

EDICIÓN ESPECIAL - NEUROCIENCIAS

Innovación y Ciencia

VOLUMEN VIII, No. 4

PERCEPCIÓN Y ENSUEÑOS

**El lenguaje
eléctrico
de las
neuronas**

CEREBRO Y ENFERMEDAD

TARIFA POSTAL REDUCIDA 769. Precio: \$4.900.00



ASOCIACIÓN COLOMBIANA
PARA EL AVANCE DE LA CIENCIA
A.C.A.C.



1999

Un paso adelante en ciencia y tecnología

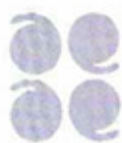
La información más importante sobre los últimos avances en ciencia y tecnología realizados en Colombia y en el mundo

...Lea
**INNOVACION
Y CIENCIA**

Suscribase ya por sólo \$ 19.000 al año

Al afiliarse a la Asociación Colombiana para el Avance de la Ciencia recibirá la revista **TOTALMENTE GRATIS**





ASOCIACIÓN COLOMBIANA
PARA EL AVANCE DE LA CIENCIA -
A.C.A.C.-

Presidente
Eduardo Posada Flórez

Asesoría editorial
Mauricio Pérez Gil

Coordinadora editorial
Rosario Martínez

Comité editorial
Nohora Elizabeth Hoyos,
Alberto Ospina, Eduardo Posada,
Rosario Martínez, Carmen H. Carvajal

Consejo editorial internacional
José Fernando Escobar,
Leon Lederman, Isabel Llano,
Rodolfo Llinás.

Consejo editorial nacional
Carlos Corredor, Rodrigo Escobar
Navia, Rodrigo Gutiérrez, Guillermo
Hoyos, Luis Eduardo Mora-Osejo,
Antonio Ordóñez-Plaja, Efraim Otero,
Manuel Elkin Patarroyo,
Jorge Rodríguez Arbeláez

Corresponsales
Juan Carlos Salcedo, Andrés M.
Pérez-Acosta, Fredy Medina,
Edgar Reyes

Publicidad
Clara López

Secretaría
Yenny Yuliett Arias

Corrección de estilo
Nestor Clavijo

Producción editorial e Ilustración
Vesalius, Arte y Ciencia Ltda

Fotografía
Photo Images Ltda., The Image Bank,
Super Stock, Slide Depot, ABC Stock
Imágenes

Preprensa electrónica
Elograf Ltda

Impresión
Printer Colombiana S.A.

Distribución
Distribuidoras Unidas S.A.

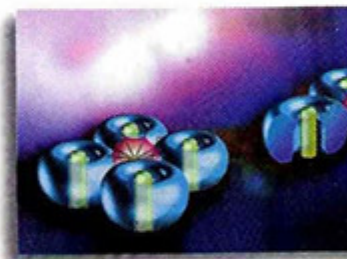
Innovación y Ciencia
es la revista de divulgación
científica y tecnológica de la
Asociación Colombiana para
el Avance de la Ciencia,
A.C.A.C.
DERECHOS RESERVADOS.
Prohibida su reproducción
parcial o total sin autorización
expresa del Consejo Editorial.
La publicación no es
responsable legal del
contenido de la publicidad de
cada edición.
Resolución Ministerio de
Gobierno N° 5447
del 9 de octubre de 1992.
ISSN 0121-5140.
Tarifa postal reducida
N° 769 de Adpostal.
Venc. dic 2000.
Impresa en Colombia.

A.C.A.C. Cra. 50 N° 27-70,
Edificio Camilo Torres.
A.A. 92581. Fax: 2216950.
Tels: 3150734 - 3155898 -
3155900. e-mail:
acac4@col1.telecom.com.co
Santa Fe de Bogotá - Colombia.
Precio de venta al público:
\$4.800.
Suscripción (4 números al año):
\$19.000.

Innovación y Ciencia



Portada



7 Presentación
Eduardo Posada F.

9 Introducción

10 LAS PUERTAS DE LA PERCEPCIÓN

12 El origen molecular de la excitabilidad celular
Ramón Latorre

24 Los canales de iones y el lenguaje eléctrico de las
neuronas
José López-Barneo



CONTENIDO

EDICIÓN ESPECIAL
NEUROCIENCIAS
Volumen VIII # 4



34 LA CONSTRUCCIÓN DEL CEREBRO

36 Neuronas en el tubo de ensayo
Beat H. Gähwiler

42 La construcción del cerebro: Etapas precoces e intermedias
Constantino Sotelo

54 Regulación de las sinapsis inhibitorias en el cerebelo
Isabel Llano

64 CEREBRO Y ENFERMEDAD

66 Canalopatías: nuevas causas para viejos males
Herman Moreno Dávila.

70 Huntington: la muerte neuronal programada en los genes
Diego Rosselli, Brigitte Amado, Jennifer Cudris, Diana Camacho, Federico Duarte

78 Alzheimer y otros trastornos neurodegenerativos en Antioquia
Francisco Lopera R.

86 CEREBRO Y COMPORTAMIENTO: DE LOS MAPAS FÍSICOS A LOS MAPAS TEMPORALES

88 Neurociencias y psicología
Rubén Ardila

94 Hemisferio derecho y hemisferio izquierdo: sus aportes a la personalidad
Andrés Roselli Quijano

100 La percepción y el ensueño
Rodolfo Linás



2001 ALLEGRO

SANTAGOSTINO



NUEVO ALLEGRO 2001.
SE ACABARON LAS ODISEAS
DEL ESPACIO, DEL CONFORT
Y DE LA TECNOLOGÍA.



EL ALLEGRO
ES UN ÉXITO DESDE SU
LANZAMIENTO.
MILLONES DE PERSONAS SE REENCONTRARON CON LA ALEGRÍA DE MANEJAR CON EL ALLEGRO.
Y AHORA, CON EL NUEVO ALLEGRO
2001 SEDÁN Y ALLEGRO 2001 HATCHBACK, LA VAN A RENOVAR PARA SIEMPRE.
EL NUEVO ALLEGRO 2001 PRUEBA QUE MAZDA CONTINÚA FIEL
A SU FILOSOFÍA: HACER CADA VEZ MÁS PERFECTA LA RELACIÓN
ENTRE USTED Y LA MÁQUINA.
NUEVO ALLEGRO 2001. EN EXHIBICIÓN EN TODOS LOS CONCESIONARIOS MAZDA Y
EN LOS GARAJES
MÁS INTELIGENTES DEL
PAÍS.

TODOS LOS DETALLES DE LOS VEHÍCULOS QUE SE MUESTRAN EN ESTE ANUNCIO, ESTÁN SUJETOS A CAMBIOS
SIN AVISO, Y VARÍAN SEGÚN LA LOCALIDAD. CONSULTE CON SU CONCESIONARIO AUTORIZADO MAZDA.



mazda



PRESENTACIÓN

Con gran satisfacción presentamos hoy a los lectores de **Innovación y Ciencia** este número especial dedicado al cerebro. El tema escogido, sin lugar a dudas uno de los de mayor interés para la ciencia actual, al igual que la indiscutible calidad de los artículos que lo constituyen, harán que, una vez más, nuestro número especial se convierta en obra de referencia obligada no solamente para los estudiantes de Medicina o Biología, sino para los profesionales en neurociencias y el público lector de la revista.

En esta oportunidad hemos contado, en calidad de editor, con la inestimable colaboración del profesor Rodolfo Llinás, uno de los mayores expertos en este campo en el mundo, quien, además, ha contribuido con un artículo inédito sobre sus últimas investigaciones en este tema. Su aporte constituye una garantía de la calidad de esta publicación, y por ello deseamos expresarle nuestro más sincero agradecimiento.

Queremos así mismo agradecer el aporte del doctor Diego Andrés Rosselli, autor también de un artículo, y quien colaboró con gran competencia en la revisión de los materiales y en su edición final.

Del mismo modo queremos destacar la gran calidad de los artículos de este número y expresar nuestro sincero agradecimiento a sus autores, en la seguridad de que habrán contribuido de manera notable a hacer conocer entre el gran público el tema de sus investigaciones.

Esperamos que esta publicación contribuya al desarrollo científico de nuestro país, en especial en un campo de la importancia del que nos ocupa, que será sin duda uno de los de mayor relevancia en la investigación científica en los próximos años. □

Eduardo Posada F.
Presidente A.C.A.C.



CON EL FIN DE
RECONOCER Y EXALTAR
EL APOORTE CIENTÍFICO
DE LA INVESTIGACIÓN
COLOMBIANA,
LA ASOCIACIÓN DE
LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS
DE INVESTIGACIÓN
“AFIDRO” HA CREADO EL

PREMIO AFIDRO A LA INVESTIGACIÓN MÉDICA

CARACTERÍSTICAS GENERALES

- Premia la trascendencia científica y la innovación del trabajo de investigación realizado en Colombia.
- El Premio será otorgado cada dos años.
- Acumulable si se declara desierto.

PREMIOS

GANADOR

- US\$ 50.000 en efectivo - Galardón honorífico - Patrocinio para presentación en congreso internacional - Apoyo para publicación en una revista de referencia.

FINALISTAS (MÁXIMO CINCO)

- US\$ 3.000 en efectivo - Mención honorífica - Apoyo para publicación en revista de referencia.

FECHA LÍMITE DE PRESENTACIÓN DE DOCUMENTACIÓN: 31 DE JULIO DEL 2000

INFORMES: AFIDRO • TRANSVERSAL 6ª No. 27-10 PISO 7

• TELÉFONOS 3341580 AL 85 • SANTAFÉ DE BOGOTÁ, COLOMBIA

AFIDRO
Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación



INTRODUCCIÓN

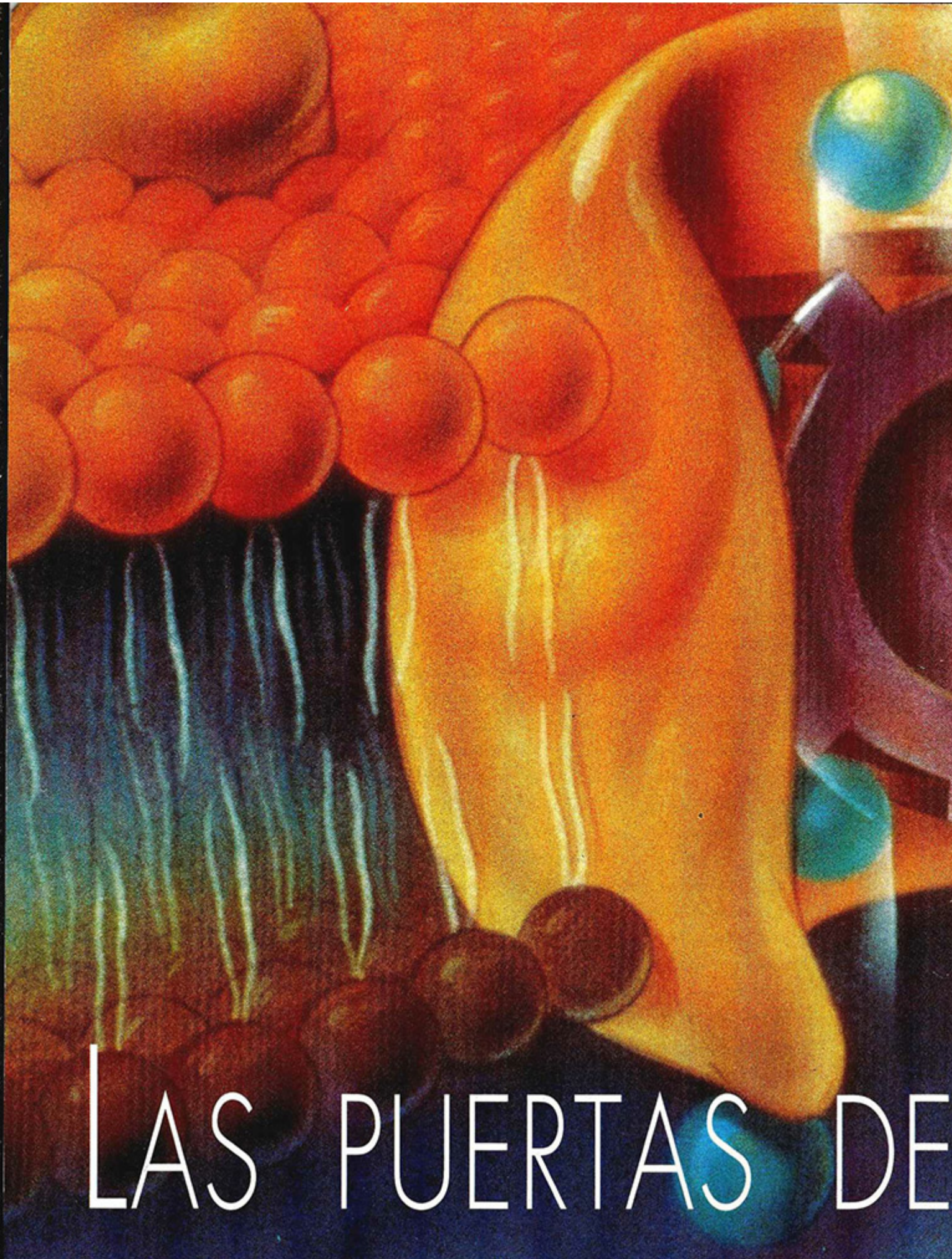
Aunque algunos se obstinen en afirmar que el siglo y el milenio terminarán el 31 de Diciembre de 2000, el mundo entero los liquidó un año antes. Este número habría podido celebrar el siglo que se fue con apologías del automóvil, del avión o del computador. Tampoco se rinde culto al milenio que nos dejó el Renacimiento, la Revolución Industrial o la consolidación del pensamiento científico. Con menos bombos y platillos se cerró la década de los noventa, que desde la perspectiva científica y, quizá más importante, con el apoyo presidencial y del Congreso de los Estados Unidos se denominó la "Década del Cerebro". Es a los progresos en la comprensión de éste, el más complejo sistema, la más desconocida estructura del universo conocido, a lo que está dedicado este número de **Innovación y Ciencia**.

Nunca antes en la historia se habían concentrado tantos esfuerzos en un solo campo del saber. Los fondos para investigar el sistema nervioso se triplicaron con respecto a la década anterior y 25 por ciento de los médicos con título de PhD escogieron las neurociencias como disciplina de estudio. Unos, atraídos por la ambición científica y filosófica de desentrañar los misterios de esas dos libras y media de sesos que constituyen la base de nuestra conducta, con todas sus cualidades y defectos; los otros, más pragmáticos, arrastrados por el interés en aliviar tantas enfermedades incapacitantes, cuya importancia crece con los avatares de la vida moderna y, en particular, con las expectativas de longevidad.

Aún es prematuro hacer el balance definitivo de la Década del Cerebro. Los que seguimos emocionados con los titulares de las revistas científicas encontramos respuestas a muchos misterios de la conformación embrionaria del tejido nervioso. Se conoce hoy mejor la Biología Molecular subyacente a la comunicación interneuronal y las bases genéticas de muchas enfermedades neurológicas. Se logran mantener y reproducir neuronas en el laboratorio, y se entienden con mayor claridad las bases neurobiológicas de la agresividad, de los sueños, del impulso sexual o de la creatividad. Pero, tal vez más emocionante que eso es el hecho de que en esta época se han abierto nuevas puertas al conocimiento, nuevas áreas del saber que antes se ignoraba que existieran. Sí, el conocimiento en neurociencias puede haberse duplicado o triplicado en esta década. Pero, hay que decirlo con esa profunda emoción que brota desde el hipotálamo mismo: nuestra ignorancia debe haberse quintuplicado. Este volumen busca incentivar a los lectores a explorar ese universo que desconocemos cada vez más, y que somos nosotros mismos. □

Rodolfo Llinás
Editor

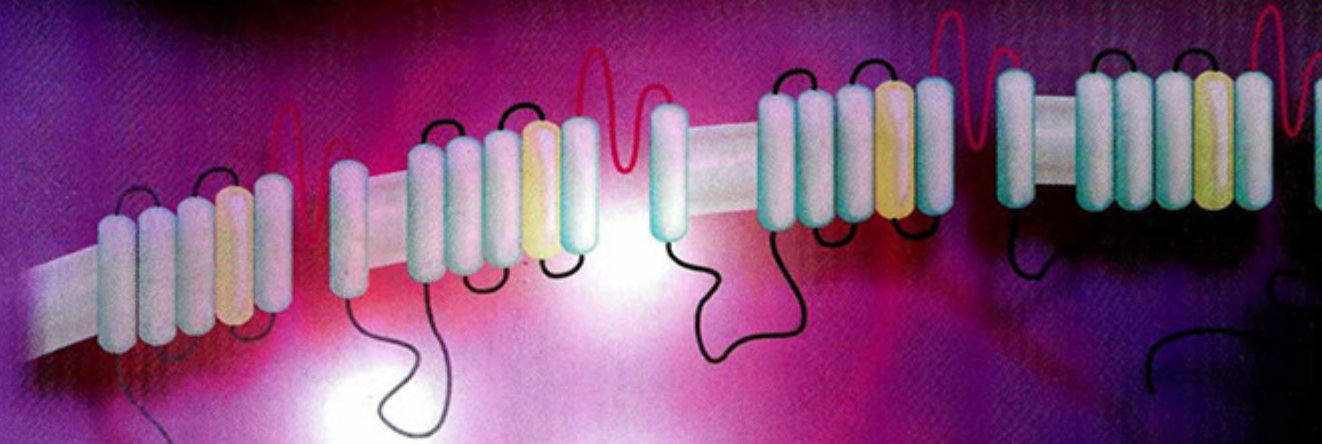
Diego Andrés Roselli
Mauricio Pérez Gil
Editores Asociados



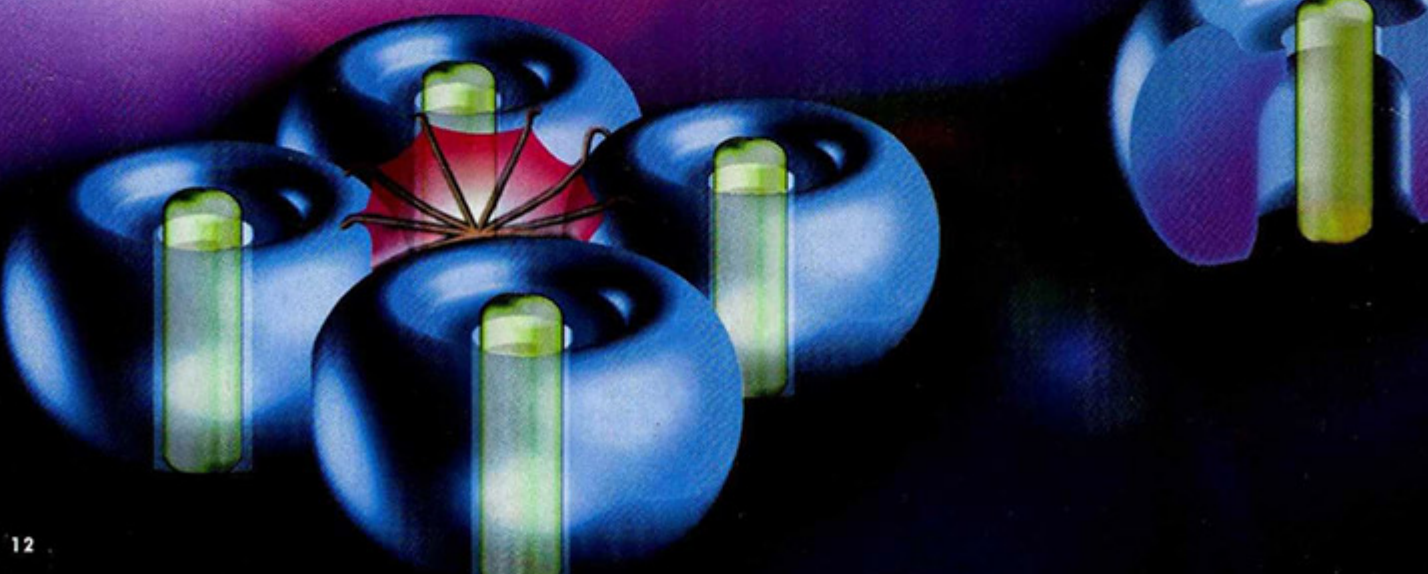
LAS PUERTAS DE



LA PERCEPCIÓN

A scientific illustration of a cell membrane, represented as a phospholipid bilayer with various colored cylindrical subunits. Several transmembrane proteins are embedded in the membrane, depicted as vertical cylinders. Red wavy lines above the membrane represent an action potential trace, showing a sharp rise followed by a gradual decay. Black wavy lines below the membrane represent the membrane potential.

EL ORIGEN
MOLECULAR
DE LA EXCITABILIDAD
CELULAR



Ramón Latorre

Director, Sección de Biofísica,

Centro de Estudios Científicos de Santiago, Chile.

Profesor, Fisiología Celular, Departamento de Biología,

Facultad de Ciencias, Universidad de Chile.

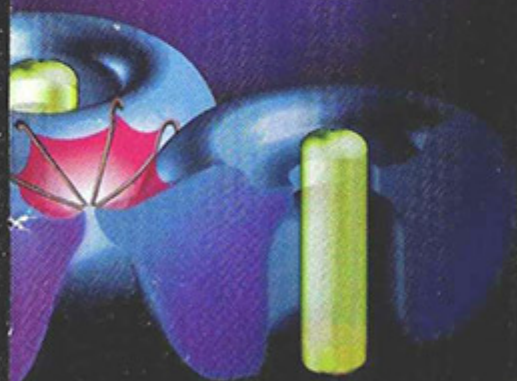
Profesor Adjunto, Anestesiología, Departamento de Anestesiología,

Universidad de California, Los Angeles, California, EE.UU.

e-mail: ramon@cecs.cl

Percibir es recibir por uno de los sentidos las imágenes o impresiones externas, nos dice el Diccionario de la Lengua Española en su vigésima primera edición. Pero, ¿dónde yacen los componentes moleculares que nos ponen en contacto con el mundo en que vivimos? ¿Cuál es la puerta abierta por la molécula de olor que proviene de la cocina de la abuela, o por la nota musical de una sonata de Beethoven, o por el fotón que nos permite ver la migración de los pájaros hacia el Sur?

Hace ya varios miles de millones de años que los sistemas vivos –capaces de reproducirse y evolucionar– se aislaron de su entorno (se compartimentaron) como un modo de mantener su organización. Compartimentarse significó formar una individualidad y crear las concentraciones necesarias para que estas macromoléculas pudieran interactuar, especialmente las que contienen la información genética (los ácidos nucleicos) y las proteínas que median su interacción. No sabemos a ciencia cierta cuándo ocurrió esto; sólo podemos decir que sucedió hace varios miles de millones de años.



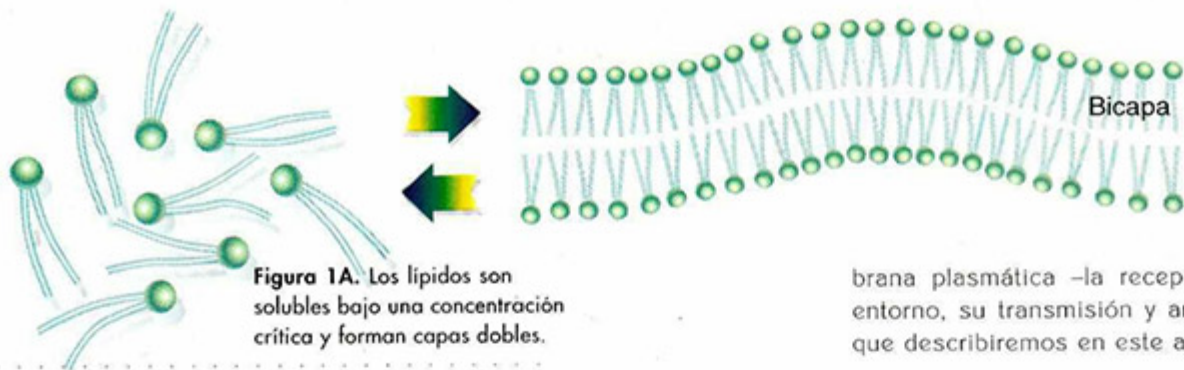


Figura 1A. Los lípidos son solubles bajo una concentración crítica y forman capas dobles.

La compartimentación se hizo necesaria para separar al sistema viviente (su interior) de su medio (el exterior). Sin embargo, inútil sería separar al ser vivo de su medio si los dos no tuvieran, de alguna manera, la posibilidad de comunicarse. La membrana plasmática, esa barrera que define los límites del ser vivo, tiene que ser lo suficientemente fuerte como para soportar maltratos, suficientemente flexible como para permitir que la célula se divida sin perder sus componentes y suficientemente permeable como para hacer posible que entren las sustancias nutritivas y salgan los desechos del metabolismo.

Más aún, el organismo debe rehuir de estímulos nocivos y ser atraído por aquellos que van a beneficiarlo. Una bacteria, por ejemplo, es capaz de detectar un gradiente de sustancias que la atraen o repelen nadando a una velocidad constante y comparando la concentración de la sustancia química en el tiempo. En este caso, lo único que separa a la bacteria de su medio es la membrana plasmática, y es en este sentido que ella debe comportarse como un receptor de señales del entorno. La señal, una vez captada, debe ser transmitida y amplificada de manera tal que el organismo pueda finalmente realizar alguna acción, como nadar hacia el alimento, en el caso de la bacteria.

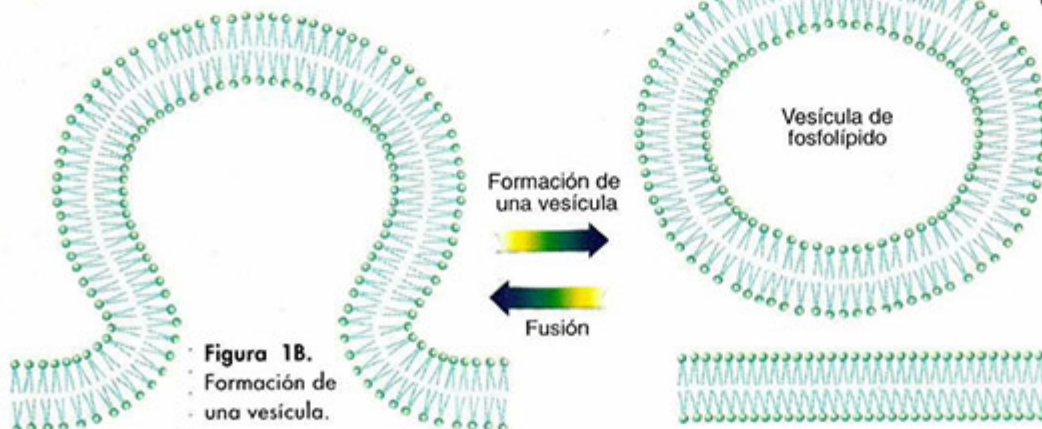


Figura 1B. Formación de una vesícula.

Estas tres funciones de la membrana plasmática –la recepción de señales del entorno, su transmisión y amplificación– son las que describiremos en este artículo.

La organización de la membrana plasmática

Todos los seres vivos están compartimentados por membranas formadas por una doble capa de lípidos. Estas membranas son las que separan del medio el interior de la célula, donde están el núcleo, las mitocondrias y otros organelos. Las más importantes entre las moléculas que forman esta doble capa son

LA MEMBRANA PLASMÁTICA, ESA BARRERA QUE DEFINE LOS LÍMITES DEL SER VIVO, TIENE QUE SER LO SUFICIENTEMENTE FUERTE, FLEXIBLE Y PERMEABLE.

los *fosfolípidos*, que, como el mítico rey Jano, tienen una doble cara: una que es atraída por el agua, y otra que la rechaza. Dicho de otra manera: tienen un dominio polar (hidrofílico) y otro no polar (hidrofóbico). Esto hace que las capas en un medio acuoso se formen espontáneamente, incluso a concentraciones muy bajas de lípidos (figura 1A). Estas prodigiosas moléculas pueden formar estructuras esféricas llamadas vesículas (figura 1B) que pueden aumentar de tamaño al fundirse con otras, o, por el contrario, dividirse en dos o más de menor tamaño.

Watson y colaboradores, en su libro *Molecular Biology of the Gene*, han propuesto la hipótesis de que la formación espontánea de vesículas de lípidos podría haber jugado un papel importante al proveer a las moléculas fundamentales para la replicación de los seres

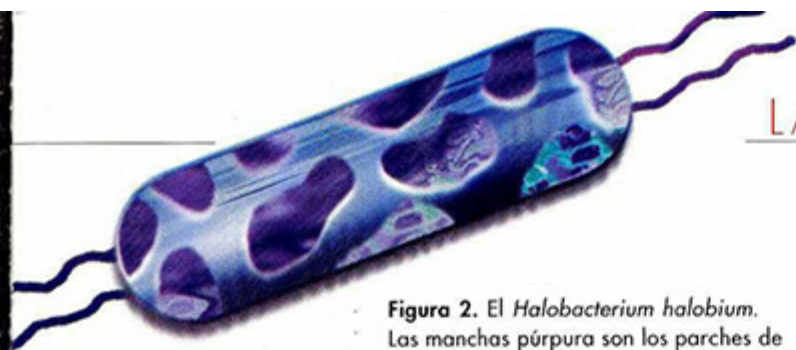


Figura 2. El *Halobacterium halobium*. Las manchas púrpura son los parches de bacteriorrodopsina.

vivos de un ambiente protegido. Podríamos pensar que estos primeros seres vivos, cada uno rodeado de una doble capa de lípidos, se dividieron cada vez que su tamaño se hizo demasiado grande como para soportar las fuerzas hidrodinámicas que actuaban sobre ella. Por su parte, la fusión de vesículas puede haber servido como una forma primitiva de apareamiento, lo que permitía así el intercambio de material genético. Sin embargo, no son los fosfolípidos los encargados de comunicar el medio intracelular con el extracelular, ya que la membrana es altamente impermeable a todo tipo de sustancias polares, con la excepción del agua. A través de ella no pasan los azúcares ni los aminoácidos. Esta sola estructura no podría explicar la multiplicidad de papeles que desempeña la membrana plasmática, desde la respuesta inmunológica hasta la transmisión del impulso nervioso. Se necesita algo más.

