasión del cerebro con exploraciones objetivas que reflejen el pensamiento íntimo del sujeto, resulta importante ya que afecta campos tan variados como la justicia, las relaciones laborales o la economía. Muchos ámbitos sociales van a ser influidos y quizá alterados profundamente por los progresos en el conocimiento científico del cerebro humano y esto sin duda generará un intenso debate público. La contribución de los investigadores al mismo debe estribar, sobre todo, en proporcionar información objetiva sobre el cerebro y sus mecanismos, a fin de que la sociedad pueda decidir con la máxima objetividad posible, los límites éticos que desea poner a la eventual modificación o modulación de este órgano.

Conclusiones

En menos de un siglo se han producido avances trascendentales en la investigación sobre cómo se organiza y opera el sistema nervioso, desde su estado embrionario más primitivo hasta que la edad empieza a hacer decaer su función. Hoy, entendemos mejor las bases moleculares y celulares de la detección y procesamiento de información por el cerebro y la elaboración por el mismo de respuestas motoras adecuadas. También nos aproximamos, cada día más, a comprender cómo se llevan a cabo las funciones cerebrales más complejas, en los campos cognitivo y emocional. Algunos de los avances conseguidos, han encontrado ya su aplicación en el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso en el ser humano.

No obstante, no se ha alcanzado todavía una explicación científica plausible, a cómo el cerebro organiza la vinculación de señales nerviosas separadas en el espacio y el tiempo para que se experimenten por el sujeto como una unidad llena de sentido, a pesar de su aparente fragmentación anatómica y funcional en el cerebro. El ser humano posee una representación unificada del yo, como un acumulo de memorias, experiencias, pensamientos y capacidades, que persisten a lo largo de su vida, incluso si se pierden temporalmente, como ocurre durante el sueño, la anestesia o el electroshock. No parece razonable pensar que unas experiencias perceptuales tan ricas pueda estar adscritas en cada caso a estructuras anatómicas determinadas en la corteza, sino más bien a un estado funcional de las mismas, en el que el tiempo jugaría un papel crítico. Contestar a éstas y otras muchas preguntas sobre el cerebro es, como señalaba al principio, el gran reto al que deberán enfrentarse los neurocientíficos del futuro y posiblemente también, su gran oportunidad de contribuir al progreso social en el siglo XXI.

Bibliografía

KANDEL E.R., SCHWARTZ J.H., JESSELL T.M. (Eds.) Principles of Neural Science. 4th Ed. McGraw-Hill, New York, 2000.

Byrne J.H., Roberts J. L. (Eds.) From Molecules to Networks. An Introduction to Cellular and Molecular Neuroscience. Elsevier, London, 2004.

REES D., ROSE S. (Eds.) The New Brain Sciences. Perils and Prospects. Cambridge Univ. Press, Cambridge 2004
GAZZANIGA M.S. The Ethical Brain. Dana Press, New York-Washington D.C., 2005
COST of Disorders of the Brain in Europe. European Journal of Neurology. Vol. 12, Supplement 1, 2005.60