Una vez las macromoléculas indispensables para la vida se encerraron en el microcosmos proporcionado por la vesícula, la inviolable segunda ley de la termodinámica, que lleva todas las reacciones químicas finalmente a un equilibrio (entropía máxima), buscó que no existieran diferencias en la composición de los medios interno y externo. Ya que la concentración de macromoléculas en el exterior es nula y éstas no pueden salir de la vesícula, el agua empieza a entrar sin cesar tratando de establecer el equilibrio necesario que demanda la termodinámica. Por tanto, sin un sistema regulador de volumen, estos seres estarían condenados a explotar.

Para regular este volumen, es de vital importancia crear una especie de puerta en la membrana que haga posible un intercambio químico con el medio cada vez que el organismo se vea en peligro de alcanzar un volumen que ponga en riesgo la integridad celular. Esta puerta, sensible a los cambios del volumen celular, está formada por proteínas firmemente ancladas a la membrana, y por ello se denominan *proteínas intrínsecas* de membrana. Nuestra membrana celular es, entonces, un complejo formado por lípidos y proteínas.

Las proteínas intrínsecas de la membrana son las que nos comunican con el mundo externo

Nuestro ser vivo acaba de resolver un problema que ponía en riesgo su integridad; pero el mantenimiento de ésta también requiere la energía necesaria que le permita madurar, desplazarse y reproducirse. Hace muchos millones de años, las bacterias resolvieron el problema; para ilustrar cómo lo hicieron, recurriremos a una en particular: el *Halobacterium halobium*. Este espectacular microorganismo posee en su membrana celular parches de color púrpura (figura 2) formados por un solo tipo de proteína: la bacteriorrodopsina, que contiene un pigmento llamado retinal, idéntico al encontrado en otra proteína, la rodopsina, de la que se valen los vertebrados para captar la señales luminosas. En esta bacteria, la evolución nos muestra sus primeros diseños, que más tarde empleará en la visión. La bacteriorrodopsina atraviesa siete veces la doble capa de lípidos (figura 3), y cada vez que lo hace adquiere la forma de una hélice, llamada hélice alfa en la jerga de los químicos de proteínas. Cada vez que un fotón choca con el retinal, la proteína sufre un cambio en su estructura que hace que dos iones hidrógeno se transporten al medio extracelular. Esto tiene dos consecuencias: por una parte, se crea una diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana, ya que se mueven dos cargas positivas hacia el exterior; y por otra, el gradiente de protones creado

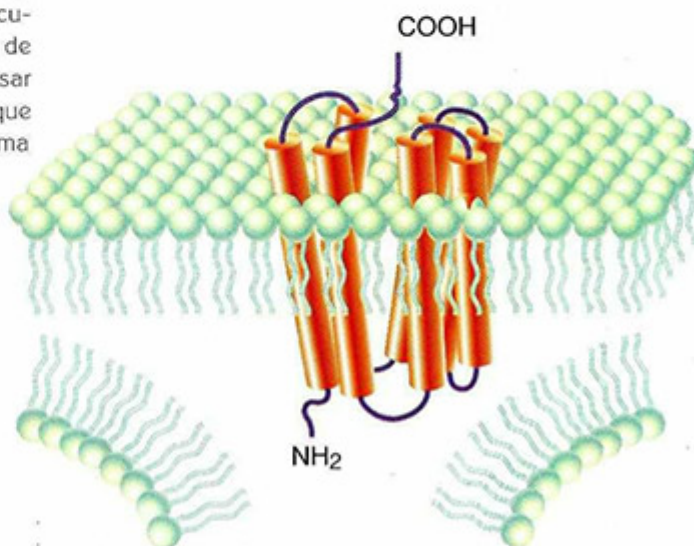


Figura 3. Una molécula de bacteriorrodopsina insertada en la doble capa del *Halobacterium halobium*.

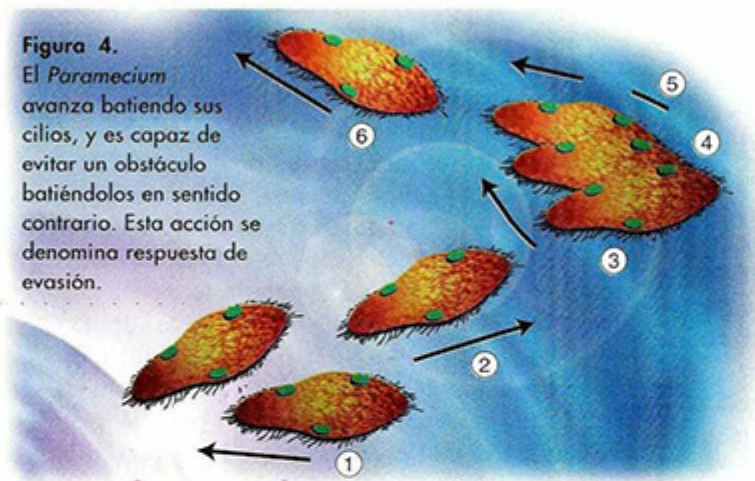
EL GUSTO, EL OLFATO, EL TACTO, LA AUDICIÓN Y LA VISIÓN SE VALEN

DE ESTE TIPO DE PROTEÍNAS DE MEMBRANA PARA CAPTAR SEÑALES.

por la bacteriorrodopsina hace que otra proteína de membrana sintetice una molécula orgánica denominada *adenosin trifosfato* (ATP). El ATP es la molécula que, cuando se disocia en adenosina difosfato (ADP) y fosfato inorgánico (Pi), proporciona la energía necesaria para que ocurran un sinnúmero de procesos metabólicos. Más aún, una vez que el gradiente de protones se establece, se hace indispensable para el mantenimiento de la integridad de la bacteria, ya que si con algún tipo de intervención externa disipamos este gradiente

Figura 4.

El *Paramecium* avanza batiendo sus cilios, y es capaz de evitar un obstáculo batiéndolos en sentido contrario. Esta acción se denomina respuesta de evasión.



creado por la bacteriorrodopsina, el *Halobacterium* no puede sobrevivir.

Una proteína con membrana de estas características se denomina "bomba", y si bombea protones; es una "bomba de protones". Nótese que así como la bomba de agua requiere de energía eléctrica para funcionar, la bomba de protones requiere la energía proporcionada por los fotones para mover los protones en contra de su gradiente eléctrico (el interior de la bacteria es negativo) y de concentración (los protones están más concentrados en el medio externo).

Con estos ejemplos hemos visto como la membrana es un complejo de lípidos y proteínas, y que son estas proteínas intrínsecas de membrana las que funcionan como receptores de las señales que nos llegan del mundo exterior. No existen en la célula otras moléculas que tengan, como las proteínas integrales de membrana, la posición privilegiada de "saber" a la vez lo que pasa tanto en el medio interno celular, como en el medio que rodea al organismo.

Esta estrategia para reconocer los cambios que se producen en el ambiente se mantiene desde

las bacterias hasta los vertebrados superiores, incluyendo al ser humano. Sin excepción, el gusto, el olfato, el tacto, la audición y la visión se valen de este tipo de proteínas de membrana para captar señales.

Las proteínas de membrana que dan origen a la excitabilidad celular

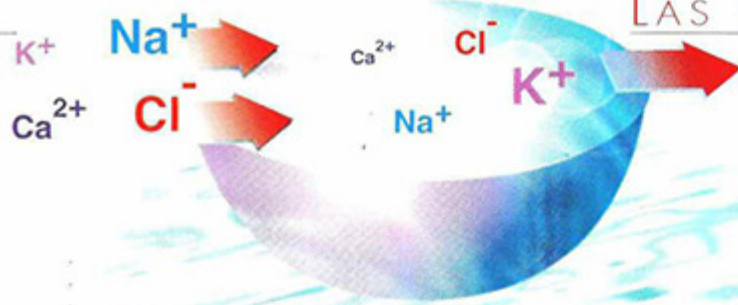
Siguiendo en nuestra escala evolutiva, nos encontramos con organismos unicelulares como los protozoos. Un caso que atrae la atención es el *Paramecium*. Consideremos un *Paramecium* que está nadando propulsado por sus cilios. Si choca con un obstáculo, revierte el movimiento de sus cilios, lo que lo hace nadar en sentido contrario evitando de esa manera el obstáculo para luego reanudar su movimiento hacia adelante (figura 4). Esta reacción es consecuencia de que, a causa de este estímulo mecánico (el choque con el obstáculo), la membrana celular aumentó su permeabilidad al ion calcio.

Este tipo de acción puede ser considerada como la aparición en la escala evolutiva del sentido del tacto. De nuevo, es la membrana celular la que desencadena todo el proceso a través de una proteína integral de membrana capaz de cambiar su conformación, esta vez en respuesta a un estímulo mecánico. A este tipo de proteínas las denominamos "canales de iones", y son las que han tenido ocupado a nuestro grupo de trabajo durante los últimos veinte años.

Específicamente en el *Paramecium* el estímulo mecánico hace que determinados canales, de una configuración que no deja pasar el calcio a través de ellos (en nuestra jerga decimos metafóricamente que el canal está cerrado), pasen a otra que permite el paso del calcio y no de otros iones. Cuando esto sucede, decimos que el canal se abre y que es *selectivo* al calcio. Por ello, se los denomina "canales de calcio". La deformación de la membrana indujo el cambio de conformación de la proteína que hace que el canal se abra. Podemos imaginarnos, entonces, que los canales que regulan el volumen deberían funcionar de manera parecida. La distensión provocada por el aumento de volumen celular que describimos al comienzo de este capítulo provocaría la apertura de un canal que dejara pasar algún ion que se encontrara concentrado en el interior; por ejemplo, potasio.

Se entiende mejor este proceso si se analizan las concentraciones de iones que existen dentro de la célula y fuera de ella. La célula mantiene una

LAS PUERTAS DE LA PERCEPCIÓN



Concentraciones de iones en el medio intracelular y extracelular (plasma) de una célula de mamífero

Ion	Concentración intracelular (milimolar)	Concentración extracelular (milimolar)
Na^+	12	145
K^+	155	4
Ca^{2+}	10^{-7}	2
Cl^-	4	123

Figura 5. Las concentraciones de los iones dentro y fuera de la célula. Las flechas indican la dirección del movimiento de los iones según sus gradientes de concentración.

composición de iones totalmente diferente de la que existe a su alrededor (figura 5): el potasio se encuentra en una mayor concentración en el interior; en cambio, en el exterior son el cloro y el sodio los que tienen una concentración mayor. Ésta es la regla general que siguen todas las células.

Veamos con nuestro *Paramecium* qué consecuencias trae esta situación. Cuando no es estimulada, la membrana del *Paramecium* es mucho más permeable al potasio, que se mueve según su gradiente de concentración; el potasio sale de la célula y deja su interior negativo con respecto al exterior (figura 6). Esto crea un potencial eléctrico que se denomina "potencial de reposo" (potencial en ausencia de un estímulo externo). En este sentido, las células son pilas cuyo polo negativo apunta hacia el exterior. Cuando el potencial eléctrico del *Paramecium* es de reposo, los cilios oscilan de tal manera que el protozoo avanza. Cuando el *Paramecium* choca con un obstáculo,

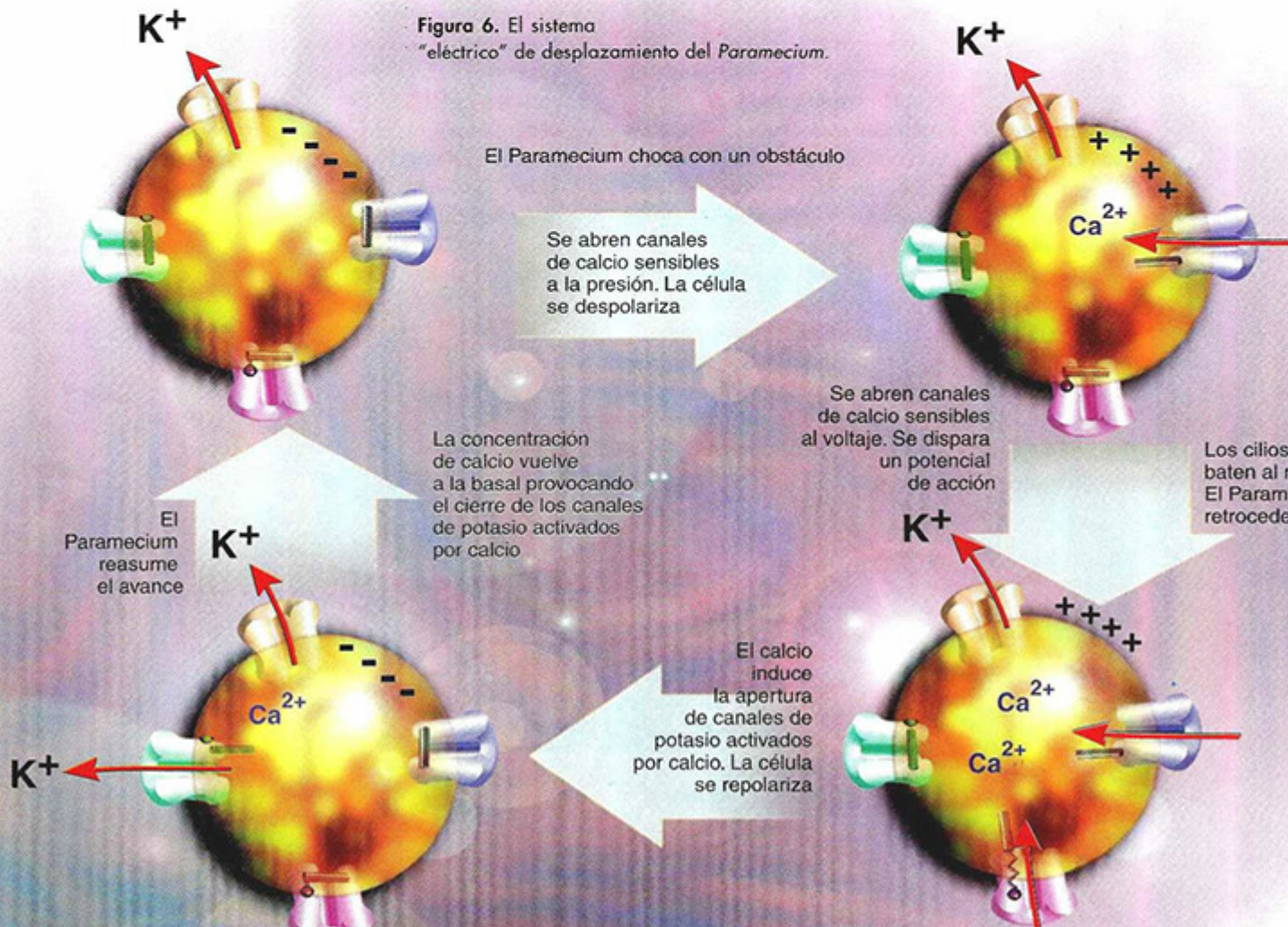


Figura 6. El sistema "eléctrico" de desplazamiento del *Paramecium*.

LA EVOLUCIÓN VÁ TRABAJANDO SOBRE

LA BASE DE MECANISMOS PREEXISTENTES.

entra calcio y el potencial cambia de negativo a positivo. En este caso, decimos que la célula se "despolariza". Esta despolarización provocada por los canales sensibles a la presión es percibida por otro conjunto de canales sensibles a los cambios en el potencial eléctrico. Estos canales se abren cuando la célula se despolariza. La pila invierte su polaridad: ahora el interior es positivo. Este cambio de potencial es transitorio, ya que el mismo calcio que entra es capaz de activar canales de potasio sensibles a él y que se encargan de repolarizar al protozoo. El ciclo se cierra y el *Paramecium* nuevamente continúa su avance. El potencial transitorio, producido por la apertura de canales de calcio sensibles al voltaje denominado, en contraste con el potencial de reposo, "potencial de acción", es el mecanismo que usa el sistema nervioso para transmitir y recibir señales, como analizaremos más adelante.

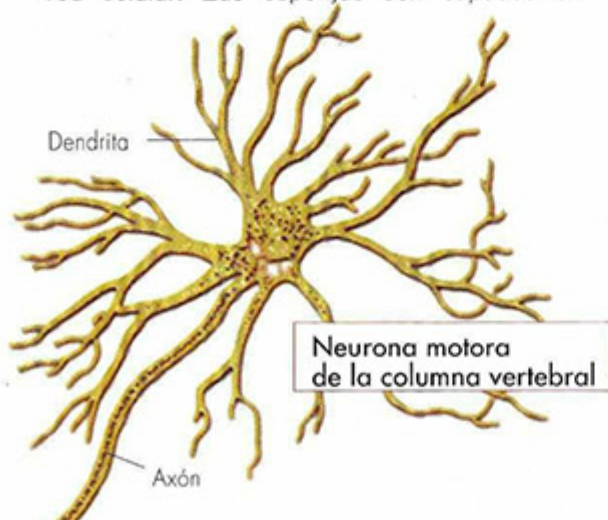
Vemos entonces que la evolución va trabajando sobre la base de mecanismos preexistentes en organismos primitivos. En este sentido, en animales superiores la evolución especializa un tipo de células para que cumplan una función determinada. Así, por ejemplo, las células del sistema nervioso se especializan en la comunicación, y las células musculares en la contracción.

Si seguimos avanzando en la escala evolutiva, encontramos a las esponjas, que son los animales multicelulares más simples. Carecen de sistema nervioso y de células musculares propiamente dichas. Sin embargo, pueden transmitir señales coordinadas a través de toda su red celular. Las esponjas son capaces de

contraer el orificio alimentario en respuesta a los movimientos del agua de mar, y probablemente las células que permiten esta contracción sean las precursoras de los aparatos musculares que encontramos en organismos más evolucionados.

Los mecanismos de conducción del potencial de acción en las neuronas

De los celenterados en adelante, nos encontramos con células nerviosas desarrolladas, las neuronas, según el término acuñado por el biólogo alemán Waldeyer en 1891. Estas células son la unidad elemental a partir de la cual se construye el sistema nervioso. En general, un estímulo del medio es captado por una célula receptora que informa a una neurona sensorial. Lo importante es recordar que todos los estímulos que nos llegan del medio—luz, olores, sabores, sonidos—producen un cambio en el potencial de reposo de la célula receptora que es mediado por canales de iones y, por lo general, es una despolarización de la célula. Es esta despolarización la que hace que las neuronas respondan produciendo un potencial de acción que será interpretado por zonas especializadas de la corteza cerebral. En el resto de este artículo describiremos cómo se propaga una señal a lo largo de una neurona, ya que es en este sistema donde la membrana celular juega un papel preponderante. Las neuronas y todas las células excitables emplean para comunicarse una señal eléctrica. Como en el *Paramecium*, esta



señal es un potencial de acción, es decir, una despolarización de la membrana celular; pero su origen eléctrico es diferente.

Antes de comenzar a describir este fenómeno en detalle, es de interés mencionar que desde hace ya varios siglos se conoce el hecho de que algunos animales son capaces de producir grandes corrientes eléctricas. Los ejemplos más impresionantes son los "peces eléctricos", como el *Torpedo* y el *Electrophorus*. En la anguila eléctrica, *Electrophorus electricus*, las descargas pueden alcanzar los 600 voltios. Estas corrientes son producidas por órganos especializados llamados "órganos eléctricos" compuestos de columnas de células en serie cuya inervación proviene

de un nervio excitatorio. Estos peces ya aparecen en murales egipcios de aproximadamente 2.600 años antes de Cristo. El médico romano Scribonius recomendaba las descargas de *Torpedo* para la cura de la gota y de los dolores de cabeza. Esto nos hace recordar la terapia de electrochoque, que todavía se usa. A fines del siglo dieciocho, Volta le dio a su pila eléctrica la denominación de "órgano eléctrico artificial", comparándola con el rimero de placas del órgano eléctrico. Desde los egipcios hasta nuestros días, un sinnúmero de destacados investigadores demostraron que invariablemente la actividad del sistema nervioso estaba acompañada de cambios eléctricos.

La figura 7 muestra algunos de los tipos de neuronas que se encuentran en el sistema nervioso. Este conjunto de neuronas fue tomado del trabajo del gran científico español don Santiago Ramón y Cajal, y como puede apreciarse, todas ellas están compuestas de *dendritas*, un *cuerpo celular*, un *axón* y sus *fibras terminales*.¹ Inmediatamente nos damos cuenta de que desde el punto de vista de un ingeniero electricista, la conducción del impulso nervioso es un problema formidable, ya que algunos axones pueden tener más de un metro de largo. ¿Cómo es capaz el impulso de recorrer esta distancia sin debilitarse y sin relevos?

Tal vez el problema quede mejor planteado si consideramos que, en cuanto a su resistencia eléctrica, un metro de axón es equivalente aproximadamente a un cable de un milímetro de diámetro con un largo igual a diez mil millones de kilómetros! Para resolver este problema, el axón emplea un ingenioso sistema de relevo molecular localizado en la membrana celular. Los trabajos clásicos en este campo fueron hechos por dos científicos de la Universidad de Cambridge, en Inglaterra: Alan Hodgkin y Andrew Huxley. Estos autores se valieron del calamar (*Loligo forbesi*) para sus estudios de la conducción del impulso nervioso. La gracia de este animal es el poseer axones gigantes de aproximadamente medio milímetro de diámetro.

En reposo el potencial eléctrico de la célula es negativo, ya que la célula es principalmente permeable al potasio. Si causamos un estímulo eléctrico, se desata un potencial de acción que consiste en una onda despolarizante que dura sólo unos pocos milisegundos (figura 8). Hodgkin y Huxley demostraron que el potencial de acción es generado por un aumento transitorio de la permeabilidad de la membrana al ion sodio, que entra al axón por estar más concentrado en el medio externo (figuras 6 y 8). A esto sigue

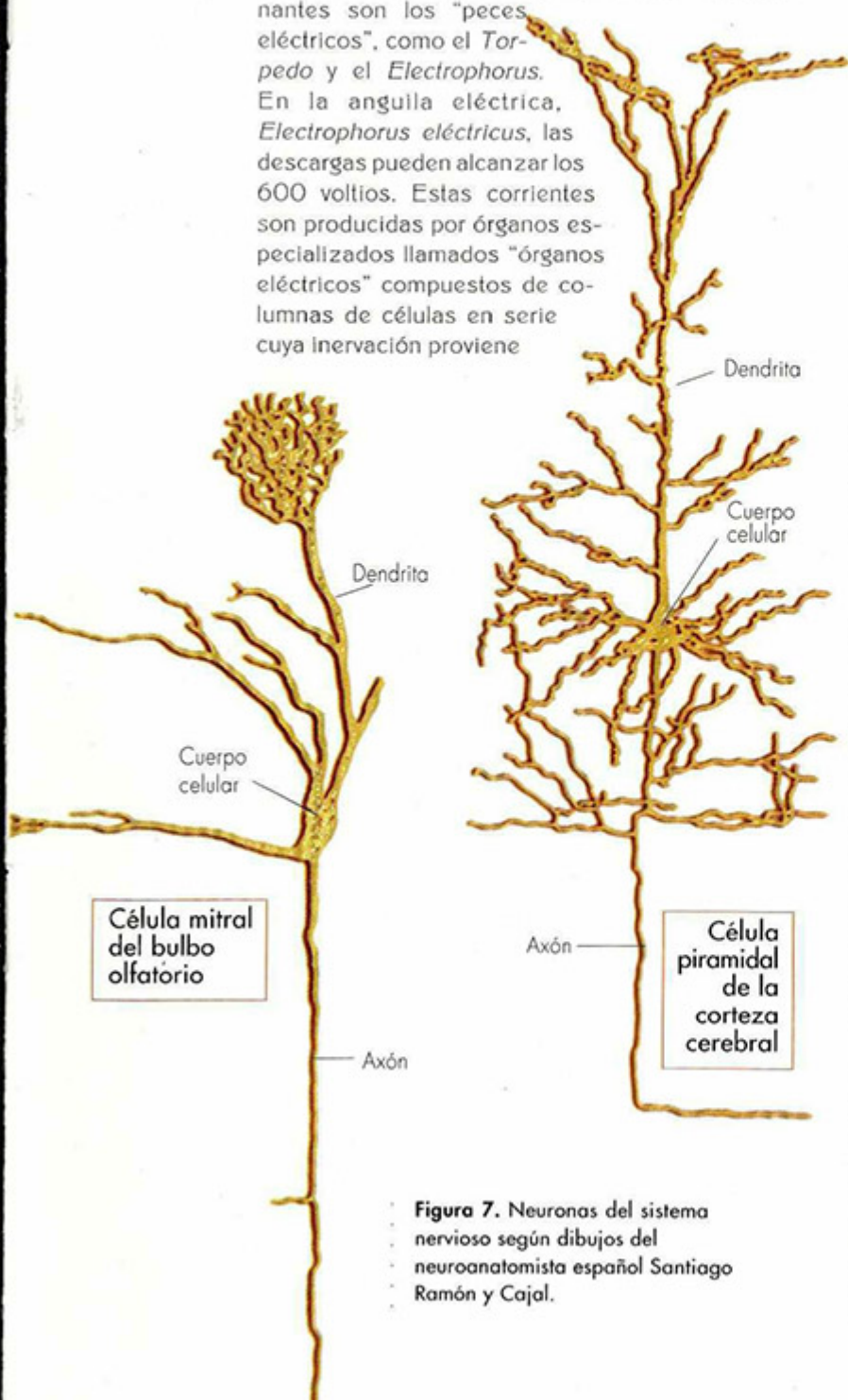


Figura 7. Neuronas del sistema nervioso según dibujos del neuroanatomista español Santiago Ramón y Cajal.

un aumento en la permeabilidad de la membrana al ion potasio, que por estar más concentrado en el interior de la célula, sale de ella y repolariza al nervio. El potencial de acción continúa viajando a lo largo del axón sin atenuarse, porque su membrana es un *detector de los cambios del potencial de membrana*. La misma despolarización generada por el potencial de acción en un punto desarrolla un aumento de permeabilidad a los iones sodio y potasio un poco más adelante, y otro potencial de acción es generado en esa zona.

Para esto la membrana se vale de dos tipos diferentes de proteínas integrales de membrana

(figura 8): los *canales de potasio*, que son permeables (selectivos) al potasio y no al sodio, y los *canales de sodio*, que son selectivos al ion sodio. Estos canales sufren un cambio de conformación cuando se despolariza la célula. Cuando el potencial celular, como consecuencia del estímulo, se hace menos negativo, los canales de sodio se abren y un poco más tarde lo hacen los de potasio. Ya que estas proteínas están distribuidas a todo lo largo del axón, una despolarización en un punto abrirá canales de sodio en ese punto, y la despolarización inducida por éstos abrirá canales un poco más allá y dejará entrar sodio en esa zona, y así sucesivamente. Los canales de sodio y de potasio, por ser sensibles al potencial eléctrico, sirven de estaciones moleculares de relevo.

Si con un microscopio poderoso pudiéramos seguir la actividad de estas moléculas durante el potencial de acción, veríamos lo siguiente (figura 8): en reposo (el interior del axón negativo), los canales de sodio y de potasio están cerrados, la despolarización inducida por el estímulo abre primero los canales de sodio, genera la fase ascendente del potencial de acción y poco tiempo después se abren los canales de potasio, que generan la fase descendente del potencial de acción. Los canales de sodio se inactivan espontáneamente, para volver a su estado original una vez que los canales de potasio se hayan encargado de repolarizar la célula.

Observación de la actividad de canales individuales

Si se pudiera observar la actividad eléctrica de un solo canal de iones en la membrana, uno vería que cada vez que el canal se abre deja pasar una pequeñísima cantidad de corriente, y que cuando se cierra deja de conducir. Un registro de corriente a través de un canal de iones mostraría, entonces, pulsos pequeños de corriente de duraciones variables, pero todos de igual amplitud.

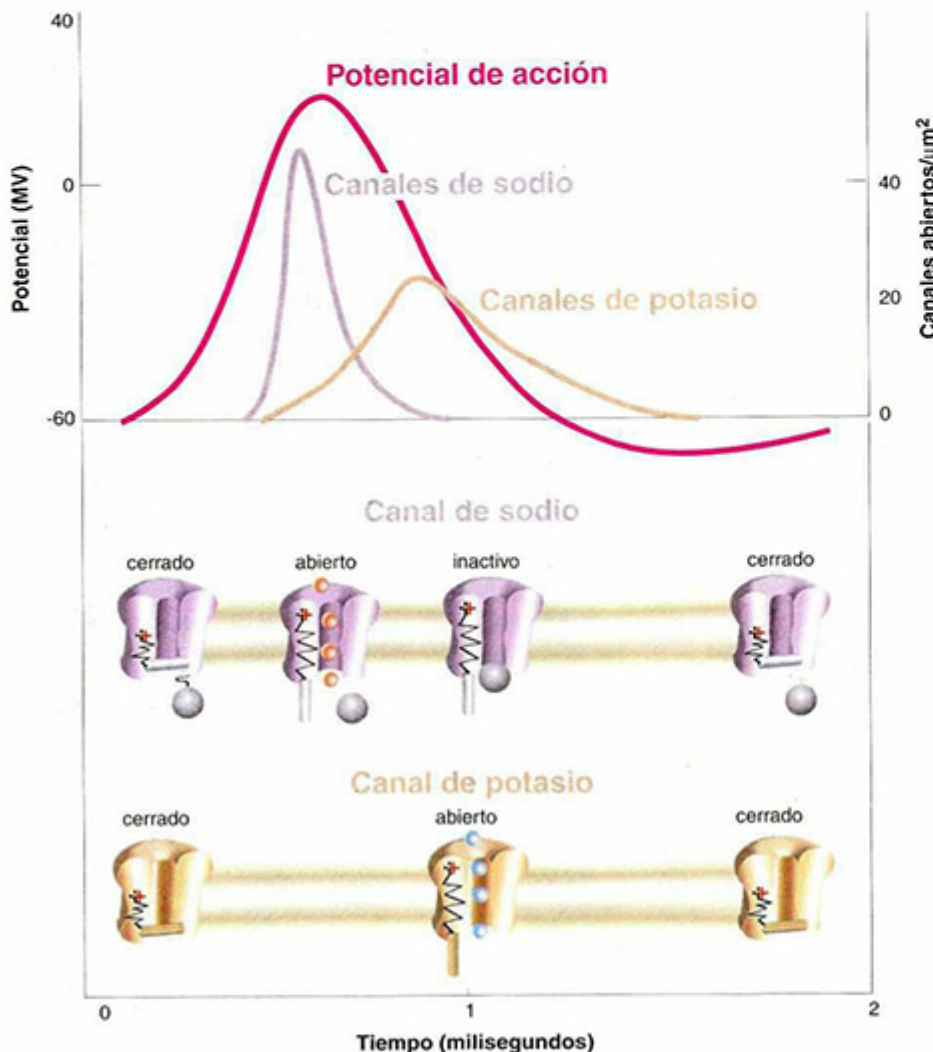


Figura 8. Los cambios que sufre el potencial de membrana después de una estimulación de tiempo cero. La figura también muestra los cambios en el número de canales abiertos de sodio y de potasio durante el potencial de acción. En la parte inferior de la figura se muestran esquemáticamente los cambios de conformación que sufren los canales de sodio y potasio.

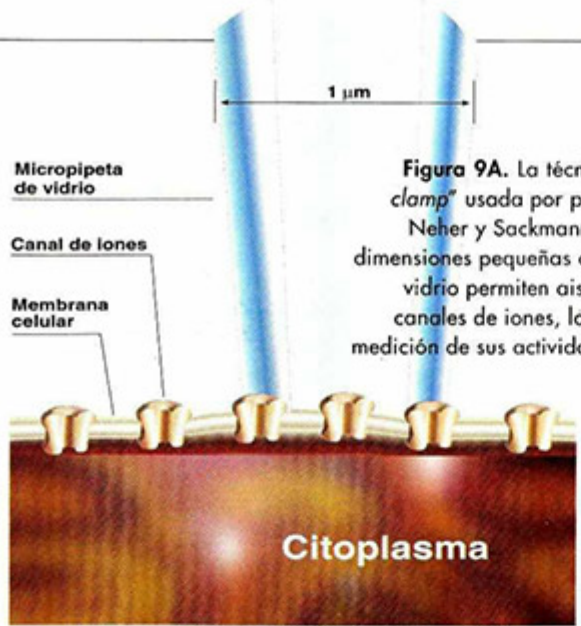


Figura 9A. La técnica de "patch-clamp" usada por primera vez por Neher y Sackmann en 1976. Las dimensiones pequeñas de la pipeta de vidrio permiten aislar unos pocos canales de iones, lo que facilita la medición de sus actividades eléctricas.

El ingenio de un par de investigadores alemanes, Erwin Neher y Bert Sackmann (Premios Nobel de Fisiología y Medicina, 1991), ha hecho posible esta observación. Como se esquematiza en la parte superior de la **figura 9A**, estos investigadores utilizaron una pipeta cuyo diámetro en la punta es de unos pocos micrómetros (un micrómetro es una millonésima de milímetro), la acercaron a la membrana celular y lograron establecer un sello entre la pipeta y la membrana, y aislaron así las proteínas de membrana contenidas en esta área pequeña. Con esta técnica, que se denomina "patch clamp", podemos aislar un solo canal de iones y, con ayuda de la electrónica, determinar su actividad eléctrica.

En la **figura 9B** podemos ver registros de la corriente que pasa por los canales de sodio a los que se les ha removido el proceso de inactivación, y observamos que, como habíamos predicho, la actividad eléctrica se manifiesta en pulsos de corriente todos de la misma magnitud. En el caso de los registros de la **figura 9B**, el canal está conduciendo cuando se encuentra en el nivel a, y el nivel cerrado está indicado por una c. ¡Estamos observando aquí la actividad de una sola molécula de proteína en la membrana! Las corrientes que pasan a través del canal son minúsculas y equivalen a 0,000000000001 de la corriente que pasa por una ampollita, y la gracia del "patch clamp" es poder detectar estas corrientes pequeñas con una alta resolución temporal. En esta misma figura, podemos ver que la actividad del canal de sodio responde a diferentes potenciales eléctricos aplicados a la membrana (desde -100 a -60 milivoltios). Observando con detenimiento estos registros, nos podemos dar cuenta de cómo el potencial modifica la actividad eléctrica del canal. A medida que hacemos el potencial menos negativo, el canal permanece cada vez más tiempo abierto, lo que permite concluir que una despolarización aumenta la probabilidad de encontrar el canal en el estado abierto. Ésta es una regla casi general: el estímulo, ya sea la presión, un neurotransmisor, o el potencial eléctrico, cambia la permeabilidad de la membrana plasmática y modifica la probabilidad de que los canales contenidos en ella se encuentren cerrados o abiertos, sin que cambie la conductancia individual de cada uno.

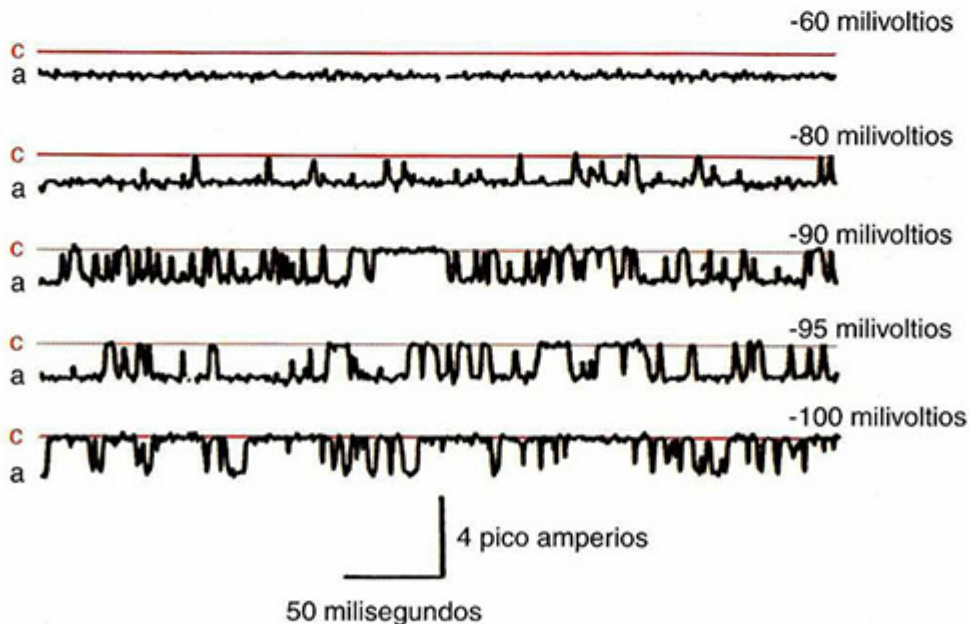


Figura 9B. La actividad eléctrica de un canal de sodio del axón gigante del calamar, determinada con la técnica de "patch-clamp". La línea roja indica el estado del canal que no conduce iones (c). Las fluctuaciones de corriente eléctrica hacia abajo son aperturas del canal (a).

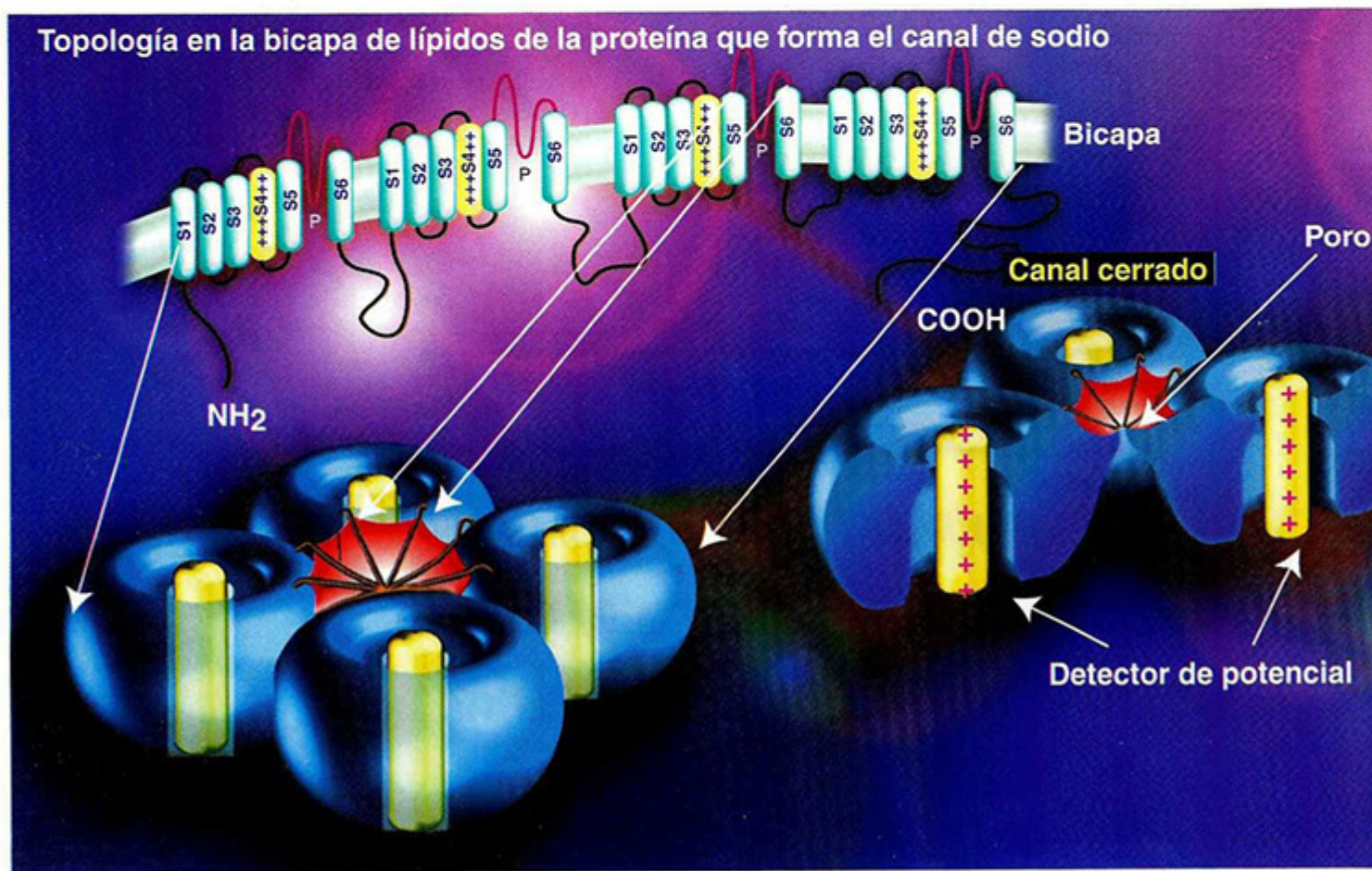
NO SERÍA RARO QUE EN UN FUTURO CERCANO LAS PROTEÍNAS INTEGRALES DE MEMBRANA SE EMPLEEN PARA CONSTRUIR CIRCUITOS ELÉCTRICOS DE DIMENSIONES MOLECULARES.

La estructura de los canales de iones: el descubrimiento del detector de potencial

Los avances de la ingeniería genética nos han permitido conocer la estructura de los canales de iones. Así se ha podido determinar que el canal de sodio (figura 10) es un polipéptido compuesto de aproximadamente 2.000 aminoácidos que se distribuye en la membrana en cuatro motivos casi idénticos formados por seis hélices alfa capaces de atravesar la doble capa de lípidos, una de la cuales es rica en aminoácidos cargados positivamente. Este segmento (S4) forma parte del detector de potencial ya que, si se neutralizan las cargas positivas, el canal se hace menos sensible a los cambios del potencial eléctrico a través de la membrana celular. Recientemente se ha descubierto que la despolarización

induce a un desplazamiento del segmento S4 hacia el exterior de la membrana, como se muestra en la figura 10, y que este desplazamiento produce el cambio necesario para que se abra el canal de sodio.

Otro punto interesante es que, desde los invertebrados hasta el ser humano, la estructura del canal de sodio es la misma. La naturaleza encontró una buena solución para producir potenciales de acción, y la mantuvo. Aún más: al parecer siguió un plan común para todos los canales sensibles al potencial, y es así que tanto los canales de calcio como los de potasio (figura 11) tienen estructuras parecidas. La proteína que forma los canales de potasio tiene un peso molecular de aproximadamente un cuarto de aquella que forma el canal de sodio, y se ha demostrado que los canales de potasio están formados por cuatro subunidades: son tetrámeros. En todos estos canales el segmen-



to S4 se conserva, y, en particular, en los canales de potasio se ha determinado que este segmento sufre cambios de conformación muy parecidos a los ya descritos para el canal de sodio.

Desde el punto de vista evolutivo, los primeros canales en aparecer son los de potasio, seguidos por los de calcio, que ya se manifiestan en el *Paramecium*. Se ha postulado que los canales de calcio surgieron por duplicación del gen que codifica para los canales de potasio. Los canales de sodio habrían nacido de los canales de calcio para permitir una conducción rápida y eficiente en el sistema nervioso de los animales superiores.

Conclusión

Hemos visto en este artículo algunos ejemplos de la capacidad que tienen las proteínas integrales de membrana de ponernos en contacto con el mundo que nos rodea. Estas moléculas, como antenas de dimensiones microscópicas, son capaces de captar

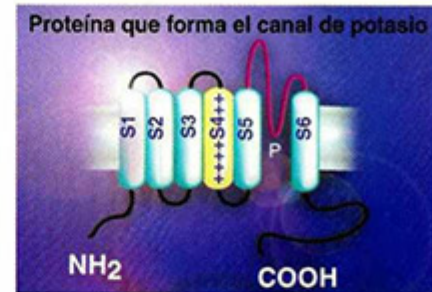


Figura 11. Proteína que forma el canal de potasio.

las señales que provienen del exterior, interpretarlas y amplificarlas. Notables son aquellas que dan origen al potencial de acción, los canales de sodio y de potasio que actúan como rectificadores, dejando pasar corriente únicamente si los potenciales son despolarizantes. Estas proteínas rectifican la corriente eléctrica más que cualquier componente electrónico creado por el hombre, y no sería raro que en un futuro cercano se empleen para construir circuitos eléctricos de dimensiones moleculares. □



Figura 10. Las proteínas que conforman los canales de sodio: Cuatro proteínas forman el canal; es un tetrámero. Nótese que la despolarización hace que el detector de potencial se desplace hacia el exterior. La estructura determinada por la línea magenta forma las paredes del poro.

Lecturas recomendadas:

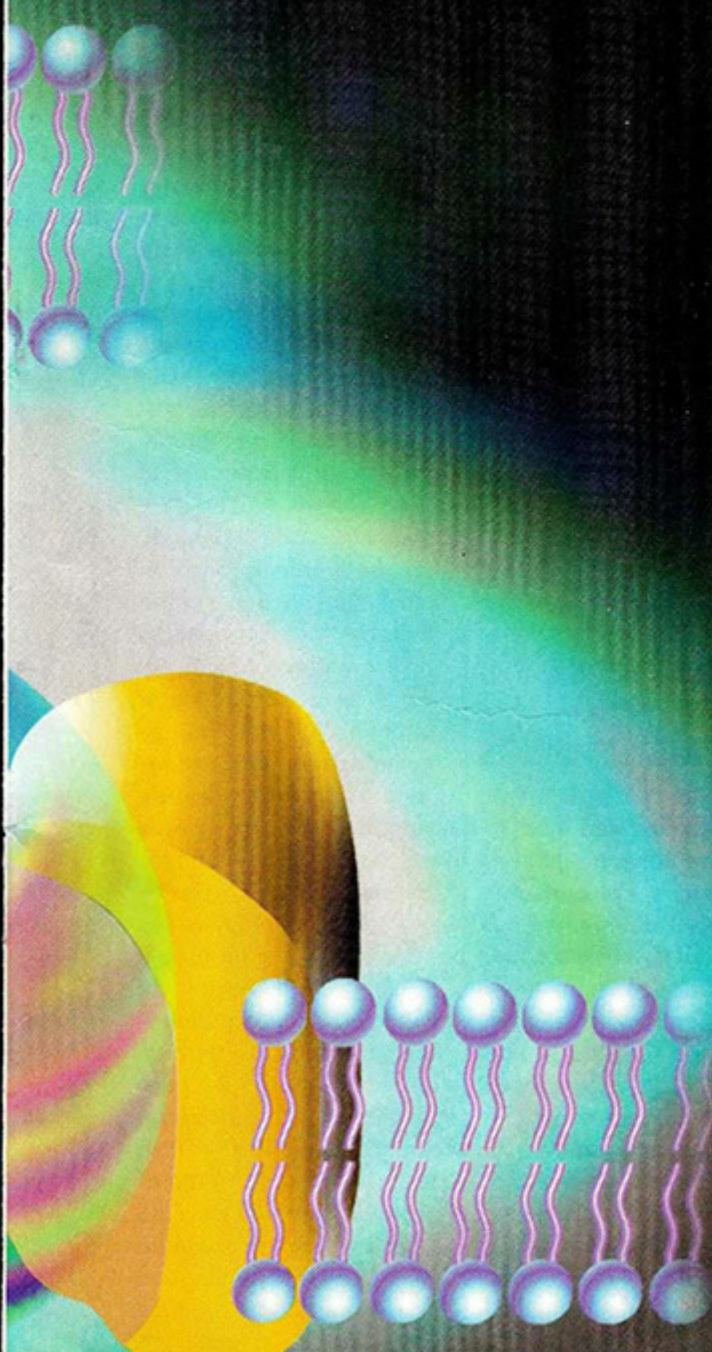
1. Bertil, H.: *Ionic channels in excitable membranes*. Sunderland, Mass. Sinauer Associates, 1992.
2. Hodgkin, A.L.; Huxley, A.F.: *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*. *J. Physiol. (Lond.)* 117:500-544, 1952.
3. Papazian, D.M.; Bezanilla F.: *How does an ion channel sense voltage?* *News in Physiological Sciences*, 1997.
4. Kukuljan M.; Labarca P.; Latorre R.: *Molecular determinants of ion conduction and inactivation in K⁺ channels*. *Am. J. Physiol.* 268, C535-C556, 1995.
5. Ramón y Cajal, S.: *Recuerdos de mi vida: historia de mi labor científica*. (original publicado en 1923). Alianza Universidad Editorial, S.A., Madrid, cuarta reimpresión. 1995.



LOS
CANALES
DE IONES
Y EL LENGUAJE
ELÉCTRICO DE LAS
NEURONAS

José López-Barneo

Catedrático, Fisiología,
Departamento de Fisiología
Médica y Biofísica,
Facultad de Medicina,
Universidad de Sevilla, España
e-mail: lbarneo@cica.es



El cerebro de los mamíferos superiores, y especialmente el humano, constituye un sistema de comunicación intercelular muy complejo formado por miles de millones de elementos celulares, neuronas, conectados en forma de redes. Como resultado de la actividad neuronal, emergen propiedades que dotan al cerebro de una extraordinaria flexibilidad funcional y de un poder adaptativo y de predicción que supera los computadores más modernos. El desarrollo de las capacidades eléctricas del cerebro permite la consecución de estados funcionales globales sobre los que se sustentan la conducta de vigilia o el sueño y, de forma muy particular en el cerebro humano, la experiencia de la conciencia propia. Aunque desde una perspectiva reduccionista, en el cerebro no se realizan procesos físicoquímicos distintos de los que se producen en tejidos no neuronales, en este órgano se optima al máximo la capacidad de generar fenómenos eléctricos, característica de la que dependen, en gran parte, sus propiedades funcionales.

La complejidad molecular y estructural de las neuronas tiene como finalidad la recepción y discriminación de millares de señales eléctricas procedentes de otras neuronas, así como la consecución de una respuesta funcional resultante de la integración de la información que éstas reciben a cada instante. Esta respuesta funcional consiste en la generación de impulsos eléctricos, o potenciales de acción, con una cadencia que codifica el mensaje que envía a otras neuronas o a los órganos efectores no neuronales, como los músculos o las glándulas secretoras. Igualmente, las variables físicoquímicas (luz, presión, temperatura, concentración de sustancias, etc.) de nuestro entorno, que se detectan en los receptores sensoriales, se convierten en impulsos eléctricos que se envían al cerebro. La actividad eléctrica de las neuronas regula, además, los fenómenos bioquímicos involucrados en el desarrollo, crecimiento y reparación celulares, así como en la plasticidad funcional relacionada con los procesos de la memoria. Por tanto, la generación de actividad eléctrica permite la elaboración del lenguaje de comunicación intercelular que utilizan las redes neuronales, de donde emerge desde la conducta más elemental hasta los estados mentales más complejos.

LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA DE LAS NEURONAS REGULA FENÓMENOS BIOQUÍMICOS INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO, EL CRECIMIENTO Y LA REPARACIÓN CELULAR, ASÍ COMO LOS ESTADOS MENTALES MÁS COMPLEJOS.

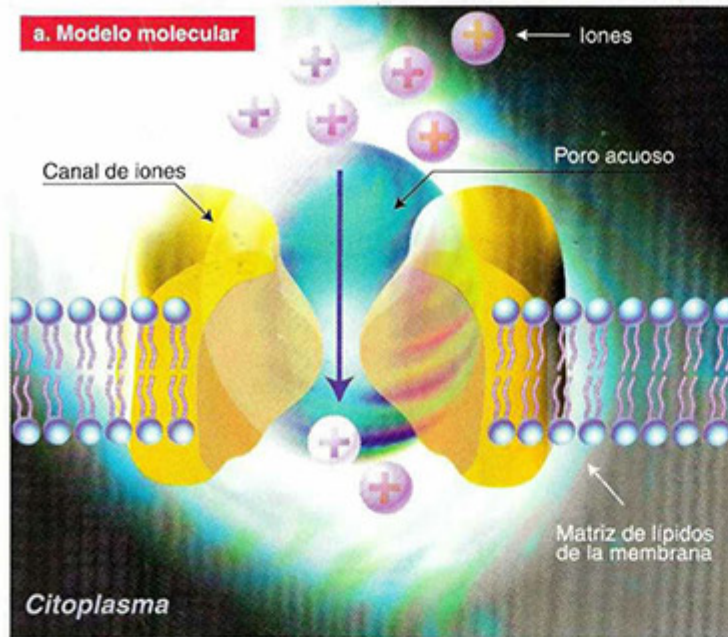
Los canales de iones son los generadores moleculares de la electricidad neuronal

La forma en la que la información procedente de los órganos de los sentidos se envía al cerebro, o en la que se llevan las instrucciones de éste a los músculos, ha sido objeto de especulación durante siglos. Sin embargo, sólo a finales del siglo pasado se inició el estudio sistemático de los fenómenos eléctricos neuronales. De esta época destacan los trabajos de Hermann von Helmholtz (1821-1894), quien describió la naturaleza eléctrica del impulso nervioso y determinó con una precisión sorprendente su velocidad de conducción. Posteriormente, Julius Bernstein (1839-1917), en un trabajo

precursor, postuló que el gradiente de iones de potasio es responsable de la existencia de un potencial eléctrico a través de la membrana de las fibras nerviosas. El conocimiento actual sobre los fenómenos bioeléctricos se funda en el trabajo colosal de Alan Hodgkin y Andrew Huxley (galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1963), quienes hace más de 40 años revolucionaron la Neurofisiología al demostrar que el impulso nervioso se producía por el flujo asincrónico a través de la membrana neuronal de iones de sodio (acumulados en el líquido extracelular) y de potasio (más abundantes en el líquido intracelular o citoplasma). Como la membrana de las células está formada por una matriz hidrofóbica de lípidos, y por tanto impermeable a los iones (figura 1), estos investigadores propusieron que el flujo de iones que atraviesa la membrana se produce a través de poros o "canales" de naturaleza hidrofílica.

Hoy sabemos que los canales de iones son macromoléculas de unas pocas decenas o centenas de Ångstroms (un Ångstrom, Å, es igual a 10^{-10} m) de diámetro formadas por proteínas multiméricas embebidas en la matriz de lípidos de la membrana. Los canales tienen un poro acuoso, que permite el flujo de iones, y un filtro, de 5 a 10 Å de diámetro, que selecciona el paso de un ion frente a otro. Al igual que en una central hidroeléctrica la disipación de la energía potencial del agua sirve para generar energía eléctrica, los canales actúan como generadores moleculares de

electricidad mediante la disipación de gradientes de concentración de iones. En los líquidos biológicos, los iones más importantes (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Cl^-) están distribuidos en forma asimétrica (es decir, se concentran preferentemente a un lado u otro de la membrana celular) por la acción de bombas de iones que consumen energía metabólica. Cuando se abren canales específicos para un ion determinado, éstos difunden a través del poro acuoso desde donde están más concentrados (con mayor potencial químico) hacia donde están más diluidos (con menor potencial químico). Por ejemplo: en un canal de sodio abierto se produce el flujo de iones Na^+ (con carga positiva) desde el medio extracelular (donde están más concentrados) al intracelular (figura 1a). El flujo de cargas produce



una corriente eléctrica a través de la membrana que, como ilustra el circuito eléctrico de la figura 1b, es la que secundariamente da lugar a cambios del potencial eléctrico de la membrana. Los canales permiten el flujo de varios millones de iones por segundo y se distribuyen en la membrana neuronal con densidad variable que oscila entre unas decenas hasta varios cientos o miles por micrómetro cuadrado.

La membrana de las neuronas, como la de todas las células animales, está polarizada eléctricamente. En condiciones de reposo, el citoplasma posee un potencial de unos 70 milivoltios (mV), y es negativo con respecto al medio extracelular. Este "potencial de reposo" se produce por el flujo de potasio desde el citoplasma al exterior a través de una población pequeña de canales selectivos para este ion que están permanentemente abiertos. Sin embargo, la mayoría de los canales de iones están cerrados en condiciones de reposo funcional, y se abren en situaciones fisiológicas específicas. Atendiendo a la variable que regula su apertura, los canales se clasifican en "dependientes de ligandos" y "dependientes de voltaje" (figura 2). Existen canales regulados por otras variables físicoquímicas (presión, temperatura, etc.) que han sido menos estudiados. Los canales dependientes de ligandos se localizan fundamentalmente en el cuerpo y las dendritas de las neuronas, cerca de las zonas que reciben sinapsis. Estos canales se activan por la unión de moléculas (neurotransmisores) que han

sido liberadas por las terminaciones axónicas vecinas. Si como resultado de la activación de canales dependientes de ligandos las neuronas se despolarizan (disminuye la amplitud del potencial de reposo), se activan los canales dependientes de voltaje, que contienen sensores moleculares capaces de cambiar de conformación ante modificaciones del campo eléctrico de la membrana. En la zona del cuerpo neuronal donde nace el axón, que se denomina el segmento inicial, existe una densidad muy alta de canales de sodio y de potasio dependientes de voltaje, lo que permite que en este lugar se generen corrientes de iones de amplitud suficiente como para producir cambios del potencial de membrana de amplitudes en un rango de entre 0,1 y 0,15 V. Como ya se indicó, la frecuencia con la que se producen estos pulsos de potencial

eléctrico (potenciales de acción) codifica la información que se propaga a otras neuronas o a los órganos efectores.

La distribución de los diferentes tipos de canales de iones en la membrana de las neuronas, aunque sujeta a modificaciones y ajustes funcionales, está determinada genéticamente. La dotación específica de canales de iones determina en gran medida las propiedades eléctricas intrínsecas de cada tipo neuronal y, por tanto, la forma en la que cada neurona procesa la información que recibe. El procesamiento de la información no se refiere sólo a la génesis instantánea de actividad eléctrica, sino también a cómo la actividad funcional modula el estado bioquímico de la célula. Por ejemplo: el flujo de iones de calcio por canales en zonas específicas de las neuronas produce incrementos leves en la concentración citosólica de este ion que de forma más o menos transitoria modifica la actividad de enzimas intracelulares. Éstas pueden regular la expresión genética o producir cambios en la organización del citoesqueleto necesarios para la diferenciación, el crecimiento o la plasticidad neuronal que

b. Modelo eléctrico

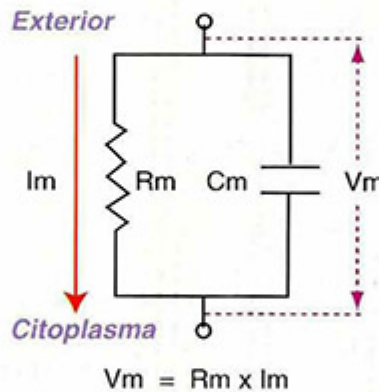
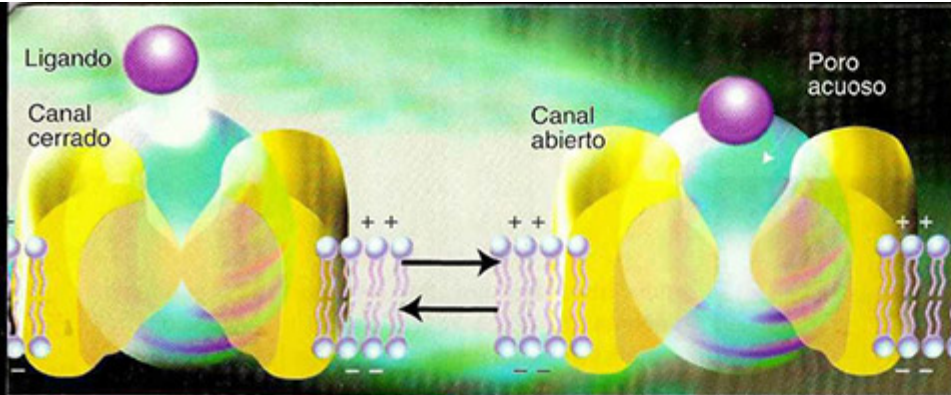


Figura 1. Representación esquemática de la estructura molecular y el modelo eléctrico de un canal de iones. La resistencia eléctrica de la membrana (R_m) es inversamente proporcional al número de canales de iones abiertos. La capacidad eléctrica de la membrana (C_m) depende de la naturaleza y espesor de la doble capa de lípidos. V_m , potencial de membrana; I_m , corriente de iones a través de la membrana.



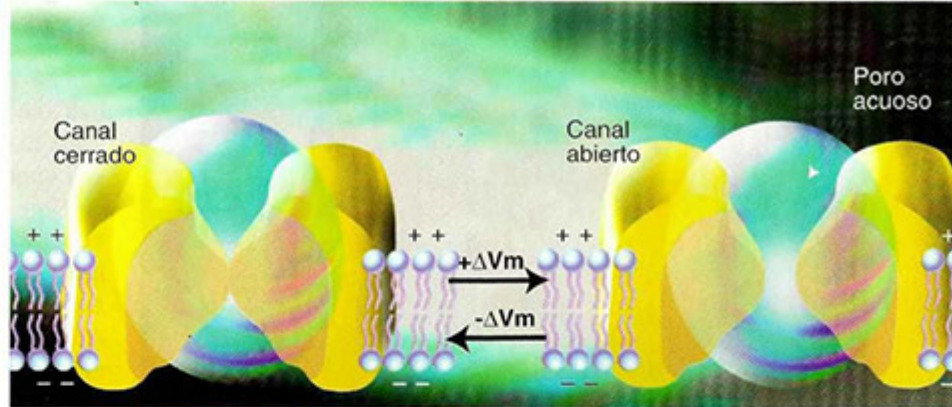
a. Canal regulado por ligando

subyace tras los fenómenos de aprendizaje y memoria.

Los canales de iones se pueden estudiar en la molécula aislada

En el último decenio se ha producido un avance espectacular en el conocimiento sobre los canales de iones, a causa de la invención de la técnica de "patch-clamp", por Erwin Neher y Bert Sakmann, a quienes se otorgó el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1991.

Esta técnica se basa en la aposición de una micropipeta de vidrio sobre la superficie celular, con el objeto de aislar un parche de membrana donde se encuentre un solo canal de iones (figura 3). Para evitar el daño de la membrana, las paredes de la punta de la micropipeta (con diámetro inicial de 1 a 2 micrómetros) se pulen con calor y se forman así orificios de apertura inferiores a 0,5 micrómetros de diámetro. Si la densidad de canales en la membrana es relativamente baja, se puede aislar un área con un solo canal que al abrirse da lugar a pulsos leves de corriente que se registran llenando la pipeta con una solución conductora que se conecta eléctricamente a un amplificador. Aunque la mayoría de los canales producen corrientes unitarias muy pequeñas (alrededor de 1 a 2



b. Canal regulado por el potencial

picoamperios), con los equipos actuales se pueden registrar con una buena relación señal/ruido transiciones entre los estados abierto o cerrado de unos pocos milisegundos de duración (figura 3 y figuras 4 y 6). Este tipo de medidas, que permite la caracterización cinética de transiciones entre estados en una sola molécula, junto al uso de las técnicas de ADN recombinante (ver más abajo), ha dado lugar a que la experimentación sobre canales de iones se lleve a cabo con un nivel de análisis y de precisión muy superior a cualquier otro tipo de macromolécula.

Identificación genético-molecular de los canales de iones

La identificación de la estructura molecular de los canales de iones, que se inició hace aproximadamente diez años, ha causado una segunda revolución en el campo de la Biofísica de membranas y la Electrofisiología celular, y ha develado un microcosmos cuya existencia era insospechada.

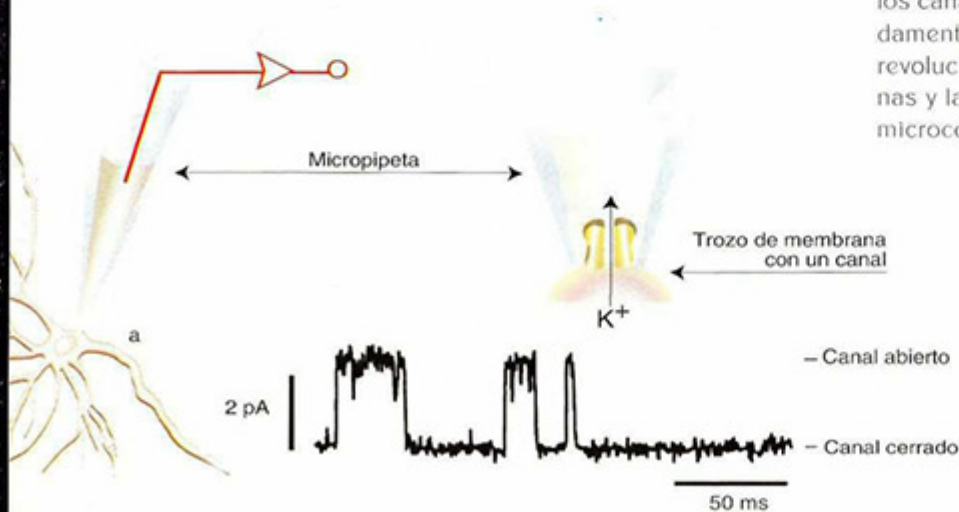


Figura 3. Representación esquemática de la técnica de "patch-clamp". Se muestra una pipeta que aísla un área pequeña de membrana del cuerpo de una neurona. Si en esta área existe un canal de potasio, la apertura del canal se manifiesta como pulsos de corriente de amplitud constante; a, axón; pA, picoamperios; ms, milisegundos.

Hasta la fecha, se han clonado más de un centenar de genes que codifican diferentes subunidades proteínicas de canales de iones. Éstas pertenecen a unas pocas familias cuyos miembros, que posiblemente han evolucionado de proteínas ancestrales

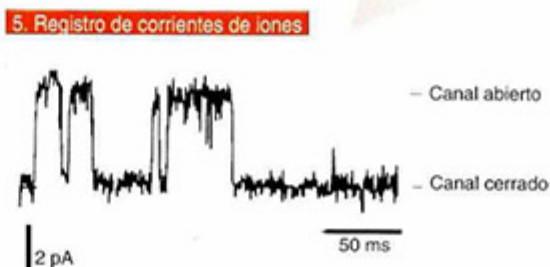
LA IDENTIFICACIÓN DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR DE LOS CANALES DE IONES HA DEVELADO UN MICROCOSMOS CUYA EXISTENCIA ERA INSOSPECHADA.

comunes, comparten homología estructural y funcional. Por ejemplo: casi todos los canales que se activan por neurotransmisores (tales como la acetilcolina, o los ácidos glutámico y gamaaminobutírico), clasificados funcionalmente dentro del grupo de los regulados por ligandos, pertenecen a una familia génica muy amplia que se expresa formando proteínas pentaméricas con un poro central por donde fluyen bien cationes (sodio, potasio y calcio) o aniones (cloro). Cada una de las cinco subunidades está formada por una cadena de varios cientos de aminoácidos con cuatro hélices alfa que atraviesan completamente la matriz de lípidos de la membrana. Ahora bien, los canales clasificados funcionalmente como regulados por el potencial eléctrico pertenecen a otra gran familia génica de proteínas tetraméricas con propiedades estructurales específicas (figuras 5 y 6). Además de estas dos grandes clases, se han identificado otras familias de canales que participan en numerosas funciones fisiológicas.

El disponer de canales de iones clonados ha permitido su expresión bajo control experimental en sistemas heterólogos. Este abordaje, que se ilustra en forma esquemática en la figura 4, se utiliza para el estudio detallado de las relaciones entre la estructura y la función, combinando las técnicas electrofisiológicas y de biología molecular. Sobre la secuencia de ADN clonada que codifica el canal de iones nativo se realizan recombinaciones (delecciones, mutaciones o quimeras) para estudiar los cambios funcionales resultantes. El ARN mensajero, o su ADN complementario, de cada una de estas construcciones recombinantes se transfecta, mediante inyección u otro procedimiento, en células que de forma natural contienen muy pocos canales de iones pero que son capaces de sinte-



Figura 4. Ilustración de las etapas más importantes que se siguen para la expresión de canales de iones recombinantes en sistemas heterólogos.



tizar canales a partir del material genético exógeno e incorporarlos en la membrana. De este modo, se dispone de células que expresan una población homogénea de canales de estructura conocida cuya función se puede estudiar con detalle mediante las técnicas de "patch-clamp" u otros procedimientos electrofisiológicos. Las células más utilizadas en estos experimentos son los ovocitos de rana (*Xenopus laevis*) o algunas líneas celulares de mamíferos (tales como CHO, HEK y otras). Con la expresión de canales de iones en sistemas heterólogos, se están identificando en la actualidad los determinantes moleculares de los cambios de conformación que permiten la apertura y el cierre de los canales por la acción de ligandos, el potencial u otras variables físico-químicas, así como los mecanismos moleculares que determinan el flujo de iones por el poro acuoso. Con estos experimentos se estudia, además, cómo el funcionamiento de los canales se modula por alteraciones químicas (fosforilación o cambios del estado redox) de aminoácidos específicos y la forma en que éstos interactúan con los fármacos. Este tipo de estudio está revelando que los canales de iones son máquinas submicroscópicas fascinantes cuya función resulta de la optimización de las propiedades físicas de sus dominios moleculares constituyentes.

Determinantes estructurales de las características funcionales de los canales de iones

Uno de los rasgos funcionales de los canales de iones que más ha impresionado tradicionalmente a los investigadores es la forma en la que combinan una velocidad de flujo elevada con una alta selectividad para un tipo específico de ion. Aunque los líquidos biológicos contienen cationes y aniones en concentraciones similares, existen canales que permiten el flujo de unos -por ejemplo, cloro- y no de otros. Los experimentos realizados con canales recombinantes han mostrado que la selección del ion permeable se realiza en primera instancia sobre la base de fenómenos de atracción y repulsión electrostáticas. Por ejemplo: en las bocas externa e interna de los canales de aniones existen aminoácidos cargados positivamente (como lisina o arginina) que evitan la entrada de cationes al

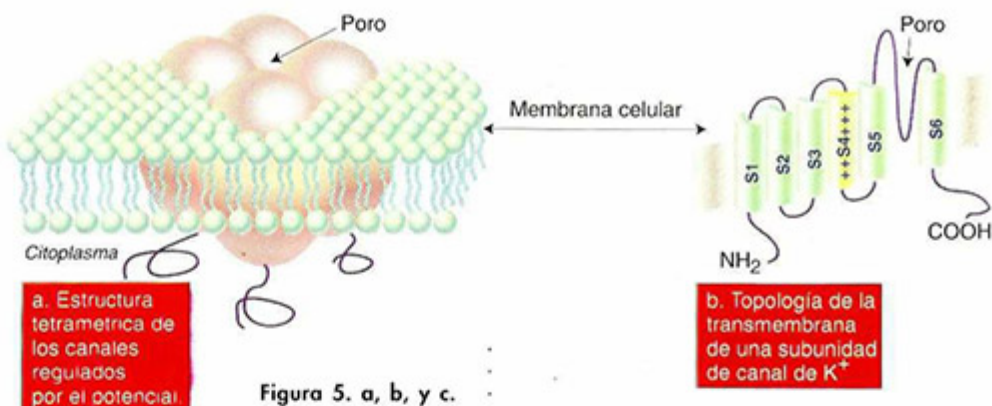
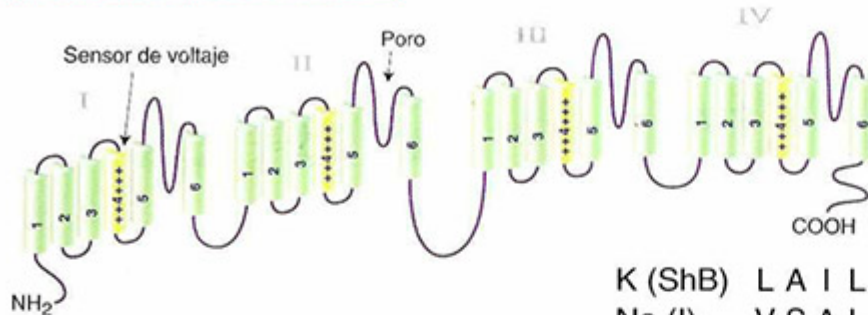


Figura 5. a, b, y c. Representación esquemática de la estructura molecular de los canales regulados por el potencial. d. Secuencia de aminoácidos del segmento S4 en canales de K⁺ (tipo Shaker) y en los dominios I de canales de Na⁺ y de Ca²⁺.

canal. Por el contrario: en el poro de los canales de cationes predominan los aminoácidos dicarboxílicos cargados negativamente (ácidos glutámico y aspártico) que favorecen el agrupamiento local de cationes. En la selección de los diferentes cationes (Ca²⁺, Na⁺ y K⁺) entre sí intervienen, además, otros mecanismos de interacción de los iones con las cadenas laterales de los aminoácidos que, en gran parte, todavía se desconocen.

Además de las interacciones canal-ion, de las que depende la permeabilidad y la selectividad de iones, los canales de iones poseen mecanismos moleculares extraordinariamente sutiles y precisos que determinan las transiciones entre los estados cinéticos. Posiblemente, los ejemplos que mejor ilustran estos mecanismos se encuentran en la superfamilia de los canales de cationes (de Ca²⁺ y K⁺) regulados por el potencial. La estructura básica de estos canales la constituye una proteína tetramérica de la membrana con un poro acuoso en el centro (figura 5a). Como se indicó anteriormente (figura 2), estos canales están cerrados durante el potencial de membrana en reposo de las células (unos -70 mV en las neuronas). Cuando esta diferencia de potencial disminuye en forma brusca hasta valores de -40 a -20 mV, se produce un cambio en la conformación de la proteína que ocasiona la apertura del poro de conducción. Sobre la base de este diseño estructural básico existen diferencias pequeñas entre los canales que median el flujo de K⁺, o los que permiten el flujo de Na⁺ o de Ca²⁺. Los canales de K⁺ se componen de cuatro subunidades idénticas formadas por una cadena de unos 500 aminoácidos con seis segmentos (hélices alfa) que atraviesan la membrana (S1 a S6), y grupos amino y carboxilo terminales orientados hacia el citoplasma celular (figura 5b). El lazo de unión de los segmentos S5 y S6 lo forman aminoácidos que tapizan la cara interna del poro

c. Topología de la transmembrana de las cuatro pseudosubunidades que forman los canales de Na⁺ y Ca²⁺



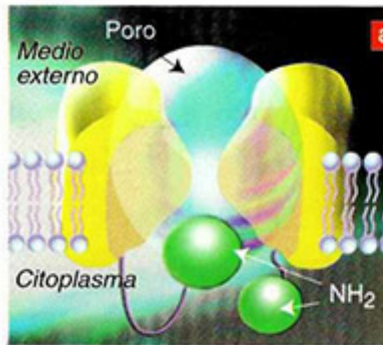
d. Alineamiento de la secuencia de los segmentos S4 en varios tipos de canales regulados por el potencial

K (ShB)	L	A	I	L	R	V	I	R	L	V	R	V	F	R	I	F	K	L	S	R	H	S	K
Na (I)	V	S	A	L	R	T	F	R	V	L	R	A	L	K	T	I	S	V	I	P	G	L	K
Ca (I)	V	K	A	L	R	A	F	R	V	L	R	P	L	R	L	V	S	G	V	P	S	L	Q

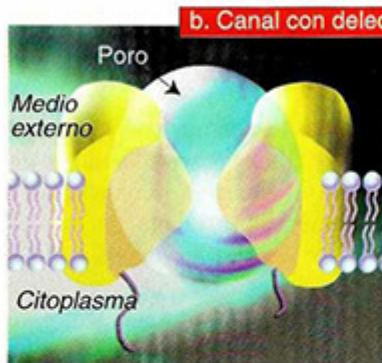
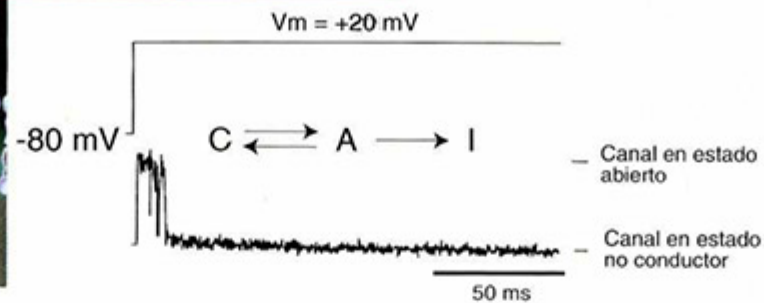
acuoso, y de ellos depende que estos canales seleccionen el ion K⁺ frente a los iones Na⁺ y Ca²⁺. Ahora bien, los canales de Na⁺ y de Ca²⁺ están compuestos de una sola cadena de aminoácidos cuatro veces mayor que un canal de K⁺. Esta larga cadena la forman cuatro dominios (I al IV), cada uno de ellos con una estructura similar a la subunidad de los canales de K⁺ (con seis segmentos que atraviesan la membrana y los respectivos lazos de unión entre éstos) (figura 5c). Al igual que en los canales de K⁺, los aminoácidos de los cuatro lazos que unen los segmentos S5 y S6 determinan la permeabilidad selectiva para Ca²⁺ o Na⁺ en cada tipo de canal. Un rasgo estructural peculiar y característico de los canales regulados por el potencial es la existencia en el segmento S4 de 5 a 7 aminoácidos cargados positivamente, lisina o arginina (K y R en la figura 5d), que se repiten cada tres aminoácidos. Estas cargas eléctricas se encuentran en el espesor de la membrana, por lo que actúan como sensores del campo eléctrico y determinan que, ante cambios del potencial de membrana, los canales sufran un cambio en su conformación que causa la apertura del poro. Si se realizan mutaciones puntuales de los aminoácidos cargados y se reemplazan por aminoácidos neutros (como serina o glutamina), la regulación de los canales por el potencial desaparece.

Junto a la "sensibilidad" al voltaje, la característica funcional más importante de los canales regulados por el potencial es el proceso que se denomina inactivación (figura 6). En la mayoría de los canales, el estado "abierto" (A) dura sólo unos pocos milisegundos, y luego pasa espontáneamente a un estado no conductor que se denomina "inactivado" (I). Este estado se diferencia del "cerrado" (C) en que se alcanza tras el estado "abierto", aun manteniéndose la membrana despolarizada. La inactivación es una característica de importancia

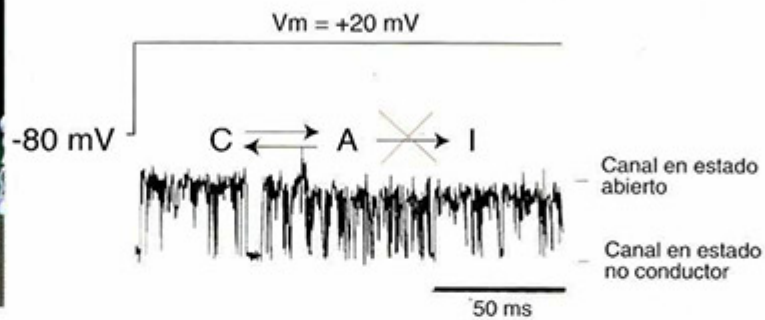
fundamental, pues limita la cantidad de iones que fluyen durante la generación de los fenómenos electrofisiológicos y aminora la disipación de los gradientes de iones y su consiguiente gasto metabólico. Además, en el sistema nervioso central, la inactivación de los canales de Na⁺ y de K⁺ es necesaria para que el potencial de acción se conduzca en una sola dirección (normalmente desde el cuerpo neuronal hacia la periferia del axón). Este hecho evita posibles indeterminaciones en el proceso de señalización intercelular, lo que acarrearía consecuencias desastrosas para el funcionamiento del cerebro como sistema de procesamiento de información. Las bases moleculares de la inactivación se describieron inicialmente en canales de K⁺, aunque un mecanismo similar también se observa en los canales de Na⁺. Los canales de K⁺ que contienen un grupo amino terminal grande se suelen inactivar en forma rápida, por lo que se ha propuesto que el grupo amino terminal de cada monómero forma una especie de péptido globular unido por una cadena de aminoácidos al segmento S1. Al abrirse el canal, este péptido accede hacia su boca interna y lo ocluye (figura 6a). El modelo de la "bola y la cadena" explica las transiciones entre estados en un canal de potasio en respuesta a un cambio de potencial (figura 6b). Tras la despolarización (paso de -80 a + 20 mV), las transiciones reversibles entre el estado cerrado (C) y el abierto (A) dan lugar a leves pulsos de corriente que duran unos pocos milisegundos, ya que el canal pasa al estado inactivo (I), que es muy absorbente y prácticamente irreversible. En canales recombinantes con deleciones de los primeros 30 ó 40 aminoácidos del extremo amino terminal, la ausencia del péptido globular determina un comportamiento cinético completamente distinto (figura 6b). En respuesta a la despolarización, los



a. Canal normal (inactivación intacta)



b. Canal con delección del amino terminal (no se produce inactivación)



canales se mantienen abiertos más tiempo, ya que se producen transiciones entre los estados abierto y cerrado sin que se produzca el paso al estado inactivo, no conductor, característico de los canales intactos.

Los canales de iones y la enfermedad

La clonación de los genes que codifican canales de iones ha dado lugar a un avance muy importante en el conocimiento de la patogenia de enfermedades hereditarias que se producen por mutaciones genéticas de canales de iones. Los ejemplos más conocidos de este tipo de trastornos (como la fibrosis quística o el síndrome del QT prolongado) se manifiestan por alteraciones no neurológicas, aunque se han descrito recientemente varias enfermedades hereditarias que cursan con migraña, ataxia o alteraciones neuromusculares producidas por mutaciones en los genes que codifican canales de Ca^{2+} o de Na^+ en neuronas. Sin embargo, las relaciones entre los canales de iones y la clínica neurológica se deben fundamentalmente a sus implicaciones fisiopatológicas en procesos tales como la epilepsia, algunas enfermedades neurodegenerativas o la isquemia cerebral. Se ha postulado que la acumulación de calcio citosólico por activación exagerada de canales de

iones de calcio está involucrada en la muerte neuronal selectiva que se observa en las enfermedades de Parkinson y Alzheimer, o tras isquemia cerebral. Finalmente, la relevancia médica del estudio de los canales de iones emana, quizá más que de ninguna otra causa, de su importancia farmacológica. No sólo existen gran número de fármacos clásicos (como los anestésicos o los antiepilépticos) que ejercen su acción modificando la actividad de los canales de iones en las neuronas, sino que gran parte de la psicofarmacología moderna (antidepresivos, neurolépticos, tranquilizantes, etc.) se basa en la modulación directa o indirecta del funcionamiento de los canales de iones. □

Lecturas recomendadas:

- Armstrong, C.M.: Voltage-dependent ion channels and their gating. *Physiological Reviews*, 72, S5-S13, 1992.
- Jan, L.Y. y Jan, Y.N.: Potassium channels and their evolving gates. *Nature*, 371, 119-122, 1994.
- Llinás, R.: The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science*, 242: 1654-1664, 1988.
- Sakmann, B. y Neher, E.: Single channel recording. Plenum Press. Nueva York. USA, 1996.

Figura 6. Resumen esquemático del mecanismo molecular de la inactivación en canales de potasio.

AGENDA ACADÉMICA 2000

EVENTOS EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

Evento	Fecha	Valor asociado	Valor público
Seminario: Herramientas básicas en procesos y aseguramiento de la calidad	Abril 20 y 21	240.000	280.000
Seminario: Nuevas estrategias y productos de la tecnología informática	Junio 7 y 8	240.000	280.000

EVENTOS PARA DOCENTES DE EDUCACIÓN BÁSICA Y MEDIA

Evento	Fecha	Valor asociado	Valor público
Seminario – Taller: Consolidación de proyectos pedagógicos y la formulación de competencias en ciencia y tecnología	3 y 4 de abril	100.000	120.000
Taller: Nuevas tecnologías en el aula de clase	3 y 4 de mayo	60.000	80.000
Taller: Enseñanza de la física creativa	30 y 31 de mayo	60.000	80.000
Taller: Pedagogía y género	4 y 5 de septiembre	60.000	80.000
Taller: La creatividad como componente esencial en la práctica de las ciencias	21 y 22 de septiembre	60.000	80.000
Taller: Formulación y administración de proyectos de investigación	30 y 31 de octubre	60.000	80.000

SALIDAS PARA JÓVENES Y PÚBLICO EN GENERAL

Evento	Lugar	Fecha	Valor asociado	Valor público
Salida de observación ASTRONOMÍA Público en general	Villa de Leyva, Boyacá	3 y 4 de junio	110.000	130.000
Campamento científico para jóvenes Observación astronómica Jóvenes de 14 a 19 años	Villa de Leyva, Boyacá	17 y 18 de junio	85.000	95.000
Salida de observación BIODIVERSIDAD Público en general	Horno de Sal, Laguna de Guatavita	8 de julio	15.000	25.000

EVENTOS INSTITUCIONALES

XIII Convención Científica Nacional	Noviembre	Pereira, Risaralda
Premio Nacional al Mérito Científico Año 2000	Abril	Santa Fe de Bogotá
Asamblea Anual de Asociados	Abril 13	Santa Fe de Bogotá



**ASOCIACION COLOMBIANA
PARA EL AVANCE DE LA CIENCIA
A.C.A.C.**

PARA MAYORES INFORMES:

Telefax: 3150728 - 2219281. Conmutador: 2213313 - 3155898 - 3155899
Correo electrónico acac3@col1.telecom.com.co
eventos1@colomsat.net.co



A microscopic image of brain tissue. A large, rounded cell is stained in shades of green and yellow, positioned on the left side of the frame. The surrounding tissue is a dense network of blue-stained fibers and smaller cells, creating a complex, textured background. The overall lighting is dark, highlighting the intricate structures of the brain tissue.

LA CONSTRUCCIÓN DEL CEREBRO

A fluorescence micrograph showing a dense network of neurons. The cell bodies and processes are stained with a bright green fluorescent marker, creating a complex web of lines and clusters against a dark background. The text is overlaid on the left side of the image.

NEURONAS

EN EL

TUBO DE ENSAYO

Beat H. Gähwiler

Profesor.

Brain Research Institute.

Universidad of Zurich.

Zurich, Suiza.

e-mail: gahwil@hifo.unizh.ch

Es muy difícil estudiar la función del sistema nervioso en animales vivos. No debe sorprender, por tanto, que los investigadores usen con frecuencia las llamadas preparaciones *in vitro*, que permiten analizar las propiedades importantes de las neuronas bajo condiciones experimentales bien definidas. La preparación *in vitro* más popular para estudios fisiológicos de grupos de neuronas son las rodajas de tejido nervioso. En la mayoría de los casos, el tejido proviene del cerebro de roedores, y se corta en rodajas cuyo espesor es sólo una fracción de milímetro. Si estas rodajas se mantienen en una solución salina fisiológica con oxigenación adecuada, el tejido sobrevive por varias horas y se puede usar para una gran variedad de estudios.

Dado que las rodajas tienen vida corta, se han tratado de establecer preparaciones *in vitro* que permitan llevar a cabo estudios más prolongados. Los primeros cultivos de tejido neuronal se realizaron hace mucho tiempo, en 1907, mediante los experimentos pioneros de Harrison. A partir de entonces, se han desarrollado varias técnicas de cultivo de tejido, y hoy el investigador tiene la posibilidad de escoger entre diversos enfoques. Dichas técnicas van desde los cultivos de células aisladas hasta los cultivos de órganos completos, en los cuales una región completa del cerebro se mantiene viva *in vitro*. Nosotros hemos establecido una técnica intermedia entre estos dos extremos. Esta técnica mantiene la organización del tejido de origen y permite el acceso a células nerviosas individuales.^{1,2} Estos cultivos de rodajas, llamados *organotípicos*, se preparan de modo similar a los ya descritos y se mantienen vivos en una incubadora por largos períodos.

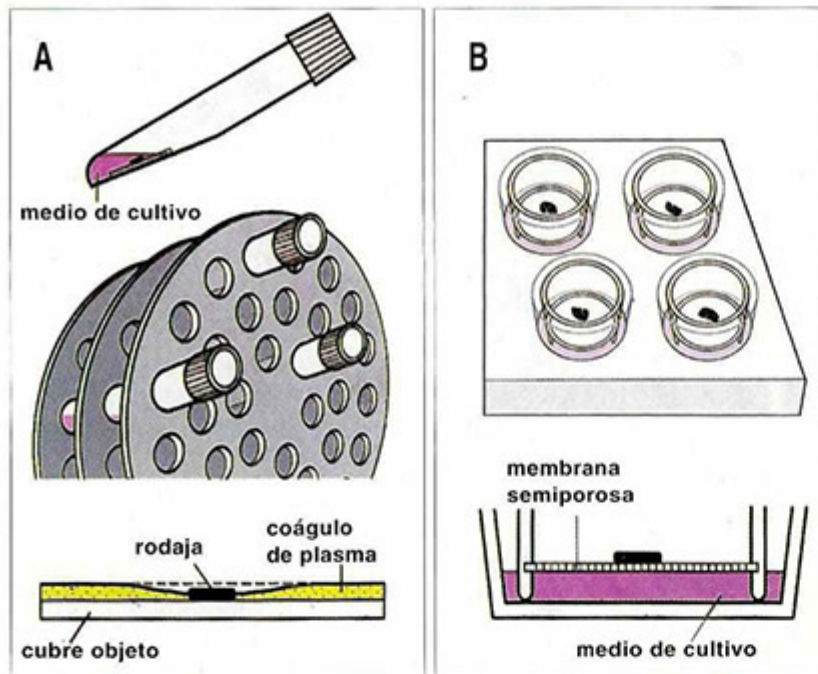


Figura 1: Preparación de cultivos organotípicos en rodajas⁴.

En cultivos mantenidos en tubos que rotan (A), se incorporan rodajas con 0,3 mm de espesor en un coágulo de plasma de pollo y se fijan en un cubreobjeto de vidrio. Los cubreobjetos se ponen en un tubo de cultivo de plástico con una cara plana y se añade una cantidad pequeña de medio de cultivo. Los tubos rotan lentamente (a 10 revoluciones por hora), de tal modo que el tejido está cubierto por el medio durante la mitad del ciclo, y se produce así una alternancia continua de alimentación y oxigenación. En los cultivos mantenidos en interface (B), el tejido se coloca directamente sobre una membrana semiporosa y se agrega medio en el fondo del plato del cultivo; estos cultivos se mantienen sin movimiento, y una de las superficies del tejido está inmersa en el medio mientras que la otra recibe directamente el oxígeno.

Preparación de cultivos organotípicos

Los cultivos de rodajas se pueden preparar a partir de tejido aislado de la mayoría de las regiones del cerebro. El primer paso consiste en extraer el tejido del cerebro y cortarlo en rodajas con un espesor de aproximadamente 0,3 mm. Dicho procedimiento se lleva a cabo en condiciones estériles. De manera sorprendente, los requisitos para mantener estas rodajas en cultivo son muy simples: sólo se requieren unas pocas condiciones esenciales. Además de la necesidad de mantener esterilidad estricta, los cultivos deben estar a una temperatura estable por encima de 30°C. El tejido debe fijarse firmemente a un sustrato y se requiere un medio de cultivo y una fuente de oxígeno apropiados. La mayoría de los investigadores usan un medio de cultivo semisintético que contiene un fluido biológico como el suero de caballo. Se proporciona una oxigenación adecuada rotando el tejido continuamente^{1,2} o manteniéndolo inmóvil en una interfase fluido-aire sobre membranas semiporosas³ (figura 1). El medio se

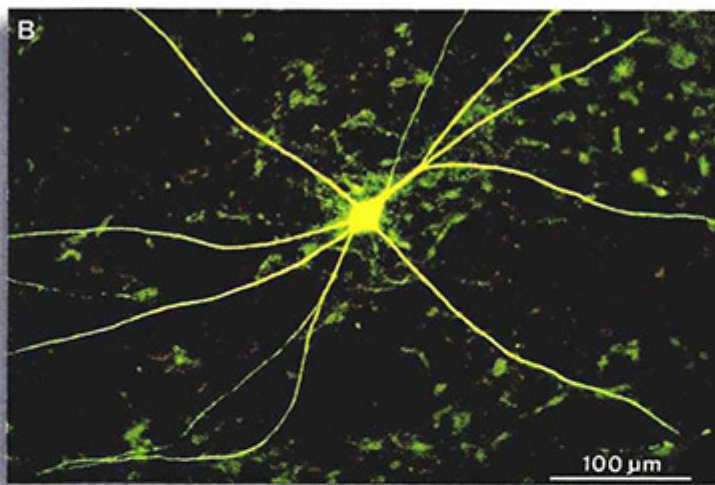
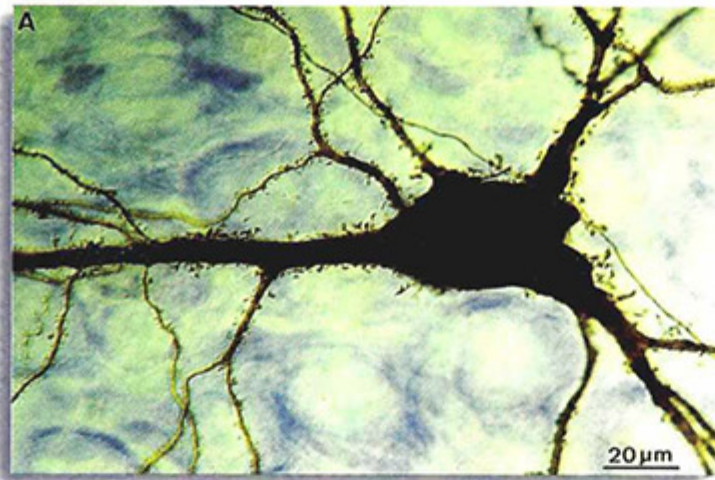
cambia una o dos veces por semana para alimentar el cultivo; en estas condiciones, el tejido sobrevive por varias semanas o incluso varios meses.

Las propiedades de los cultivos organotípicos

El tejido que se usa para producir estos cultivos proviene de animales jóvenes (roedores de aproximadamente una semana de edad), y por consiguiente es un tejido inmaduro, en proceso de desarrollo. ¿Cómo se desarrollan *in vitro* estos cultivos? Aunque el tejido es inmaduro, las propiedades básicas de su organización ya están presentes. Tras varias semanas en la incubadora, muere un gran número de

Figura 2: En los cultivos organotípicos de rodajas se mantiene la organización del tejido. La arquitectura característica del tejido se conserva durante largos períodos. La figura muestra un cultivo de una rodaja de hipocampo que lleva seis semanas *in vitro*.





células en la región en donde se efectuó el corte. Como resultado, el tejido se aplana y forma sólo unas pocas capas celulares. Las células saludables sobreviven por largos períodos, y se mantiene la arquitectura característica del tejido de origen. Esto se ve muy claramente en las rodajas de hipocampo, ya que este tejido tiene una estructura muy bien definida en la que dos capas de células en forma de U se entrecruzan (figura 2).

En el momento en que se preparan los cultivos, algunas de las neuronas están todavía generándose y otras acaban de terminar la última división celular y apenas han comenzado a crecer. El hecho de que las neuronas continúen desarrollándose en cultivo y logren formar circuitos con células vecinas, de un modo similar al proceso que tiene lugar *in vivo*, es en realidad sorprendente. Dicho de otro modo: parece que a las células no les importa, para llevar a cabo su programa de desarrollo genéticamente determinado, el estar en el cerebro o en un ambiente totalmente artificial como es el caso de una incubadora. Para estudiar en detalle la diferenciación morfológica de estas células en cultivo, se inyecta un colorante en el cuerpo celular usando un electrodo pequeño de vidrio (microelectrodo). Los datos morfológicos muestran

Figura 3: Desarrollo de la arborización dendrítica de las neuronas provenientes de las regiones anatómicamente diferentes. En el momento en que se extrae el tejido, las neuronas son inmaduras y poseen procesos dendríticos cortos. Durante las semanas que siguen, las neuronas en cultivo desarrollan arborizaciones dendríticas muy similares a las que poseerían en el animal intacto. La figura A muestra una célula piramidal de hipocampo que lleva cuatro semanas en cultivo. La figura B muestra células de los núcleos cerebelosos profundos, que tienen arborizaciones dendríticas muy diferentes con dendritas bipolares que no poseen las espinas características de las células piramidales en el hipocampo (A).

que las neuronas en cultivos organotípicos desarrollan arborizaciones dendríticas muy similares a las que poseen las neuronas del mismo tipo en el animal intacto. Por ejemplo: las células piramidales del hipocampo (figura 3) forman arborizaciones dendríticas bipolares muy complejas, y las dendritas están cubiertas por procesos finos llamados espinas. Por el contrario: las neuronas de los núcleos cerebelosos profundos forman arborizaciones dendríticas bipolares en forma de araña y no tienen espinas, tal como ocurre *in vivo*.

En estos cultivos, es posible observar neuronas vivas usando un microscopio compuesto, y se pueden estudiar procesos importantes desde el punto de vista celular y del desarrollo. Por estas razones, las técnicas de cultivo son muy apreciadas. Por ejemplo: se pueden introducir microelectrodos de vidrio en las neuronas mientras éstas son observadas, y estudiar cambios morfológicos en detalle. Además, es posible medir los cambios en la concentración de un ion determinado, ya sea en el cuerpo celular o en los procesos de una célula, usando técnicas ópticas de frontera. Finalmente, estos cultivos ofrecen condiciones ideales para la aplicación de drogas en la vecindad inmediata de las células.

Las neuronas no sólo sobreviven en estos cultivos, sino que también forman circuitos complejos con otras neuronas (figura 4). Aunque la mayoría de las conexiones se han desarrollado en un ambiente artificial, son similares a las que se establecen *in vivo*. En algunos pocos casos hay conexiones aberrantes, pero éstas se rigen por reglas similares a aquellas que rigen la formación de conexiones tras lesiones o trasplantes *in vivo*.

Cocultivos de regiones diferentes desde el punto de vista anatómico

Las técnicas de cultivo descritas en las secciones anteriores sirven exclusivamente para estudiar las propiedades de una región dada del cerebro. Sin embargo, hay muchos estudios para los cuales es útil poder analizar las conexiones entre diversas regiones del cerebro. Por esta razón, hemos investigado qué sucede al colocar dos rodajas de regiones diferentes y lejanas del cerebro en el mismo tubo de cultivo. Estos experimentos, llamados cocultivos (figura 5), han demostrado que las rodajas son capaces, no sólo de extender fibras hacia una rodaja de otra región, sino también de formar conexiones sinápticas funcionales. Esto sucede de modo específico; es decir, sólo se forman conexiones entre aquellas neuronas que se conectan *in vivo*. El grado de especificidad es sorprendente: si se ofrece a las neuronas la posibilidad de escoger entre varias neuronas, prefieren siempre formar conexiones con aquellas que son su blanco *in vivo*. Por ejemplo: las neuronas colinérgicas del *septum* desarrollan, en cocultivo, fibras hacia rodajas del hipocampo pero no hacia rodajas del cerebelo, un tejido que *in vivo* no tiene innervación colinérgica.

Aplicaciones de la técnica de cultivo organotípico de rodajas

Los cultivos de rodajas se pueden usar para explorar una gran variedad de tópicos relacionados

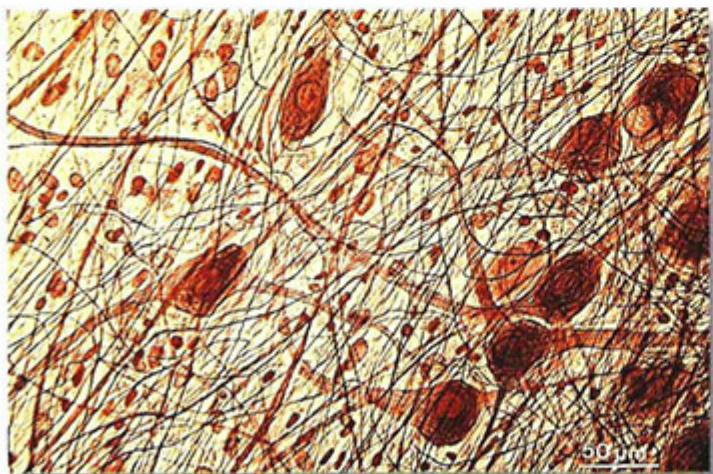
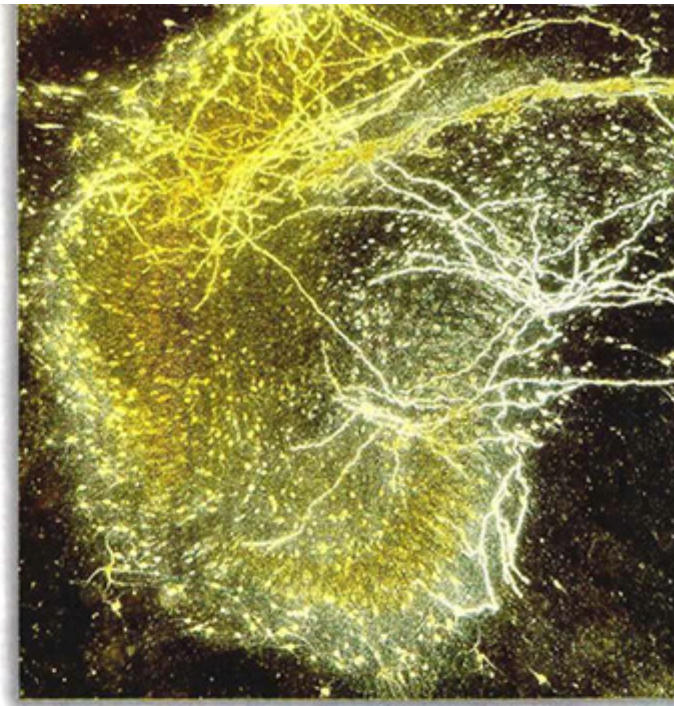


Figura 4: Circuitos de fibras neuronales. Las neuronas forman circuitos de fibras muy complejos. La figura muestra una preparación de cultivos del tronco cerebral, en tinción de plata.



con el desarrollo y la función del sistema nervioso. Para llevar a cabo experimentos fisiológicos, los cultivos se transfieren a una cámara de registro instalada a un microscopio invertido. Se usan microelectrodos de vidrio para entrar en neuronas identificadas visualmente y estudiar, por ejemplo, las propiedades eléctricas de las membranas o para analizar las características de circuitos neuronales. El hecho de que las neuronas formen monocapas permite un acceso directo a las células individuales. Esto facilita mucho los experimentos farmacológicos, ya que las drogas se pueden aplicar simplemente a través de la solución que baña las células, o se pueden dirigir a una célula dada mediante aplicaciones locales. Además, los cultivos de rodajas se usan frecuentemente para estudios de tipo morfológico.

Algunos de los estudios descritos se pueden realizar usando otras técnicas; por ejemplo, usando rodajas frescas que sobreviven *in vitro* por varias horas. Pero para algunos estudios, no hay otras técni-

Figura 6: Microcámara para registrar la actividad eléctrica de las neuronas. Para llevar a cabo experimentos fisiológicos, las neuronas se colocan en una microcámara cuya temperatura está controlada y se baña con una solución salina fisiológica. La cámara está localizada entre los elementos ópticos de un microscopio invertido. Para entrar en las células, se usan microelectrodos de vidrio manejados por medio de micromanipuladores muy precisos.



LA CONSTRUCCIÓN DEL CEREBRO

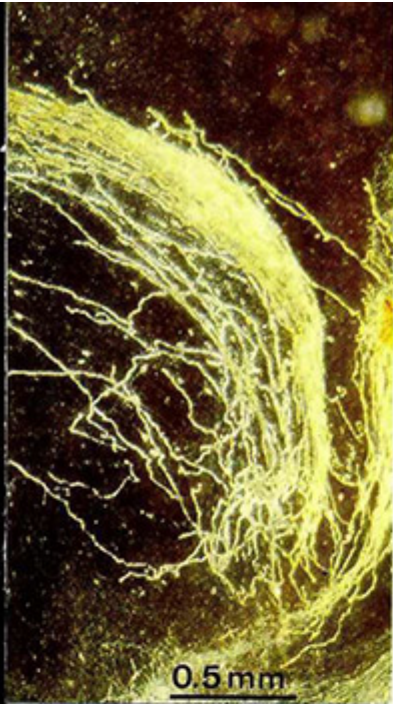


Figura 5: Crecimiento de fibras en cocultivos de rodajas. Las rodajas, obtenidas a partir de regiones diferentes del cerebro, se colocan en un cubreobjeto dejando entre ellas una distancia de aproximadamente 1 mm. Durante las primeras semanas *in vitro*, las fibras exploran el ambiente cercano y finalmente establecen conexiones funcionales con otras neuronas en el tejido blanco. La figura ilustra un cocultivo de septum (a la derecha) e hipocampo (a la izquierda), estructuras que están conectadas entre sí en el cerebro. Después de cuatro semanas *in vitro*, las fibras del septum han encontrado su tejido blanco y han entrado en el hipocampo. Las fibras se visualizan por medio de una tinción para la esterasa de la acetilcolina.

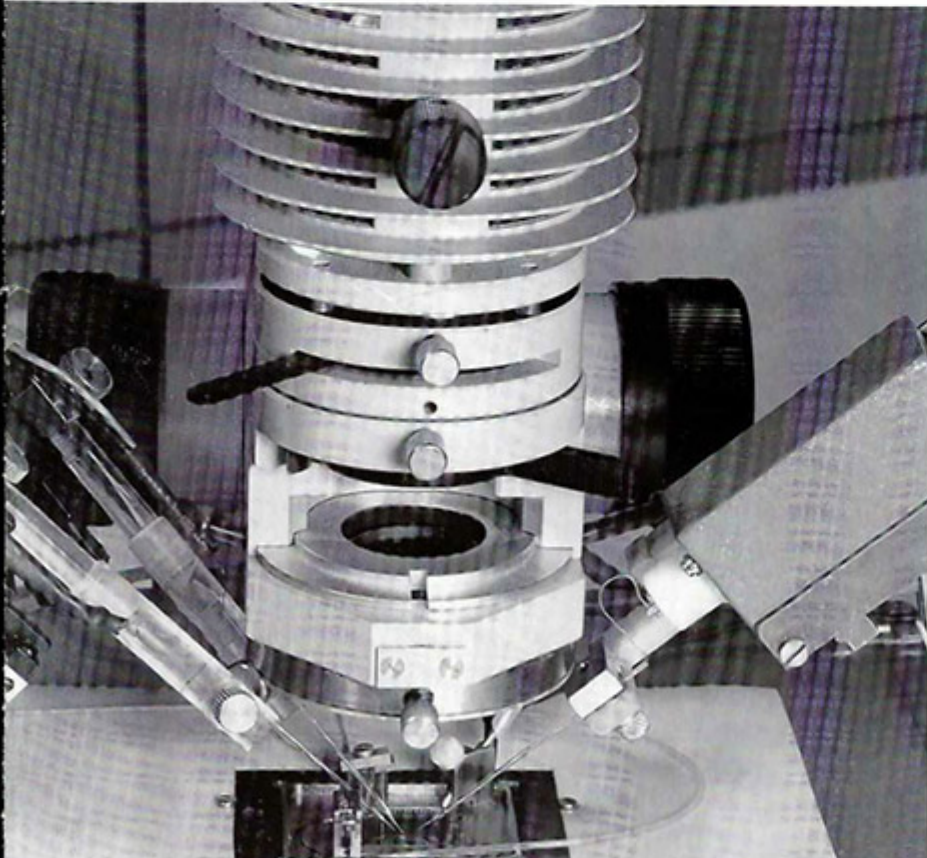
cas disponibles. Éste es el caso de estudios sobre efectos de drogas o toxinas en la escala de tiempo de varios días a semanas, que requieren que la preparación sobreviva más tiempo. Dicha sobrevivencia a largo plazo es también necesaria para estudios de tipo morfológico tales como las observaciones del desarrollo de conexiones neuronales con métodos de microscopía y video, el análisis del crecimiento de fibras y de la transmisión sináptica en cocultivos de regiones diferentes del cerebro, y los estudios sobre

la regeneración de fibras. Finalmente, esta preparación ofrece la oportunidad de investigar los efectos en las alteraciones de la expresión genética (por ejemplo, por medio de vectores virales), de la plasticidad sináptica y de las consecuencias de la isquemia.

En resumen: el investigador cuenta en el momento con un amplio rango de preparaciones *in vitro*, entre las cuales puede escoger para resolver un problema neurobiológico dado. Se ha ilustrado el potencial de los cultivos organotípicos de rodajas, que son la preparación ideal para estudios a largo plazo dado que sobreviven *in vitro* por largo tiempo. Estos cultivos nos aportan una ventana especial al cerebro, ya que nos permiten observar mediante técnicas ópticas de alto contraste las neuronas vivas organizadas en circuitos complejos y estudiar sus propiedades por medio de una gran variedad de técnicas ópticas y electrofisiológicas.

Agradecimiento

Agradezco a la doctora Isabel Llano por la traducción del texto. □



Referencias

1. Gähwiler, B.H.: *Organotypic monolayer cultures of nervous tissue. J. Neurosci. Methods* 4, 329-342, 1981.
2. Gähwiler, B.H.; Thompson, S.M.; Audinat, E. and Robertson, R.T.: *Organotypic slice cultures of neural tissue. In: Culturing Nerve Cells, chapt.III, pp.379-411. G. Banker and K. Goslin (Eds.), The MIT Press, Cambridge/MA, London, GB, 1991.*
3. Stoppini, L.; Buschs, P.-A. And Muller, D. A.: *Simple method for organotypic cultures of nervous tissue. J Neurosci Methods* 37, 173-182, 1991.
4. Gähwiler, B.H.; Capogna, M.; Debanne, D.; McKinney, R.A. and Thompson, S.M.: *Organotypic slice cultures: a technique has come of age. Trends in Neurosciences* 20, 471-477, 1997.

LA CONSTRUCCIÓN DEL CEREBRO:

La neurociencia, como rama de la Biología, está consagrada al estudio del sistema nervioso en general y en particular al del cerebro, el producto más complejo de la evolución. La neurociencia abarca, pues, un vasto campo de investigación que, de la Biología molecular y celular, pasando por el análisis del comportamiento, va hasta el estudio del pensamiento. En efecto, "la mente" sólo puede entenderse como el resultado de una serie de funciones realizadas por el cerebro. Este axioma, que a juicio de un neurocientífico no requiere demostración, se enfrenta a veces con posturas poco racionales. Así, prácticamente todo el mundo está dispuesto a aceptar el hecho de que algunos comportamientos de relativa complejidad, como el andar, son obra de la función cerebral. Sin embargo, mucha gente acepta con mayor dificultad —y a menudo incluso rechaza— que realizaciones más elevadas, como escribir un poema o extasiarse ante un cuadro de Velázquez, no sean otra cosa que acciones físico-químicas del cerebro.

Constantino Sotelo

Director, Laboratorio Neuromorfología:
Desarrollo y Evolución,
Instituto Nacional de la Salud
y de la Investigación Médica (INSERM),
Hospital de la Salpêtrière, París, Francia.

ETAPAS
PRECOCES E
INTERMEDIAS

EL DESAFÍO DE LA BIOLOGÍA DEL SIGLO XXI SERÁ, SIN DUDA, LLEGAR A ENTENDER CÓMO SE DESARROLLA Y FUNCIONA UN SISTEMA TAN COMPLEJO COMO EL CEREBRO.

El cerebro, situado en la interfase del cuerpo con el mundo exterior, es el dispositivo central que procesa la información que recibimos. Gracias al sistema nervioso, podemos analizar e integrar las informaciones provenientes del mundo exterior y, por último, comunicarnos con él. El sistema nervioso está formado por miles de millones de unidades fundamentales, llamadas neuronas, organizadas en conjuntos que se conectan entre sí para crear circuitos de una extraordinaria complejidad. Además de las neuronas, el sistema nervioso contiene una multitud aún mayor de células no nerviosas, las células gliales, que son indispensables para su desarrollo y función. Lo que caracteriza al cerebro es, pues, la diversidad extrema de sus componentes moleculares y celulares, lo que le proporciona posibilidades combinatorias infinitas para la formación de circuitos neuronales que son la base del comportamiento animal. El desafío de la Biología del siglo XXI será, sin duda, llegar a entender cómo se desarrolla y funciona un sistema tan complejo.

La construcción del cerebro

Uno de los campos más activos y fecundos de la neurociencia actual, producto de los nuevos conceptos adquiridos gracias a la revolución tecnológica de la Biología molecular, es el de la Neurobiología del desarrollo, que busca comprender los mecanismos que intervienen en la construcción del sistema nervioso. En otras palabras: se intenta saber cómo el cerebro, órgano con una diversidad de moléculas, células y conexiones prácticamente ilimitada, se organiza a partir de unas pocas células que aparecen precozmente en el embrión tras repetidas divisiones del huevo fecundado. Los conocimientos acumulados hasta los años setenta han sido sobre todo descriptivos, aunque la Embriología experimental también ha logrado avances conceptuales importantes. Por citar uno, es posible referirse al concepto de *inducción neural*, de Hans Spemann. Este gran embriólogo alemán pudo probar que el ectodermo primitivo, que da origen tanto a la piel como al sistema nervioso, no puede diferenciarse en el sistema nervioso si las células que lo componen no establecen previamente contacto con el mesodermo, la capa de células subyacentes. Este contacto ectomesodérmico inicia la etapa de

neurulación o formación de la placa neural, esbozo de lo que más tarde será el sistema nervioso.

Según estos conceptos, que llamaremos clásicos, el desarrollo del cerebro pasa por etapas sucesivas con una dimensión temporal precisa: cada nueva etapa no puede comenzar sin estar preparada por la precedente. Así, la etapa de neurulación se continúa con el cierre de la placa neural, que da lugar a un cilindro hueco: el tubo neural. La pared de este tubo está compuesta de un epitelio unicelular llamado neuroepitelio. Las células neuroepiteliales se dividen rápidamente, engrosando la pared del tubo neural. Las células hijas se extienden desde su superficie interna, o superficie ventricular, hasta su superficie externa o pial. El tubo neural no guarda mucho tiempo su forma cilíndrica, sino que va a adquirir unas dilataciones regularmente espaciadas, que le dan un aspecto segmentado. Esta segmentación es el resultado de una proliferación celular diferencial: la proliferación es muy rápida en el centro de los segmentos, y mucho más lenta en sus bordes. A finales del siglo XIX, los embriólogos ya habían observado la morfología segmentada del tubo neural; sin embargo, su valor efectivo para la morfogénesis del sistema nervioso central ha sido objeto de controversia a lo largo de todo este siglo. Los aportes de la Genética y de la Biología celular han permitido llegar al concepto actual, que establece que esta organización segmentada representa un proceso morfogénico primordial, base de la emergencia de las distintas estructuras nerviosas adultas.

El descubrimiento, en los años ochenta, de los genes *HOX* de vertebrados y de su homología con los genes *HOM* de la mosca de la fruta (la *Drosophila*, modelo extremadamente útil para el estudio de la Neurogenética) hizo sospechar que la expresión del complejo genético *HOX* estaba en relación con las divisiones consecutivas del rombencéfalo, estructura que da origen al cerebelo y parte del tallo cerebral. La confirmación de esta hipótesis ha podido realizarse gracias a experimentos de inactivación o sobreexpresión de los genes *HOX*. Las cascadas de regulación de dichos genes son uno de los temas más abordados en la actualidad. Se espera así llegar a comprender los mecanismos por los que las distintas regiones del tubo neural darán origen a los diferentes centros nerviosos.

La Biología molecular ha permitido descubrir que la estrategia genética del desarrollo del encéfalo

de los vertebrados, incluido el ser humano, es muy semejante a la empleada en la construcción del cerebro de invertebrados como la drosófila. En la drosófila, todos los genes *HOM*, responsables del desarrollo de los segmentos anteroposteriores, se encuentran en un cromosoma único. La disposición de esos genes en el cromosoma reproduce el orden de su expresión a lo largo del eje anteroposterior del insecto: el mapa cromosómico y el corporal son colineales. Esta colinariedad permite considerar el cromosoma que contiene los genes *HOM* como la representación espacio-temporal completa del proceso de desarrollo de los segmentos, como si un protomapa del esquema corporal estuviese inscrito en el cromosoma. La segmentación de la drosófila es el resultado de la expresión de un programa genético estricto, y, por analogía, la segmentación del tubo neural de los vertebrados sería también el resultado del código genético.

¿Quiere decir esto que en la construcción del cerebro todo está predeterminado por los genes? La respuesta es no. Ningún animal, ni siquiera los más primitivos, tiene un sistema nervioso construido únicamente con instrucciones genéticas. Siempre hay sitio para lo epigenético, como se denominan esos otros factores, ya ambientales, ya aleatorios. Lo cierto es que los procesos epigenéticos, casi inexistentes en los animales más primitivos, aumentan en importancia de manera progresiva y rápida a lo largo de la filogénesis, hasta llegar al ser humano. El rasgo más importante que distingue la naturaleza humana de la animal no es sólo genético: está sobre todo caracterizado por la gran importancia que adquieren los procesos epigenéticos en la ejecución del programa inscrito en su código genético durante la construcción del cerebro.

Desarrollo precoz del esbozo del cerebelo

Dentro del marco de las investigaciones dedicadas a estudiar la especificación de los centros nerviosos, se tomarán como ejemplo los trabajos correspondientes a los procesos involucrados en la especificación precoz del territorio del cerebelo, centro utilizado como referencia en los trabajos realizados en nuestro laboratorio. Durante las primeras etapas de la segmentación del tubo neural, van a formarse las tres vesículas encefálicas primordiales:

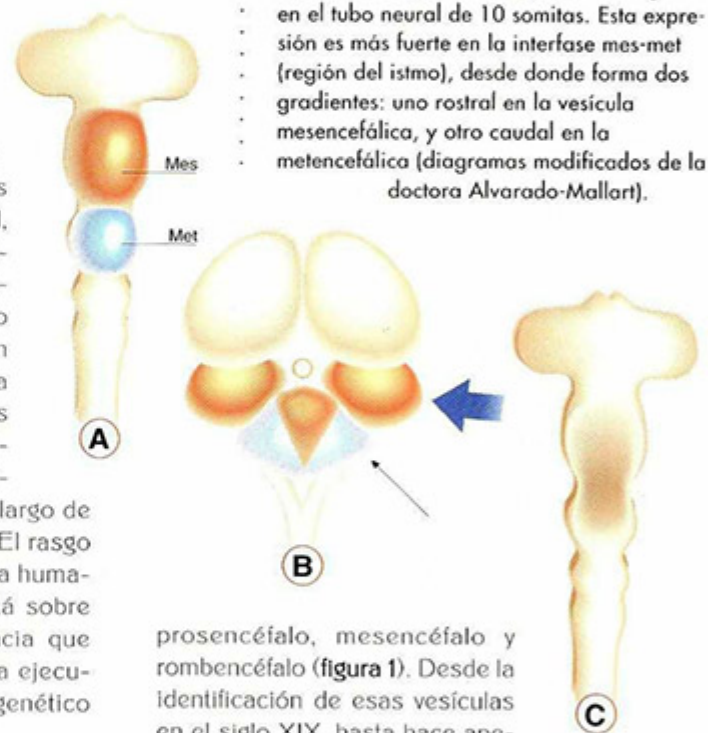
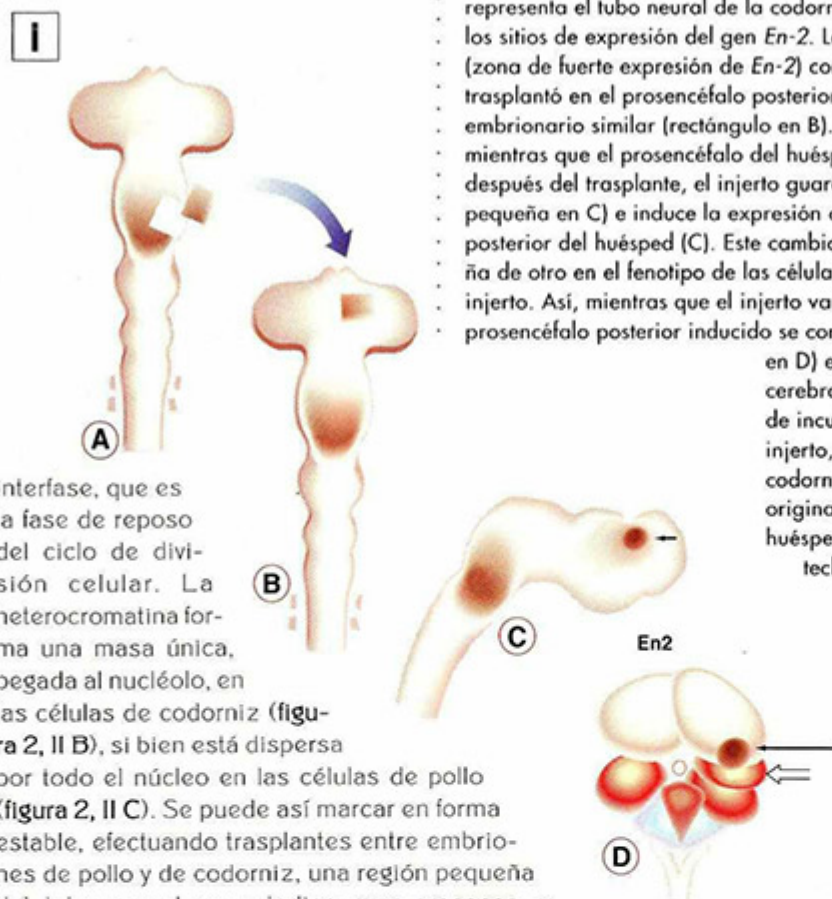


Figura 1. Territorios del tubo neural que dan origen al cerebelo. (A) Representación esquemática del tubo neural de un embrión de pollo de unas 36 horas de incubación (estadio de 10 somitas). El tubo neural no es cilíndrico y presenta dilataciones o vesículas: mes (rojo) corresponde a la vesícula mesencefálica; met (azul) corresponde al primer rombómero, también llamado vesícula metencefálica. (B) A la eclosión del huevo, el cerebelo (flecha pequeña) está formado por dos territorios, uno medial de origen mesencefálico (rojo), y otro lateral de origen metencefálico (azul); mientras que el techo óptico (flecha grande) tiene su origen únicamente en la vesícula mesencefálica (rojo). (C) Esquema que representa el patrón de expresión del gen *En-2* en el tubo neural de 10 somitas. Esta expresión es más fuerte en la interfase mes-met (región del istmo), desde donde forma dos gradientes: uno rostral en la vesícula mesencefálica, y otro caudal en la metencefálica (diagramas modificados de la doctora Alvarado-Mallart).

prosencefalo, mesencefalo y rombencefalo (figura 1). Desde la identificación de esas vesículas en el siglo XIX, hasta hace apenas diez años, se consideraba que cada vesícula correspondía a una de las grandes divisiones del sistema nervioso adulto. Así, el cerebelo se originaría exclusivamente de la región dorsal (placa alar) de la primera vesícula rombencefálica.

Sin embargo, las nuevas técnicas para marcar células específicas, introducidas por Nicole Le Douarin con los embriones quiméricos pollo-codorniz, han permitido obtener un mapa de regiones del tubo neural y estudiar el origen preciso del cerebelo. Esta técnica está basada en la organización de la heterocromatina en el núcleo de las células en



interfase, que es la fase de reposo del ciclo de división celular. La heterocromatina forma una masa única, pegada al nucléolo, en las células de codorniz (figura 2, II B), si bien está dispersa por todo el núcleo en las células de pollo (figura 2, II C). Se puede así marcar en forma estable, efectuando trasplantes entre embriones de pollo y de codorniz, una región pequeña del tubo neural en estadios muy precoces, y seguir su diferenciación durante el desarrollo. Con esta técnica, empleada por vez primera en nuestro laboratorio, para el estudio del desarrollo del sistema nervioso central en 1984, con la colaboración de Rosa Magda Alvarado-Mallart, se ha logrado realizar un mapeo casi completo de las regiones del tubo neural.

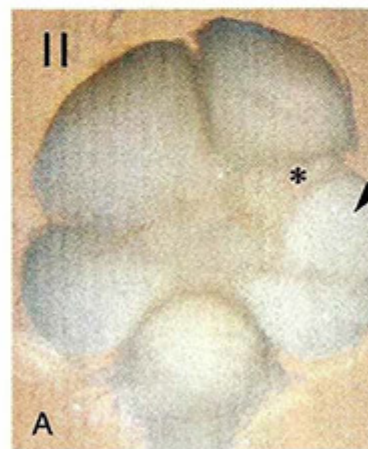
Estos trabajos realizados entre 1989 y 1996, por Rosa Magda Alvarado-Mallart (en colaboración con Salvador Martínez, Sandrine Millet y Marion Wassef) en nuestro laboratorio, han demostrado—con embriones quiméricos pollo-codorniz—, que en el segundo día de incubación (E2) el esbozo del cerebelo se sitúa no sólo en el rombencéfalo, como dirían los conceptos clásicos, sino en el mesencéfalo, la vesícula vecina. Es decir, el cerebelo se origina a partir de dos esbozos independientes, que van a fusionarse más tardíamente (figura 1).

La división en regiones del cerebelo del tubo neural está precedida y acompañada por la expresión de genes del desarrollo, muchos de ellos

Figura 2. Acción inductora de la región de la constricción mesometencefálica (región del istmo) en el prosencéfalo posterior. (I) En el esquema (tomado de Alvarado-Mallart, J. Neurobiol. Vol. 24 ; 1993) (A) representa el tubo neural de la codorniz, a unas 30 horas de incubación, y los sitios de expresión del gen *En-2*. La zona vacía en la región del istmo (zona de fuerte expresión de *En-2*) corresponde al injerto donante, que se trasplantó en el prosencéfalo posterior de un embrión de pollo en un estadio embrionario similar (rectángulo en B). Nótese que el injerto expresa *En-2*, mientras que el prosencéfalo del huésped es *En-2* negativo. Veinte horas después del trasplante, el injerto guarda su expresión de *En-2* (flecha pequeña en C) e induce la expresión de este gen en el prosencéfalo posterior del huésped (C). Este cambio en la expresión de *En-2* se acompaña de otro en el fenotipo de las células neurales del pollo en contacto con el injerto. Así, mientras que el injerto va a dar cerebelo (flecha larga en D), el prosencéfalo posterior inducido se convertirá en techo óptico (flecha abierta

en D) en vez de tálamo. (II) Fotografías del cerebro del embrión quimérico a los 16 días de incubación. El asterisco (A) muestra el injerto, que está formado por células de codorniz (cromatina de codorniz en B) y origina un minicerebelo. El territorio del huésped posterior al trasplante origina un techo óptico supernumerario (flecha en A), que, como el estudio histológico muestra bien, se trata de un techo óptico formado por células de pollo (cromatina de pollo en C). (Esquema modificado y Fotografías de la doctora Alvarado-Mallart).

homólogos a los genes de la drosófila. Es así que dos señales opuestas van a definir el límite de los esbozos del cerebelo. Estas señales son producidas por la expresión de dos factores de transcripción llamados *Otx-2* y *Gbx-2*, y cuyos límites de separación coinciden con el límite del esbozo del cerebelo. La falta de coincidencia entre la separación del rombencéfalo y el mesencéfalo y la línea de demarcación génica *Otx-2* / *Gbx-2* es sólo transitoria. El análisis del devenir de este límite con quimeras pollo-codorniz ha mostrado que, a los tres días de incubación (E3), el límite génico y el anatómico



coinciden. Estos resultados muestran la existencia de movimientos del neuroepitelio del cerebelo que desplazan los límites anatómicos para alcanzar la línea de demarcación génica.

Sin duda, el descubrimiento más interesante de estos estudios se ha conseguido con quimeras pollo-codorniz, en las que ha sido posible trasplantar toda esa región de las líneas primordiales del cerebelo a un nivel más alto del encéfalo en la región que da origen a los núcleos del tálamo. (figura 2, I). En estos embriones quiméricos, el implante ha dado lugar a cerebelo (figura 2, I D; II A, B), como se podía esperar. Lo sorprendente ha sido ver que el neuroepitelio vecino, en vez de dar origen a tálamo, se transforma ahora en tejido mesencefálico (figura 2, I D; II C). Estos resultados muestran que esta región es fuente de factores secretados, capaces de reproducir el programa completo del desarrollo de las vesículas del tejido donante. Se puede concluir, entonces, que el istmo tiene una actividad inductora, en el mismo sentido en que antes hemos descrito el proceso de inducción neural de Spemann.

La identificación molecular de dichos factores secretados y la organización temporal de la cascada molecular provocada por la acción de esos

factores ístmicos son aún mal conocidos. Recientemente, Salvador Martínez, con experimentos relativamente simples, ha conseguido avanzar en el análisis molecular de este proceso inductivo. Bolitas de material plástico inerte, cargadas con la proteína recombinante de un factor de crecimiento normalmente producido en esta región

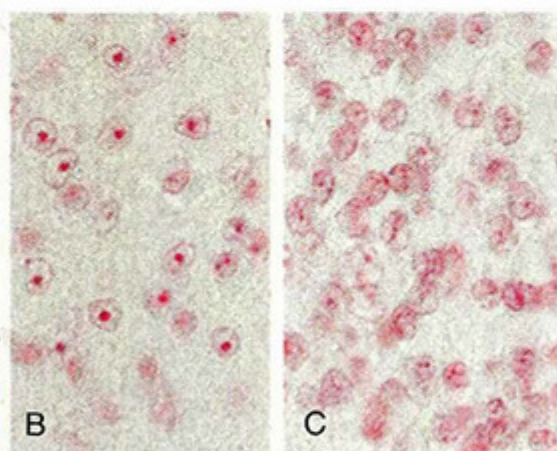
límitrofe entre rombencéfalo y mesencefalo (el "fibroblastic growth factor-8", FGF-8), han sido implantadas en diversos sitios del tubo neural de embriones de pollo durante el segundo día de incubación. Los resultados han sido de gran valor: la aplicación de FGF-8 en la región del tálamo reproduce la acción compleja del trasplante mencionado y provoca la transformación del tálamo en tejido mesencefálico. La aplicación de FGF-8 en

el mesencefalo provoca la transformación en tejido cerebeloide. Sin embargo, si las bolitas que liberan FGF-8 son puestas en el rombencéfalo, no se detecta ninguna influencia de este factor de crecimiento sobre el fenotipo de esta vesícula. Así, según la región del tubo neural expuesta a la acción del FGF-8, la respuesta es distinta. Cuando se aplica a territorios permisivos, el fenotipo inducido corresponde siempre a tejido mesencefálico o de cerebelo. Saber si el FGF-8 actúa allí solo o conjuntamente con otros factores secretados, es una de las preguntas que piden una respuesta rápida.

Por el momento, lo que sí parece muy claro con el análisis de todos los resultados ya expuestos, es que las vesículas mesencefálica y rombencéfálica se desarrollan de manera concertada, y que su disposición antero-posterior está regulada por una región inductora situada en su centro. Varios genes que se expresan en la región y que están involucrados en la especificación de los esbozos cerebeloso y del techo del mesencefalo han sido identificados: *FGF-8*, *En-1* y *-2*, *Wnt-1*, *Pax-2* y *-5*, *Gbx-2* y *Otx-2*. Determinar cuáles son las combinaciones responsables del fenotipo del cerebelo y cuáles dan origen al tejido mesencefálico, es trabajo que se está realizando en varios laboratorios. Los embriones quimeras pollo-codorniz, y sobre todo la disección genética del proceso de desarrollo, usando la poderosa herramienta de la inactivación funcional de los genes en ratones, van a dar pronto solución a esta incógnita. Por el momento, podemos cerrar esta sección sobre las fases precoces del desarrollo del cerebelo diciendo que la especificación del tubo neural es el resultado de una combinación de expresión de genes y de interacciones celulares que van poco a poco subdividiendo el tubo neural en regiones cada vez menores.

Desarrollo postmitótico del cerebelo

Los procesos de división en regiones del tubo neural que se acaban de detallar ocurren en una fase en la cual la pared de ese tubo tan sólo contiene células neuroepiteliales pluripotenciales (que pueden generar tanto neuronas como células gliales), dedicadas a dividirse rápida y profusamente. Estas células, todas con aspecto semejante, van a generar la diversidad de fenotipos neuronales y gliales que caracterizan al cerebelo. El largo y costoso proceso de la especificación neuronal, regulado por otro concomitante de restricción génica,

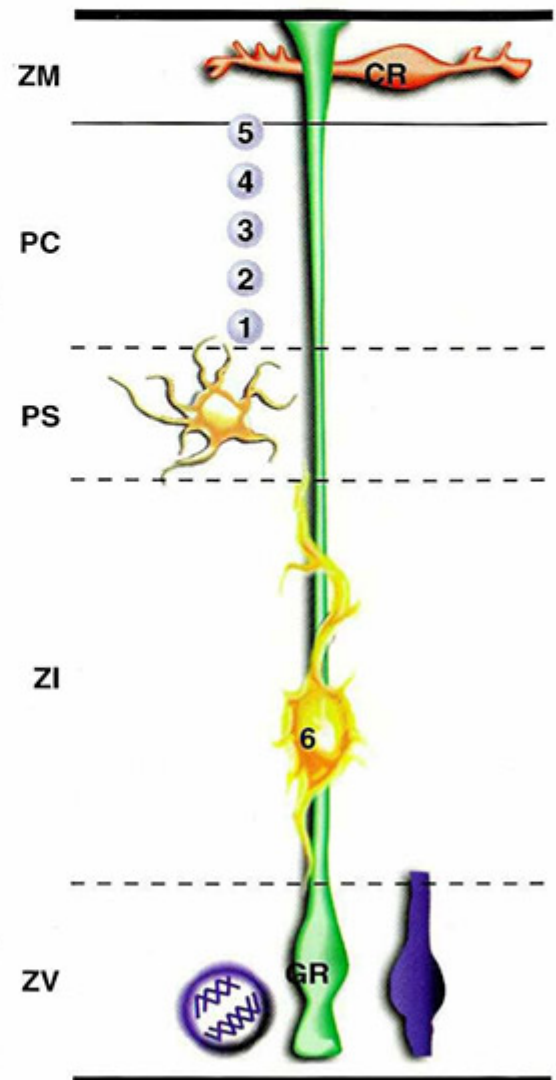


y seguido por la formación de los circuitos cerebelosos, tiene lugar según un plan temporal preciso, en el que se pueden identificar las etapas que resumimos a continuación:

(i) La etapa de *proliferación celular* prosigue en el neuroepitelio primitivo del cerebelo. A cada división celular, los progenitores van poco a poco perdiendo su pluripotencialidad y aumentando su especificación. Al cabo de un número determinado de divisiones, distinto para cada población de neuronas, los progenitores -ahora neuroblastos- van a acabar su proliferación y, después de la última división, salen del ciclo celular transformados en neuronas inmaduras (las neuronas son células que han perdido su capacidad proliferativa y están destinadas a sobrevivir durante toda la vida del animal). El instante que corresponde a la última división celular representa la "fecha de nacimiento", que es diferente para cada tipo de neurona. En animales de laboratorio de desarrollo nervioso

rápido, como es el caso de la rata y del ratón, las fechas de nacimiento de neuronas con el mismo fenotipo son muy cercanas. Sin embargo, pueden extenderse durante varias semanas en especies de desarrollo lento, como es el caso de los primates, incluido el ser humano. Una particularidad del cerebelo es que su zona germinativa va a generar un neuroepitelio secundario que, extendiéndose por toda la superficie del esbozo del cerebelo, forma la capa granulosa. Ésta contiene la población más numerosa de neuronas de todo el sistema nervioso. El cerebelo se diferencia del resto del sistema nervioso porque dispone de dos zonas germinativas: la zona ventricular, de proliferación temprana, y la capa granulosa, de proliferación más

Figura 3. Representación esquemática (modificada de un dibujo original del doctor Pasko Rakic, 1973) de la migración gliofilica en la corteza cerebral en un embrión de ratón de unos 16 días (E16). El esbozo de corteza cerebral está formado por las siguientes capas: ZV = zona ventricular, que contiene los precursores neuronales; ZI = zona intermedia, que contiene las últimas neuronas generadas (6) que migran sobre la glia radial (GR); PS = placa subcortical, que contiene las neuronas transitorias de esta subplaca. PC = placa cortical, que da origen a las capas corticales adultas. Nótese que las capas horizontales que van a formarse se disponen según un orden secuencial ascendente (1, 2, 3, 4, 5); es decir, que las primeras neuronas generadas van a quedarse en las zonas más profundas. Este orden muestra que todas las células de la corteza cerebral que siguen la migración gliofilica pasan por la zona más superficial o zona marginal (ZM), donde están situadas las células de Cajal-Retzius (CR). Nótese también que la glia radial (GR) atraviesa completamente (del ventrículo a la región subpial, trazos negros continuos) el esbozo de la corteza cerebral.



tardía, que en los mamíferos continúa dividiéndose bastante después del nacimiento.

(ii) En la mayoría de los centros nerviosos, la etapa de proliferación celular es seguida por una etapa de *migración* de las neuronas inmaduras. Como mencionamos, las neuronas se generan en el epitelio germinativo, a cierta distancia de sus emplazamientos definitivos. Así, las células de Purkinje –el elemento fundamental de la corteza del cerebelo– se generan en la zona ventricular que bordea el techo del cuarto ventrículo, y deben ser encaminadas, por un proceso de migración neuronal, a lo que será la corteza del cerebelo. Si el proceso de migración celular está alterado, es obvio que la organización del cerebelo resultará alterada, y dará lugar a enfermedades del cerebelo. Éste es, por ejemplo, el caso del ratón afectado por una mutación espontánea llamada “*reeler*”: las células de Purkinje no consiguen migrar, se quedan de manera ectópica en la sustancia blanca y provocan en el ratón un síndrome cerebeloso con temblor e incoordinación motora. Desde los años setenta, gracias a las investigaciones de Pasko Rakic, se sabe que la mayoría de las neuronas que forman los centros nerviosos organizados en capas, como son las cortezas cerebral y del cerebelo, alcanzan su emplazamiento definitivo deslizándose por medio de ejes preestablecidos por la glía radial (migración gliofilica) (figura 3). Esta migración no es universal. Por ejemplo: las neuronas *precerebelosas*, que desde centros específicos del tallo cerebral se proyectan al cerebelo, migran perpendicularmente a los ejes de glía radial, como mostramos hace ya casi quince años. En el cerebelo, sin embargo, con excepción de las interneuronas inhibitorias, cuya vía de migración no está aún bien conocida, las células de Purkinje y las granulosas siguen para su desplazamiento ejes

gliales. El proceso de migración gliofilica es complejo e implica la mediación de sistemas con receptores múltiples. Este proceso comienza con una fase de reconocimiento entre membranas de la neurona premigratoria y de la glía radial. Más tarde, a través de una fase de interacción neuroglial regulada por moléculas de adherencia celular (sobre todo las pertenecientes a la familia de las inmunoglobulinas: LI/Ng-CAM y NCAM), van a producirse señales transmembrana que inician el movimiento migratorio de la neurona. Estas señales provocan una cascada de acontecimientos intracelulares en los que intervienen segundos mensajeros, proteínas G y, sobre todo, calcio. Las variaciones del calcio intracelular son responsables, entre otras muchas cosas, del ensamblaje y activación de las proteínas del citoesqueleto, necesarias para el movimiento celular.

La glía radial, originada muy precozmente en el neuroepitelio germinativo, tiene vida transitoria, pues desaparece al final de la migración y se transforma en un tipo de célula denominada astrocito. A pesar de la importancia de la glía radial en el desarrollo del sistema nervioso, los mecanismos celulares que regulan la identidad y función de estas células son apenas conocidos. Mary Beth Hatten ha demostrado, con cultivos celulares, que las formas aplastadas de astrocitos maduros son capaces de transformarse en formas alargadas de glía radial si se cumplen determinadas circunstancias. Estos experimentos indican que las interacciones neurogliales regulan la adquisición y el mantenimiento del fenotipo de glía radial. Con referencia a este mismo tema, recientemente se efectuó en el laboratorio de Tom Curran la clonación del gen responsable de la mutación “*reeler*”, que ha permitido conocer la configuración de una proteína inactiva que se ha denominado la reelina. En el embrión de ratón, las células de Cajal-Retzius (c-CR) de la corteza cerebral, así como las de la capa granulosa del cerebelo, expresan la reelina. Las c-CR son las neuronas de la corteza cerebral, generadas más precozmente. Ocupan desde su última división celular la región más superficial, llamada zona marginal (figura 3). Lo interesante es que esas neuronas tienen una vida efímera (único caso conocido en el sistema nervioso de los mamíferos) y desaparecen en la segunda semana postnatal, simultáneamente con el final de la etapa de migración neuronal. Desde su descubrimiento hace más de un siglo por el gran histólogo español Santiago Ramón y Cajal, el papel funcional de esas neuronas

EL CEREBELO SE DIFERENCIA DEL RESTO

DEL SISTEMA NERVIOSO PORQUE DISPONE DE DOS

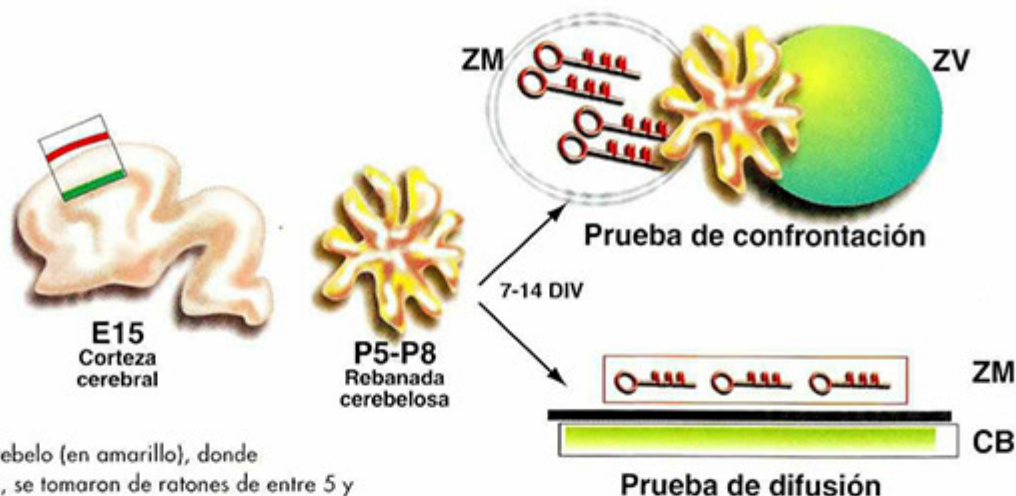
ZONAS GERMINATIVAS: LA VENTRICULAR,

DE PROLIFERACIÓN TEMPRANA, Y LA GRANULOSA,

DE PROLIFERACIÓN MÁS TARDÍA.

Figura 4. Diagrama explicativo de los cultivos realizados para demostrar la acción de las células de Cajal-Retzius de la corteza cerebral sobre los cambios fenotípicos de la glía de Bergmann del cerebelo y sobre la dirección de la migración de los granos del

cerebelo. Las rebanadas de cerebelo (en amarillo), donde no hay células de Cajal-Retzius, se tomaron de ratones de entre 5 y 8 días de nacidos. Los explantes enriquecidos en células de Cajal-Retzius se tomaron de la zona marginal del esbozo de la corteza cerebral de un embrión de 15 días (células de Cajal-Retzius y zona marginal en rojo). Los explantes desprovistos de células de Cajal-Retzius (experimentos controles) se tomaron de la zona ventricular (en verde) del esbozo de la corteza cerebral de los mismos embriones. Los cocultivos se mantuvieron *in vitro* entre 7 y 14 días (7-14 DIV). En las pruebas de confrontación, las rodajas de cerebelo estaban adosadas por un lado a los explantes enriquecidos en células de Cajal-Retzius (ZM), y por el otro, a explantes desprovistos de esas células (ZV). En las pruebas de difusión, la rebanada de cerebelo (CB) estaba superpuesta al explante con células de Cajal-Retzius (ZM), y separada de este último por una membrana semipermeable (trazo negro entre ZM y CB). Esta configuración de los cocultivos permite la difusión de moléculas entre ZM y CB e impide, a la vez, los contactos entre células



sigue siendo un enigma. Sin embargo, hay una serie de datos que dejan pensar que las c-CR están involucradas en la etapa de la migración neuronal: primero, las c-CR ocupan una posición clave en la zona marginal, por la que transitan todas las neuronas corticales en migración; segundo, estas neuronas producen la reelina; y tercero, en la corteza cerebral del ratón "reeler", la migración neuronal está alterada.

Recientemente, en nuestro laboratorio, en colaboración con Eduardo Soriano y Rosa-Magda Alvarado-Mallart, se analizó el papel funcional de las c-CR. Empleando trasplantes enriquecidos de c-CR de la corteza cerebral de embriones de ratón de 14 ó 15 días de gestación, implantados en el cerebelo de ratón adulto, hemos podido mostrar que la presencia de las células trasplantadas induce a la transformación fenotípica de glía adulta en glía radial. Esta transformación dura unas dos semanas, hasta la desaparición de las c-CR, y no se produce si el implante de células corticales no contiene c-CR. Estos resultados indicaban que las c-CR intervienen en el proceso de adquisición del fenotipo de glía radial. Sin embargo, estos experimentos no permiten determinar el papel de las c-CR durante la migración celular: ¿Regulan la morfología de los astrocitos, induciendo a la adquisición y al mantenimiento de la glía radial? ¿Actúan directamente por contacto, o, por el contrario,

liberan factores difusibles que actúan a distancia? ¿Son capaces de atraer a las neuronas en migración? Para contestar a todas estas preguntas, hemos realizado series de cultivos organotípicos siguiendo dos modalidades: i) cocultivos adyacentes (pruebas de confrontación), y ii) cocultivos superpuestos y separados por una membrana semipermeable (pruebas de difusión) (figura 4). Los resultados obtenidos con cocultivos de cerebelo y corteza cerebral (prueba de confrontación) han permitido afirmar que las c-CR no sólo inducen al fenotipo de glía radial, sino también a la formación de "andamios gliales", normalmente ausentes de los cultivos postnatales de cerebelo (figura 5A). El empleo de membranas semipermeables, obtenidas separando los cultivos de cerebelo de los explantes enriquecidos en c-CR (prueba de difusión), nos ha permitido demostrar que los factores inductores son difusibles (figura 5B). Finalmente, hemos visto que en pruebas de confrontación con c-CR adyacentes a la superficie de los cultivos de cerebelo (directamente opuestas a la capa de los granos externos), las c-CR invierten la dirección de los granos, que bajo esas condiciones migran masivamente dentro del explante de c-CR, mientras que no lo hacen hacia el interior del explante de cerebelo que los produce (figura 5A). Estos resultados aportan datos esenciales sobre la función de las c-CR. Estas células están implicadas, por lo menos,

en tres funciones primordiales: 1) en la formación y el mantenimiento de los ejes de la glía radial; 2) en la promoción del crecimiento y la organización de esos ejes; 3) en la orientación de la dirección de la migración neuronal. Además, nuestro protocolo experimental, usando explantes híbridos de corteza cerebral y del cerebelo, indica que estas interacciones neuro-gliales son reguladas por factores comunes al cerebelo y a la corteza cerebral.

Las neuronas, una vez han alcanzado su localización definitiva, van a pasar por otra serie de etapas: diferenciación morfológica, bioquímica y funcional; crecimiento de axones; establecimiento de mapas de proyección para, por fin, realizar otro de los periodos clave del desarrollo, la sinaptogénesis o formación de contactos funcionales entre neuronas para establecer los circuitos neuronales.

Las neuronas que habían adquirido para su migración formas alargadas y bipolares (las más

adaptadas para su deslizamiento glial), van a proseguir su *diferenciación morfológica*. Una de las dos prolongaciones va a transformarse en axón, que puede alcanzar una gran extensión y es poco ramificado, mientras que de la otra, o directamente del cuerpo celular, van a emerger numerosas prolongaciones más cortas y en general muy ramificadas, el árbol dendrítico. La diferenciación del axón (axonogénesis) y la aparición en su cabo distal de un cono de crecimiento, maquinaria extremadamente eficaz para el crecimiento axonal dirigido, va a permitir al axón alcanzar el territorio diana y así establecer contactos funcionales con las neuronas postsinápticas. Durante su trayecto, el cono de crecimiento va a confrontarse con diversas moléculas del entorno que actúan como puntos nodales o de señalización produciendo factores secretados con propiedades atrayentes o repelentes. Estos últimos años, las investigaciones de Marc Tessier-Lavigne han confirmado la hipótesis neurotrópica propuesta por Santiago Ramón y Cajal, y han demostrado que estos factores pertenecen a dos familias de moléculas, las netrinas y de las semaforinas. Se han podido localizar las estructuras nerviosas que producen dichas moléculas, y recientemente se han clonado los genes que codifican las proteínas receptoras de las netrinas y semaforinas. Se ha visto que, a veces, la misma molécula puede tener una acción atractiva para cierto tipo de axones y repelente para otros, según el tipo de receptor presente en el cono de crecimiento. Es evidente que junto con señales atrayentes y repelentes hay otras moléculas que influyen en el proceso de crecimiento dirigido axonal

y que guían los conos de crecimiento durante su navegación hacia las neuronas diana. Entre ellas, citaremos las moléculas de adherencia celular, las de la matriz extracelular y sus receptores, las integrinas. Así, la selección del trayecto y de la llegada de los axones a sus territorios terminales es el resultado de interacciones entre los conos de crecimiento y su entorno, reguladas por mecanismos de reconocimiento de tipo receptor-ligando.

Una vez llegan a su territorio terminal, los axones tienen que continuar navegando para alcanzar las neuronas postsinápticas adecuadas. Esta etapa se extiende hasta el comienzo de la sinaptogénesis, y se llama de *formación de*

Figura 5. Representación esquemática de los resultados obtenidos con los cocultivos detallados en la figura 4. (A) Las pruebas de confrontación mostraron que la glía de Bergmann del cerebelo de 7 días (edad en la que ya ha perdido los marcadores de glía radial y corresponde a un astrocito maduro, en verde) no sólo cambia de fenotipo en presencia de células de Cajal-Retzius (en rojo) para devenir de nuevo en glía radial (en amarillo), sino que también crece e invade (en amarillo) el explante de corteza cerebral enriquecido en células de Cajal-Retzius. Así, esas células ejercen un doble efecto sobre la glía de Bergmann: inducen a su desdiferenciación y le promueven el crecimiento. Además, las células de Cajal-Retzius atraen a las células de los granos del cerebelo (en azul) durante su migración. (Adaptado de Neuron Vol. 18, 1997).

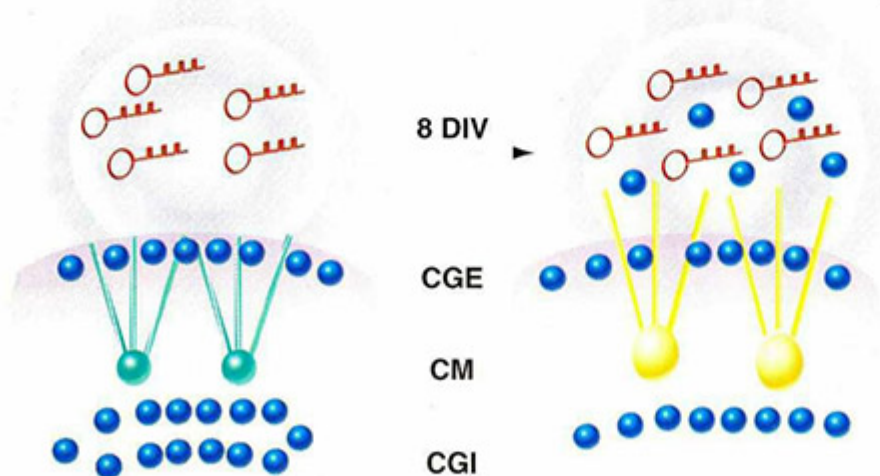
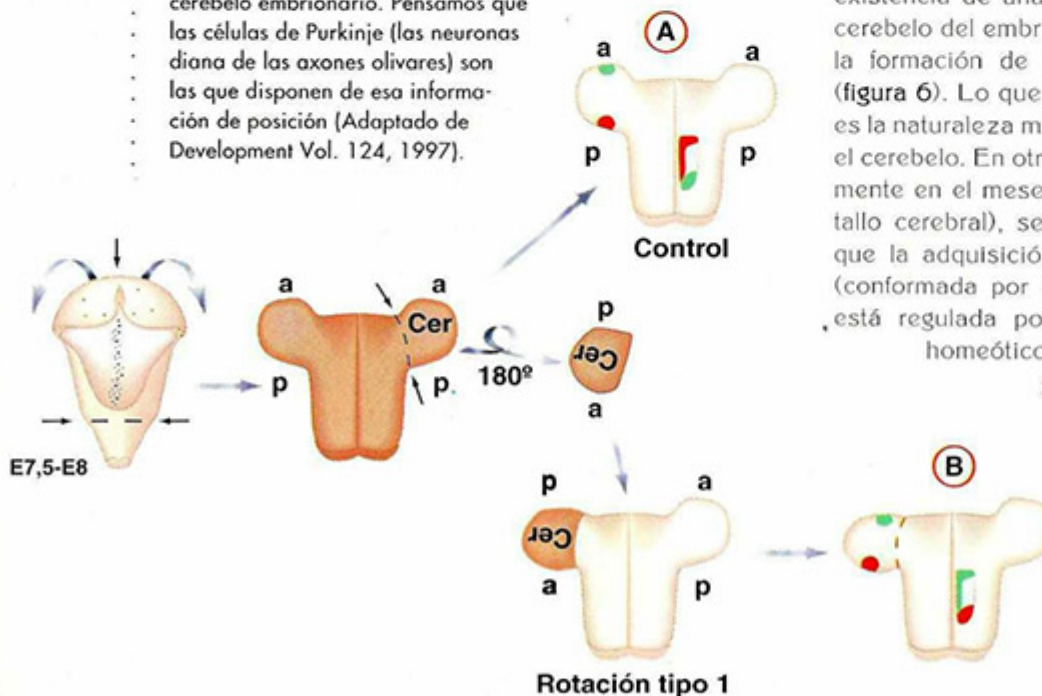


Figura 6. Resumen esquemático de los experimentos realizados *in vitro* para demostrar la existencia de información de posición en el cerebelo de embrión de pollo involucrada en la conformación de la topografía olivo-cerebelosa. El cerebelo y el tallo cerebral asociado (incluyendo la oliva) fueron disecados en embriones de 7,5 a 8 días de incubación (E 7,5 - E 8), 24 horas antes del comienzo de la formación de la proyección olivo-cerebelosa. Tras abrir el tubo neural por su parte dorsal, y cultivar el explante aplanado sobre su cara ventricular, el hemiserebelo izquierdo se seccionó del tronco del encéfalo y se volvió a colocar en su posición original. El trazado con marcadores del flujo de axones retrógrado mostró que en esas condiciones la proyección se desarrolla como en el cerebelo control: las neuronas olivares rostrales (en rojo en A) proyectaron a la región posterior (p) del cerebelo contralateral, mientras que las caudales (en verde en A) lo hicieron sobre ese mismo hemiserebelo, pero a su región anterior (a). Estos resultados muestran que *in vitro*, y a pesar de la sección del cerebelo, la proyección olivo-cerebelosa se desarrolla normalmente. Para demostrar la existencia de marcadores de posición cerebelosos, repetimos esos experimentos, pero esta vez el hemiserebelo seccionado fue colocado en posición invertida, es decir, después de haber sido rotado 180 grados (rotación de tipo 1). El trazado de la proyección olivo-cerebelosa en estas condiciones mostró que la topografía de la proyección estaba también invertida (en B, la oliva rostral sigue proyectando al cerebelo posterior que ahora ocupa una posición anterior -en verde- y viceversa -en rojo-). Estos resultados muestran que los conos de crecimiento de los axones de las neuronas de la oliva inferior son capaces de leer y seguir la información de posición presente en el cerebelo embrionario. Pensamos que las células de Purkinje (las neuronas diana de las axones olivares) son las que disponen de esa información (Adaptado de Development Vol. 124, 1997).



los mapas de proyección. Los axones de las neuronas precerebelosas entran en su territorio terminal en épocas precisas y diferentes para cada población. Así, por ejemplo, los axones de las neuronas de la oliva inferior (centro bulbar y única fuente de fibras trepadoras) penetran en el cerebelo del embrión de rata en el decimoséptimo día de gestación (E17). El estudio anatómico de la organización de esta proyección olivo-cerebelosa, realizado en nuestro laboratorio con la colaboración de Alain Chédotal, ha permitido concluir que la entrada de los axones olivares en la placa de cerebelo no se hacía de manera caótica, sino que desde su inicio presenta una topografía precisa muy próxima a la encontrada en animales adultos. La hipótesis que habíamos adoptado para explicar la adquisición de esa topografía estaba basada en el concepto de "químioafinidad", postulado hace casi cuarenta años por Roger Sperry. Para este investigador, los axones llevarían marcas moleculares que serían complementarias de las marcas acarreadas por sus neuronas diana, como si se tratase de una llave única y de su cerradura. En otros términos: cada neurona tendría marcas propias que le conferirían una información de posición específica. Estas moléculas de posición estarían distribuidas en gradientes, y su emparejamiento sería responsable en un principio de la topografía de la proyección y, más tarde, de la especificidad de los contactos sinápticos. Con Alain Chédotal hemos publicado en 1997 resultados que muestran la existencia de una información de posición en el cerebelo del embrión de pollo, y su implicación en la formación de la proyección olivo-cerebelosa (figura 6). Lo que aún falta por demostrar es cuál es la naturaleza molecular de dicha información en el cerebelo. En otros centros nerviosos, particularmente en el mesencéfalo (la porción superior del tallo cerebral), se ha demostrado recientemente que la adquisición de la topografía retino-tectal (conformada por vías provenientes de la retina) está regulada por la expresión tardía del gen homeótico *En-2*. El empleo de la tecnología de transfección génica con vectores virales en ratones ha demostrado que tanto el aumento como la disminución de expresión de *En-2* alteran las proyecciones que van de la retina al mesencéfalo.

EN LA FORMACIÓN DE LOS CIRCUITOS NEURONALES

NO SÓLO VA A ACTUAR EL DETERMINISMO GENÉTICO, SINO
UNA NUEVA DIMENSIÓN: LA DE LA ADAPTACIÓN AL AMBIENTE,
RESPONSABLE DE QUE CADA INDIVIDUO SEA UN SER ÚNICO.

Conclusión

Hemos visto que todas las etapas precoces de la construcción del cerebro, desde la neurulación a la especificación neuronal, están reguladas por el programa genético. Las interacciones celulares responsables de la formación de los mapas de proyección, basadas en mecanismos de reconocimiento entre receptor y ligando, también parecen estar regidas en su gran mayoría por el determinismo genético, y dejan poco sitio para influencias ambientales. La construcción del cerebro involucra otras etapas, no tratadas en este artículo, de importancia capital. Ellas son responsables de la gran complejidad de los circuitos

cerebrales que, como ya se ha dicho, son la base del comportamiento y de las funciones cerebrales superiores (memoria, aprendizaje, lenguaje, pensamiento). Estas etapas comienzan donde dejamos nuestra historia, es decir, en la formación de los contactos funcionales entre neuronas (las sinapsis). Durante todas las etapas que van a conducir a la formación de los circuitos neuronales definitivos (sinaptogénesis, muerte celular programada, eliminación selectiva de sinapsis supernumerarias y validación funcional de circuitos), no sólo va a actuar el determinismo genético, sino que se tiene que añadir una nueva dimensión: la de la adaptación al ambiente. Esta nueva dimensión, aportada por mecanismos dependientes de la actividad neuronal y, sobre todo, de la actividad de los circuitos emergentes, permite la interacción del medio interno con el mundo exterior, e introduce el concepto de la plasticidad en la formación de circuitos. En conclusión: esta nueva dimensión es responsable de que cada individuo sea un ser único. □

Bibliografía en depósito.



89.9 F.M. ESTEREO

una emisora para la inmensa minoría

The background of the page is a detailed, artistic rendering of a cerebellar synapse. It features a complex network of branching, reddish-orange structures that resemble dendrites or axons, set against a warm, yellowish-orange gradient. Several large, rounded, reddish-orange structures are visible, which likely represent synaptic vesicles or mitochondria. The overall appearance is that of a biological illustration or a high-magnification micrograph of neural tissue.

REGULACIÓN DE LAS SINAPSIS INHIBITORIAS EN EL CEREBELO

Isabel Llano

Investigador titular,

Centro Nacional de Investigaciones Científicas, CNRS, Francia.

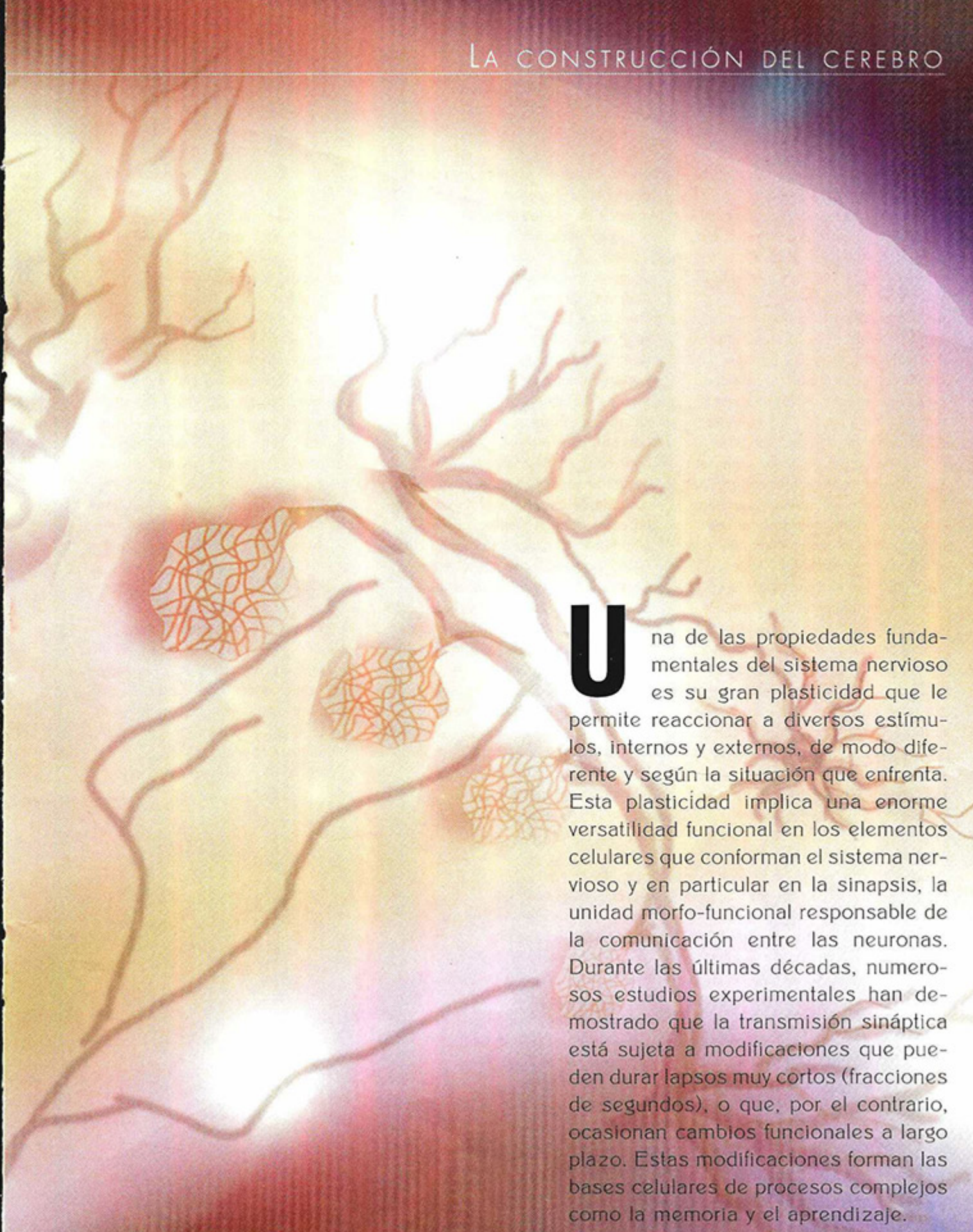
Investigador titular,

Departamento de Neurobiología Celular,

Instituto Max-Planck de Biofísica y Bioquímica,

Goettingen, Alemania.

e-mail: illano@gwdg.de



Una de las propiedades fundamentales del sistema nervioso es su gran plasticidad que le permite reaccionar a diversos estímulos, internos y externos, de modo diferente y según la situación que enfrenta. Esta plasticidad implica una enorme versatilidad funcional en los elementos celulares que conforman el sistema nervioso y en particular en la sinapsis, la unidad morfo-funcional responsable de la comunicación entre las neuronas. Durante las últimas décadas, numerosos estudios experimentales han demostrado que la transmisión sináptica está sujeta a modificaciones que pueden durar lapsos muy cortos (fracciones de segundos), o que, por el contrario, ocasionan cambios funcionales a largo plazo. Estas modificaciones forman las bases celulares de procesos complejos como la memoria y el aprendizaje.

Este artículo dará varios ejemplos de la plasticidad sináptica celular, con base en estudios realizados en nuestro grupo de trabajo durante los últimos años. A través de estos ejemplos, veremos que el patrón de comunicación entre neuronas puede ser modificado drásticamente por diversos factores, e identificaremos los procesos celulares que son objeto de dichas modificaciones. El sistema experimental en el cual se han realizado estos estudios son las sinapsis inhibitorias en el cerebelo de la rata. La capa molecular de la corteza del cerebelo de los mamíferos contiene dos tipos principales de interneuronas inhibitorias: las células en cesta y las células estrelladas.¹ Estas interneuronas forman sinapsis entre ellas y con las células de Purkinje.

Para estudiar las propiedades de las sinapsis inhibitorias en la corteza del cerebelo, utilizamos rodajas de cerebelo de rata, una preparación experimental en la cual la integridad funcional del circuito neuronal se preserva durante varias horas. Las rodajas (de un espesor de 200 μm) se mantienen en una solución salina fisiológica bien oxigenada. La **figura 1** presenta un montaje fotográfico de una rodaja de cerebelo, observada con un objetivo de gran aumento. En la parte inferior de la figura se ve una serie de grandes cuerpos celulares (diámetro del orden de 20 μm) correspondientes a los cuerpos de las células de Purkinje. En la capa molecular aparece una interneurona de tipo cesta, cuyo cuerpo tiene un diámetro de 8 μm y que ha sido teñida con biocitina para observar en detalle sus dendritas y su axón. El axón envía colaterales que llegan a los cuerpos de varias células de Purkinje, donde se establecen contactos sinápticos. Los contactos sinápticos en el cuerpo y en el seg-

mento inicial del axón de las células de Purkinje provienen en su gran mayoría de células en cesta, como en el ejemplo ilustrado. Las células estrelladas, por su parte, forman sinapsis preferencialmente en las dendritas de las células de Purkinje. En ambos tipos de interneuronas, la llegada de un potencial de acción al terminal presináptico lleva a la activación de canales de calcio dependientes del voltaje y a un influjo de calcio que produce la liberación del neurotransmisor ácido g-aminobutírico (GABA). Este neurotransmisor, a su vez, se liga a los receptores GABA en la membrana postsináptica y activa un canal altamente selectivo a los iones cloro. Dicha activación permite el flujo de Cl^- hacia el interior de la célula postsináptica, lo cual hiperpolariza el potencial de membrana. El resultado, en la mayoría de las neuronas, es alejar el potencial de membrana del valor umbral requerido para producir un potencial de acción. Por tanto, durante el lapso en que las sinapsis inhibitorias están activas, la probabilidad de que la liberación de glutamato por parte de las terminales excitadoras produzca una despolarización suficiente para generar un potencial de acción disminuye. Estudios electrofisiológicos *in vivo*^{2,3} han demostrado que las interneuronas inhibitorias juegan un papel fundamental en la organización espacial y temporal del manejo de información en el cerebelo.

En condiciones fisiológicas, la activación de los receptores GABA en las células postsinápticas produce cambios de potencial de pequeña amplitud, dado que el potencial de reposo de las neuronas tiene un valor cercano al potencial de equilibrio de los iones cloro. Es difícil medir exactamente dichos potenciales de pequeña amplitud. Para estudiar en detalle los mecanismos celulares de la transmisión sináptica inhibitoria, nuestros estudios se han llevado a cabo utilizando la técnica de "patch-clamp",⁴ mediante la cual una pipeta de vidrio con diámetro de 1 a 2 μm forma un contacto estrecho con la membrana plasmática de una célula, contacto que es mecánica y eléctricamente muy estable. Un amplificador conectado a la pipeta de registro permite controlar el potencial y medir las corrientes celulares. Con esta técnica se puede explorar de modos diversos la actividad neuronal con una alta resolución temporal y detectar corrientes cuyas amplitudes pueden variar entre 1 pA (picoamperio) y varios nA (nanoamperio). El esquema de la



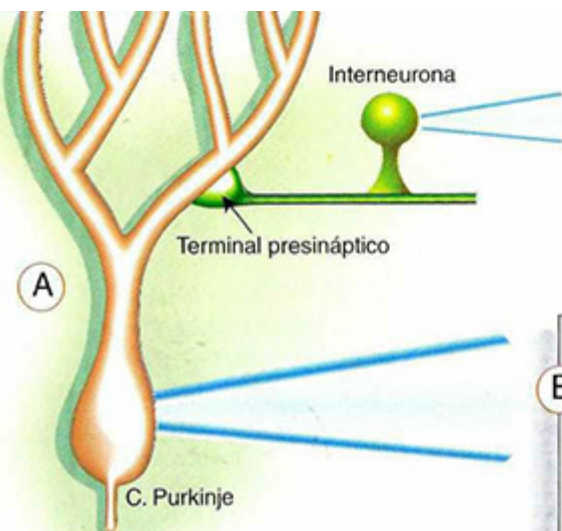
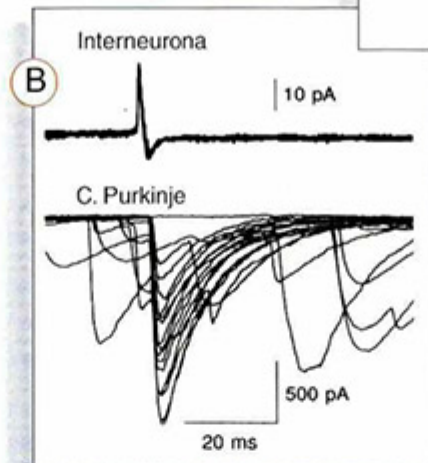
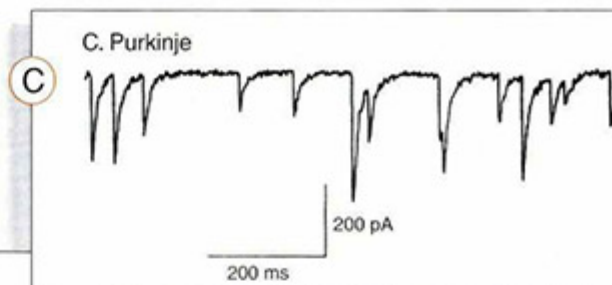


Figura 2
 figura 2A presenta una interneurona cuyo axón forma una sinapsis con una célula de Purkinje (Nótese que éste es un esquema simplificado, ya que una interneurona dada forma no una, sino varias sinapsis con una célula de Purkinje). Una pipeta localizada sobre el cuerpo de la interneurona permite registrar las corrientes extracelulares debidas a los potenciales de acción generados espontáneamente por esta interneurona (figura 2B, registros en el panel superior). Otra pipeta hace contacto con la célula de Purkinje, pero en este caso la pipeta tiene acceso al interior de la célula (configuración de registro "célula entera" que se obtiene rompiendo un frag-



correlacionadas temporalmente a los potenciales de acción presinápticos (figura 2B, panel inferior). Estos registros muestran una de las propiedades básicas de las sinapsis inhibitorias entre interneuronas y células de Purkinje del cerebelo: una gran variabilidad en amplitud. Como se puede ver en la figura 2B, donde se presentan varios trazos superpuestos, los potenciales de acción registrados en el cuerpo de la



sinápticas espontáneas provenientes de la liberación de GABA por todas las interneuronas que forman sinapsis en la célula registrada. Una fracción de las corrientes sinápticas espontáneas persiste en presencia de tetrodotoxina, sustancia que bloquea los canales selectivos a iones de sodio dependientes del potencial y, por tanto, impide la generación de potenciales de acción. Dichas corrientes se denominan "corrientes sinápticas miniatura", ya que su amplitud promedio es menor que aquella de las corrientes sinápticas espontáneas registradas en ausencia de tetrodotoxina. La figura 2C presenta un ejemplo de corrientes miniatura de tipo GABA registradas en una célula de Purkinje. La existencia de las corrientes miniatura demuestra que las terminales sinápticas tienen la capacidad de liberar neurotransmisor aún sin el estímulo de un potencial de acción, proceso que fue estudiado en detalle en la sinapsis neuromuscular por Katz & Miledi.⁶ Como veremos más adelante, el estudio comparativo de los efectos de diversos moduladores sobre las corrientes sinápticas espontáneas registradas en presencia y en ausencia de tetrodotoxina permite diseccionar los mecanismos celulares responsables de cada tipo de modulación.

Regulación de las sinapsis inhibitorias en el cerebelo de rata

En términos globales, podemos diferenciar dos tipos de regulación de la actividad sináptica en el sistema nervioso. Consideremos que una neurona A forma sinapsis con otra neurona B. En el primer tipo de modulación, las sinapsis entre A y B

LAS INTERNEURONAS INHIBITORIAS SON FUNDAMENTALES EN LA ORGANIZACIÓN ESPACIAL Y TEMPORAL DEL MANEJO DE INFORMACIÓN EN EL CEREBELO.

mento pequeño de la membrana plasmática). Por medio de esta pipeta se dializa la célula de Purkinje con iones cloro, para aumentar el tamaño de las corrientes sinápticas de tipo GABA y facilitar su medida. Manteniendo el potencial de la célula de Purkinje a -60 mV (valor cercano a su potencial de reposo), se pueden registrar las corrientes sinápticas ocasionadas por cada potencial de acción de la interneurona como transitorias de corriente de entrada que están

interneurona son reproducibles. Por tanto, las fluctuaciones en la amplitud de las corrientes sinápticas se deben a mecanismos relacionados con la conducción del potencial de acción en el axón de la interneurona o a una variabilidad intrínseca en el proceso de liberación de neurotransmisor.⁵

El impacto de varias interneuronas sobre una célula de Purkinje (o sobre otras interneuronas) se puede estudiar registrando en configuración de "célula entera" las corrientes

La noradrenalina aumenta la actividad sináptica

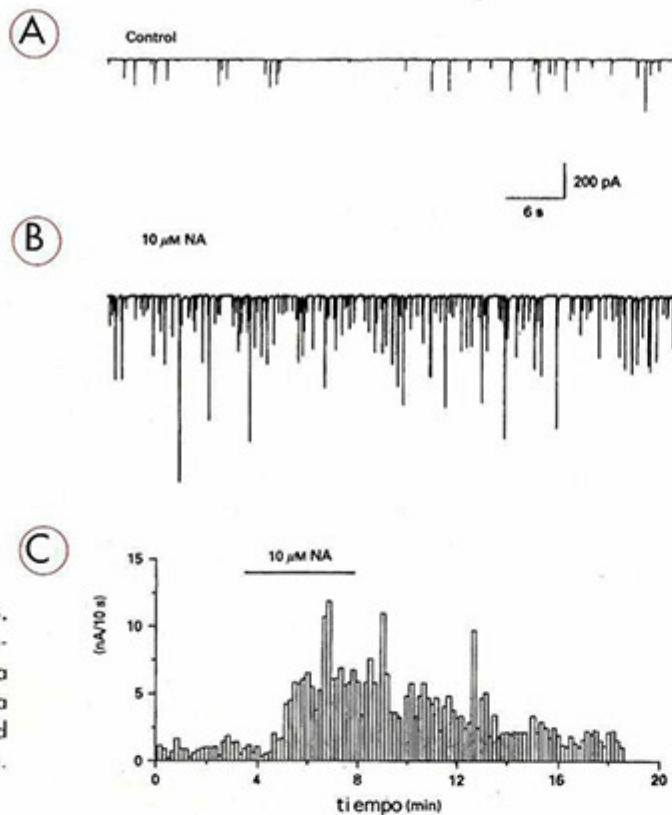


Figura 3. La noradrenalina aumenta la actividad sináptica.

pueden ser modificadas por neurotransmisores u otras sustancias que son liberadas por neuronas diferentes de A y de B. El segundo tipo de regulación consiste en modificaciones en el modo de funcionamiento de las sinapsis entre A y B ocasionadas por cambios en la actividad eléctrica de la neurona A o de la neurona B. En ambos casos, la modulación puede tener blancos diversos tales como la excitabilidad de la neurona presináptica, la probabilidad de liberación del neurotransmisor o la eficacia de los receptores de la célula postsináptica. A continuación, veremos ejemplos de diversos tipos de regulación en las sinapsis inhibitorias de la corteza del cerebelo.

Regulación de las sinapsis inhibitorias por la noradrenalina

La corteza del cerebelo recibe fibras provenientes de neuronas del *locus coeruleus*, un núcleo del tallo cerebral cuyas terminales sinápticas liberan noradrenalina. En diversos sistemas celulares, la noradrenalina puede actuar sobre dos tipos

de receptores localizados en la membrana plasmática: los receptores α -adrenérgicos y los receptores β -adrenérgicos. Diversos tipos de mensajeros intracelulares de importancia fundamental para el funcionamiento celular son regulados por la activación de estos receptores. Nuestros estudios en el cerebelo de rata han demostrado que la noradrenalina modifica de manera importante la transmisión sináptica inhibitoria por medio de la activación de receptores β -adrenérgicos localizados en las terminales sinápticas de las interneuronas que liberan GABA.⁷ Revisaremos los datos clave que han llevado a esta conclusión.

La figura 3 muestra un ejemplo del efecto de la noradrenalina sobre las sinapsis inhibitorias. Los trazos en A y B corresponden a porciones de un registro de corrientes sinápticas inhibitorias en una célula estrellada por medio de la configuración "célula entera" de la técnica de "patch-clamp". En la escala de tiempo utilizada, cada corriente sináptica aparece como una corriente de entrada transitoria. El trazo en A ilustra la actividad sináptica en condición de control. El trazo en B

fue obtenido en la misma célula después de haber añadido noradrenalina a la solución externa. Es evidente que la noradrenalina aumenta considerablemente la actividad sináptica. Este aumento se observa en las corrientes sinápticas registradas tanto en las interneuronas como en las células de Purkinje. El patrón temporal de dicho fenómeno se analiza, durante un registro prolongado de corrientes sinápticas, expresando la actividad sináptica en términos de la suma acumulada de la corriente por unidad de tiempo. Este análisis es presentado en la figura 3C, donde se grafica dicha suma de corriente (nA por 10 segundos) como función del tiempo de registro. Un punto importante emerge de este análisis: el efecto de la noradrenalina es durable, ya que la actividad sináptica se mantiene por encima del nivel de base varias decenas de minutos después de haber regresado a la situación control. Este resultado sugiere que la liberación de noradrenalina por las fibras provenientes del *locus coeruleus* cambiará el modo de funcionamiento de la corteza del cerebelo por períodos prolongados.

Para comprender el modo de acción de la noradrenalina en este sistema celular, se han comparado sus efectos sobre las corrientes sinápticas espontáneas registradas en presencia y en ausencia de tetrodotoxina. Tanto en interneuronas como en las células de Purkinje, la noradrenalina aumenta la actividad sináptica miniatura de modo similar a su efecto sobre las corrientes espontáneas registradas en ausencia de tetrodotoxina. Dos variables importantes caracterizan las corrientes miniatura: la distribución de sus amplitudes y la frecuencia a la cual ocurren dichos eventos sinápticos. El análisis riguroso de estos parámetros da luz sobre el modo de acción de un modulador de la activi-

dad sináptica. Si el modulador afecta la amplitud de las corrientes miniatura sin modificar su frecuencia, existe una alta probabilidad de que dicho modulador actúe directamente sobre los receptores postsinápticos; por ejemplo, cambiando su afinidad por el neurotransmisor. Si, por el contrario, hay un cambio en la frecuencia de las corrientes miniatura y no en la distribución de sus amplitudes, el efecto puede atribuirse a una modificación en la terminal presináptica que lleva a un cambio en la probabilidad de liberación de neurotransmisor. En la figura 4 se presenta un ejemplo de este tipo de análisis. La figura 4A grafica la frecuencia (número de eventos por segundo) de las corrientes sinápticas miniatura en una célula de Purkinje, como función del tiempo de registro. La amplitud promedio

de dichas corrientes se presenta en la figura 4B (círculos vacíos). El resultado es claro: la noradrenalina aumenta la frecuencia de las corrientes miniatura, pero no les afecta la amplitud promedio. Adicionalmente encontramos que la noradrenalina no modifica las corrientes inducidas por aplicaciones exógenas de GABA (círculos llenos, en la figura 4B), la cual confirma que los receptores GABA de la célula postsináptica no son regulados por la noradrenalina. Estos datos indican que la noradrenalina actúa en el ámbito

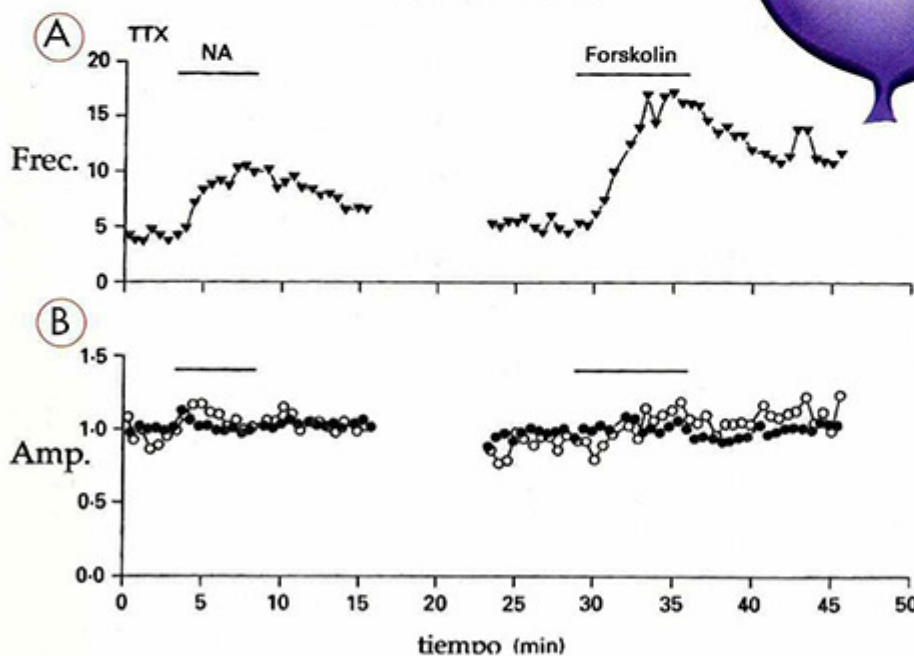
presináptico, y aumenta la probabilidad de liberación de neurotransmisor.

El efecto de la noradrenalina se debe a la activación de receptores b-adrenérgicos, ya que el aumento de la actividad sináptica puede ser producido por agonistas específicos de estos receptores, pero no por agonistas específicos de los receptores a-adrenérgicos. La forskolina, sustancia que activa la enzima que cataliza la producción del AMP cíclico, reproduce los efectos de la noradrenalina (véase el ejemplo en la figura 4).

Adicionalmente, los antagonistas de la proteína cinasa A, cuya actividad es controlada por el AMP cíclico, anulan los efectos de la noradrenalina sobre la actividad sináptica, y sugieren que un proceso de fosforilación es responsable del efecto de la noradrenalina.⁸ El blanco de esta fosforilación es probablemente una de las proteínas sinápticas que juegan un papel clave en la liberación de las vesículas sinápticas que contienen GABA. Estos estudios nos llevan a concluir que las terminales presinápticas de las interneuronas de la capa molecular de la corteza del cerebelo tienen receptores b-adrenérgicos cuya activación lleva a un incremento en los niveles intracelulares del AMP cíclico (ver esquema en la figura 4). La consecuencia funcional de la cascada de procesos intracelulares que se activan como resultado del aumento de AMP cíclico es un incremento importante de la probabilidad de liberación de GABA y, por tanto, una potenciación en el nivel de base de la inhibición sináptica.



Figura 4. El AMPc regula la probabilidad de liberación de GABA (derecha). El efecto de la noradrenalina es mediado por el AMPc (abajo).



LA NORADRENALINA ACTÚA EN EL ÁMBITO PRESINÁPTICO, Y AUMENTA LA PROBABILIDAD DE LIBERACIÓN DE NEUROTRANSMISOR.

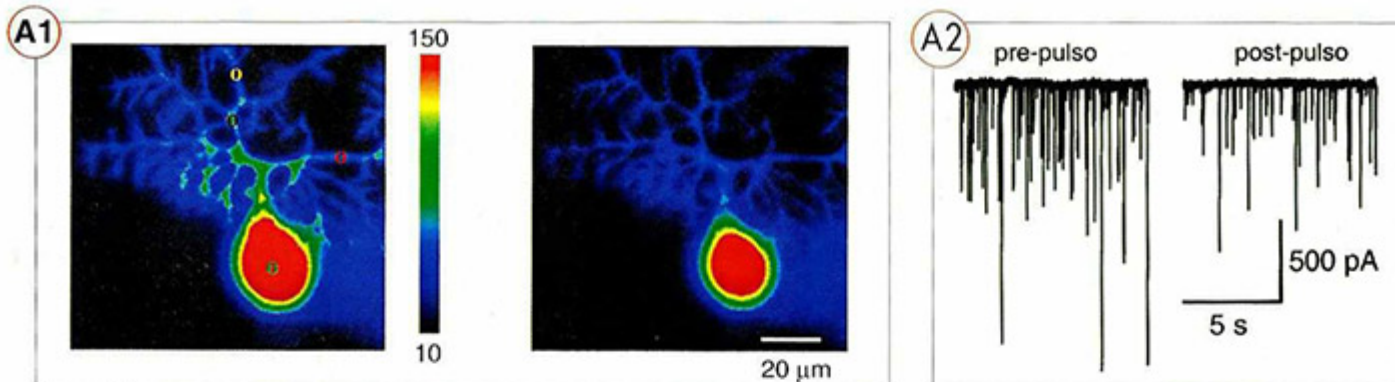


Figura 5

Regulación de las sinapsis inhibitorias por la actividad de la célula postsináptica

Las células de Purkinje producen potenciales de acción durante los cuales se activan los canales de calcio de sus dendritas.⁹ Nuestros estudios han demostrado que el influjo de calcio a través de estos canales modifica de modo complejo las sinapsis entre las interneuronas inhibitorias y las células de Purkinje. El aumento de calcio intracelular afecta de modo opuesto los receptores GABA de la célula de Purkinje y las terminales sinápticas de las interneuronas.¹⁰ Se describirá este doble efecto del calcio postsináptico por medio de los ejemplos presentados en la figura 5.

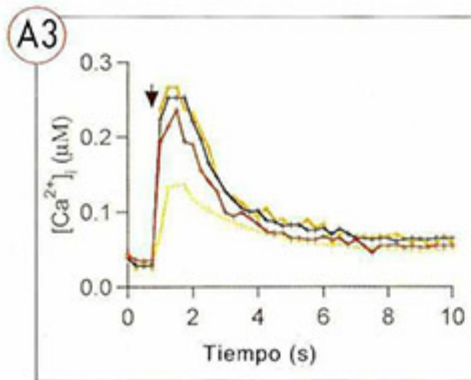
La figura 5A ilustra el primer efecto del incremento del calcio postsináptico sobre las sinapsis inhibitorias. Los paneles superiores presentan imágenes digitales de los niveles de fluorescencia en el cuerpo y dendritas de una célula de Purkinje. La fluorescencia proviene de un indicador introducido en la célula mediante la pipeta de registro y cuya emisión depende de los niveles de calcio (el fura-2). Un tren de pulsos despolarizantes fue aplicado a la célula de Purkinje, que causó la activación de sus canales de calcio y un aumento del calcio en el cuerpo y en las dendritas. Dicho

aumento de calcio se traduce en una disminución de la fluorescencia (comparar las dos imágenes en la figura A1). Los niveles de calcio regresan a su nivel basal en el curso de unos pocos segundos (ver gráfico en A3, donde la flecha indica la posición temporal del estímulo despolarizante). El panel A2 presenta registros de la corriente de membrana en la misma célula, en los cuales las espigas de corriente de entrada corresponden a corrientes sinápticas inhibitorias, como vimos en ejemplos anteriores. La inspección de los registros de corriente antes (prepulso) y después (postpulso) del tren de pulsos despolarizantes muestra que la actividad sináptica disminuye en los segundos que siguen a este estímulo. Este fenómeno es transitorio: la actividad sináptica recupera su ritmo de base en unas pocas decenas de segundos. Varias propiedades caracterizan esta "inhibición de la inhibición sináptica". En primer lugar, este fenómeno se debe al aumento de calcio ya que, si la célula de Purkinje es dializada con altas concentraciones de moléculas que quelan los iones calcio y por tanto impiden dicho aumento, la despolarización no produce un cambio en la actividad sináptica.¹¹ En segundo lugar, el efecto persiste en presencia de tetrodotoxina, y consiste en una disminución en la

frecuencia de los eventos sinápticos, lo cual indica que el cambio de calcio postsináptico afecta la probabilidad de liberación de neurotransmisor por las terminales presinápticas. En tercer lugar, el aumento de calcio en una célula de Purkinje produce una inhibición de la actividad sináptica no sólo en esa célula, sino en otras células de Purkinje vecinas.¹² Finalmente, en células de Purkinje cuyo axón ha sido seccionado muy cerca del cuerpo, aumentos del calcio intracelular producen la inhibición de la actividad sináptica en la célula misma e incluso en células vecinas. Este último punto es importante pues descarta la posibilidad de que el efecto se deba a conexiones sinápticas de tipo inhibitorio que pudieran existir entre las células de Purkinje y las neuronas presinápticas.

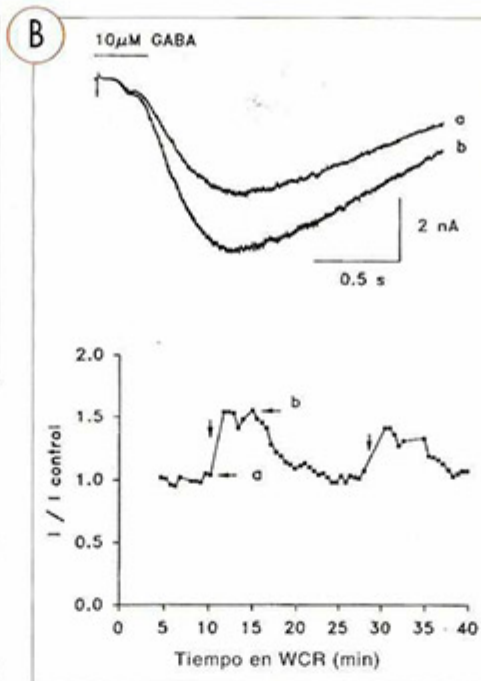
Las propiedades del fenómeno de inhibición de la actividad sináptica indican que, como consecuencia de la despolarización y consiguiente aumento de calcio, una célula de Purkinje puede liberar una sustancia que llamaremos "mensaje retrogrado" y que difunde hacia las terminales presinápticas donde modula la liberación de neurotransmisor. Estudios farmacológicos¹³ nos han llevado a proponer que la sustancia liberada es el glutamato, y que el blanco presináptico son los receptores glutamato de tipo metabotrópico (mGluRs) en las terminales presinápticas. Como resultado de la activación de estos receptores, se activaría una proteína G acoplada negativamente a la enzima que cataliza la producción del AMP

LAS CÉLULAS DE PURKINJE LIBERAN UN MENSAJERO RETRÓGRADO
QUE CONTROLA LA EFICACIA DE LAS SINAPSIS INHIBITORIAS.

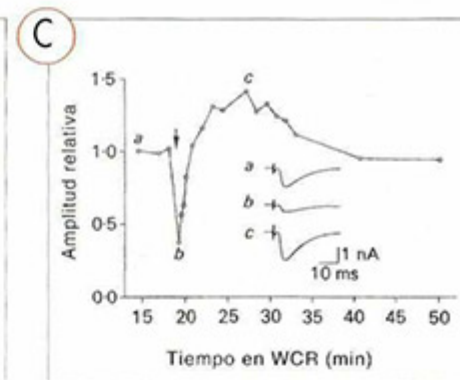


cíclico. El resultado de esta cadena de procesos intracelulares sería una disminución de los niveles de AMP cíclico. En la sección anterior, vimos que un aumento en el nivel de este compuesto aumenta la liberación de GABA. Lo contrario ocurre durante la inhibición de la actividad sináptica inducida por el aumento de calcio postsináptico: los niveles de AMP cíclico bajan y, por tanto, disminuye la probabilidad de liberación de GABA. Es de notar que nuestra hipótesis de trabajo implica que las células de Purkinje, neuronas inhibitorias que utilizan GABA como neurotransmisor en sus terminales sinápticos, son capaces de liberar glutamato, el neurotransmisor de las neuronas excitadoras. Esta liberación de glutamato de las células de Purkinje ocurriría en el cuerpo o en las dendritas. Desconocemos, por el momento, los mecanismos moleculares de este tipo de liberación de glutamato como mensajero retrógrado.

La figura 5B ilustra el otro efecto del incremento de la concentración de calcio. En este caso, los trazos en el panel superior corresponden a las corrientes producidas en la célula de Purkinje por aplicaciones extracelulares de GABA a través de una pipeta localizada frente al cuerpo de la célula. El trazo marcado (a) corresponde a la respuesta a GABA en condición de control, y el trazo marcado (b) presenta la respuesta obtenida varios minutos después de haber despolarizado la célula con un tren de pulsos similar al utilizado en los experimentos ya descritos. El efecto de este estímulo



es un aumento de la respuesta de GABA. Como en el caso de la inhibición de la actividad sináptica, el aumento del calcio intracelular en la célula de Purkinje es responsable del aumento en las corrientes GABA, ya que la potenciación de estas corrientes no tiene lugar en células dializadas con quelantes de calcio. Sin embargo, la modulación de las corrientes GABA tiene dos propiedades fundamentalmente diferentes de las del fenómeno de inhibición de la actividad sináptica. Los dos fenómenos difieren, en primer lugar, en cuanto a su patrón temporal. La figura 5B presenta la respuesta de GABA (normalizada a la amplitud de la respuesta a la primera aplicación) como función del tiempo de registro. Las flechas indican los tiempos cuando se han aplicado una serie de pulsos despolarizantes. El aumento de las corrientes GABA inducido por las series de pulsos dura varios minutos, y contrasta con la corta duración (decenas de segundos) del fenómeno de inhibición de la actividad sináptica. En segundo lugar, mientras que la inhibición de la actividad sináptica se ejerce en las terminales presinápticas, el blanco del segundo tipo de regulación es claramente postsináptico: el aumento de calcio en la célula de



Purkinje regula los receptores GABA de la misma célula.

El efecto combinado de estos dos fenómenos se ilustra en la figura 5C. En este experimento, se registran las corrientes sinápticas producidas en una célula de Purkinje por la estimulación extracelular de varias interneuronas.¹⁴ El gráfico presenta la amplitud promedio de dichas corrientes (normalizadas al valor inicial) como función del tiempo de registro. En el momento indicado por la flecha, se aplica a la célula de Purkinje una serie de pulsos despolarizantes. El resultado es una rápida disminución de la amplitud promedio de las corrientes sinápticas (comparar trazos a y b) seguida de un aumento considerable de dicha amplitud (ver trazo c). Esta secuencia de inhibición-potenciación en las corrientes sinápticas evocadas concuerda con los dos tipos de regulación ya descritos: una disminución transitoria de la probabilidad de liberación de GABA por las terminales presinápticas y un aumento de más larga duración en las respuestas de GABA de los receptores postsinápticos.

Conclusión

Lejos de ser estructuras estáticas, las sinapsis del sistema nervioso tienen un alto grado de plasticidad. La eficacia de esta unidad morfo-funcional puede ser modificada por cambios en la actividad de una de las neuronas que la conforman o por factores liberados por otras neuronas del sistema nervioso. Las consecuencias funcionales de estas modulaciones son

complejas, como lo demuestra el ejemplo de la secuencia de inhibición-potenciación de las sinapsis inhibitorias ocasionada por el aumento de calcio en la célula de Purkinje. En este caso, la inhibición transitoria de la actividad sináptica puede servir para aumentar, durante cortos períodos, la excitabilidad de las células de Purkinje, y sincronizar grupos de células de Purkinje vecinas. El segundo efecto, la potenciación de los receptores GABA, podría jugar un papel protector aumentando, a más largo plazo, la eficacia de las sinapsis inhibitorias durante períodos de alta actividad eléctrica. El ejemplo de regulación de las sinapsis inhibitorias por la noradrenalina muestra que el funcionamiento de las sinapsis y, por tanto, el modo de operación del circuito al cual ellas pertenecen, es regulado por sustancias liberadas por los axones de neuronas localizadas en sitios lejanos del sistema nervioso. □

Adpostal



¡Llegamos a todo el mundo!

CAMBIAMOS PARA SERVIRLE MEJOR A
COLOMBIA Y AL MUNDO

ESTOS SON NUESTROS SERVICIOS

VENTA DE PRODUCTOS POR CORREO
SERVICIO DE CORREO NORMAL
CORREO INTERNACIONAL
CORREO PROMOCIONAL
CORREO CERTIFICADO
RESPUESTA PAGADA
POST EXPRESS
ENCOMIENDAS
CORRA
FAX

LE ATENDEMOS EN LOS TELEFONOS:
243 88 51 - 341 03 04 - 341 55 34
980015503, Fax: 2833345

Referencias

1. Ramón y Cajal, S.: *Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés*. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas, Madrid (Reproduced 1955). 1911.
2. Eccles, J.C.; Llinás, R.; Sasaki, K.: *The inhibitory interneurons within the cerebellar cortex*. *Experimental Brain Research*, 1, 1-16. 1966.
3. Eccles, J.C.; Llinás, R.; Sasaki, K.: *Parallel fiber stimulation and the responses induced thereby in the Purkinje cells of the cerebellum*. *Experimental Brain Research* 1, 17-39. 1966.
4. Hamill, O.P.; Marty, A.; Neher, E.; Sakmann, B.; Sigworth, F.: *Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches*. *Pflügers Archiv* 391, 85-100. 1981.
5. Vincent, P.; Marty, A.: *Fluctuations of inhibitory postsynaptic currents in Purkinje cells from rat cerebellar slices*. *Journal of Physiology* 494, 183-199. 1996.
6. Katz, B.; Miledi, R.: *A study of synaptic transmission in the absence of nerve impulse*. *Journal of Physiology* 192, 407-436. 1967.
7. Llano, I.; Gerschenfeld, H.M.: *b-adrenergic enhancement of inhibitory synaptic activity in rat cerebellar stellate and Purkinje cells*. *Journal of Physiology* 468, 201-224. 1993.
8. Kondo, S.; Marty, A.: *Protein kinase-A-mediated enhancement of miniature IPSC frequency by noradrenaline in rat cerebellar slices*. *Journal of Physiology* 498, 165-176. 1997.
9. Llinás, R.; Sugimori, M.: *Electrophysiological properties of in vitro Purkinje cell dendrites in mammalian cerebellar slices*. *Journal of Physiology* 305, 197-213. 1980.
10. Llano, I.; Leresche, N.; Marty, A.: *Calcium entry increases the sensitivity of cerebellar Purkinje cells to applied GABA and decreases inhibitory synaptic currents*. *Neuron* 6, 565-574. 1991.
11. Glitsch, M.; Paula, P.; Llano, I.: *The retrograde inhibition of IPSCs in cerebellar Purkinje cells is highly sensitive to intracellular [Ca²⁺]*. *European Journal of Neuroscience (in press)*, 2000.
12. Vincent, P.; Marty, A.: *Neighboring Purkinje cells communicate via retrograde inhibition of common presynaptic interneurons*. *Neuron* 11, 885-893. 1993.
13. Glitsch, M.; Llano, I.; Marty, A.: *Glutamate as a candidate retrograde messenger at interneurone-Purkinje cell synapses of rat cerebellum*. *Journal of Physiology* 497, 531-537. 1996.
14. Vincent, P.; Armstrong, C.M.; Marty, A.: *Inhibitory synaptic currents in rat cerebellar Purkinje cells: modulation by postsynaptic depolarization*. *Journal of Physiology* 456, 453-471. 1992.

ENCUENTRO CON EL FUTURO



**ASOCIACIÓN COLOMBIANA
PARA EL AVANCE DE LA CIENCIA
A.C.A.C.**

CONFERENCIAS SABATINAS - I SEMESTRE DE 2000

Dirigidas a: Estudiantes - Profesores - Público en general

Lugar - Hora: Auditorio León de Greiff - Universidad Nacional - 9:00 AM

AMOR Y TERROR EN EL CINE

Dr. Hugo Chaparro; Filósofo y Crítico de Cine. Director de los Laboratorios Frankenstein

26

FEB

¿ QUÉ PODEMOS ESPERAR DE LA CLONACIÓN ?

Dr. Luis Arturo Gil; Bioquímico; Decano de la Universidad Antonio Nariño.

4

MAR

CÓMO SER INVESTIGADOR SIN TENER BATA BLANCA

Dr. Carlos Iván García; Investigador social Universidad Central.

11

REALIDAD VIRTUAL: NUEVA HERRAMIENTA PARA LA EDUCACIÓN

Dr. Néstor Sepúlveda, Ingeniero Electrónico; Master en Ciencias; PhD; Director de Ingeniería Mecatrónica Universidad Militar Nueva Granada y Dr. Luis Carlos Vargas, Especialista en Gerencia en Tecnología; Director de Investigaciones en Ciencia y Tecnología de Fuster.

25

QUÉ SON LOS PARÁSITOS Y SU IMPORTANCIA

Dr. Santiago Nicholls; Médico Parasitólogo; Coordinador Laboratorio de Parasitología del Instituto Nacional de Salud y Profesor adscrito a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional. UN.

1

ABR

FORMANDO CULTURA PARA LA PAZ

Dr. Eusebio Clavijo; Abogado, Especialista en Derecho Público; Profesor y tutor de Investigaciones en la Universidad Autónoma y en la Escuela Superior de Administración Pública, ESAP.

8

RELACIÓN DE LA FÍSICA CON LA VIDA COTIDIANA

Dr. Eduardo Posada, Físico; Director Ejecutivo Centro Internacional de Física, CIF.

6

MAY

¿ Y SI APRENDIÉRAMOS SÓLO CON IMÁGENES ?

Dr. Eduardo Gutiérrez; Licenciado en Lenguas Español e Inglés; Profesional adscrito a la Vicepresidencia de Axiología de la Fundación Social.

13

LAS PERSPECTIVAS DE LA INVESTIGACIÓN EN ETNOMEDICINA

Dr. Germán Zuluaga; Médico Cirujano; Profesor Etnobotánica y Plantas Medicinales Universidad Javeriana y Universidad del Valle y Dr. Juan Guillermo Buenaventura, Comunicador Social; Profesor Universidad Nacional y Universidad Javeriana.

20

LA GENERACIÓN ESPONTÁNEA: LAS LUCHAS DE PASTEUR.

Dra. Angela Restrepo, Microbióloga; Directora Corporación de Investigaciones Biológicas, CIB.

27

BIOTECNOLOGÍA: UN PUNTO DE DESARROLLO PARA EL SIGLO XXI

Dra. María Teresa Regueros; Química Farmacéutica, Bióloga; Directora Instituto de Biotecnología Universidad Nacional. UN.

10

JUN

INFORMES: ASOCIACIÓN COLOMBIANA PARA EL AVANCE DE LA CIENCIA A.C.A.C.

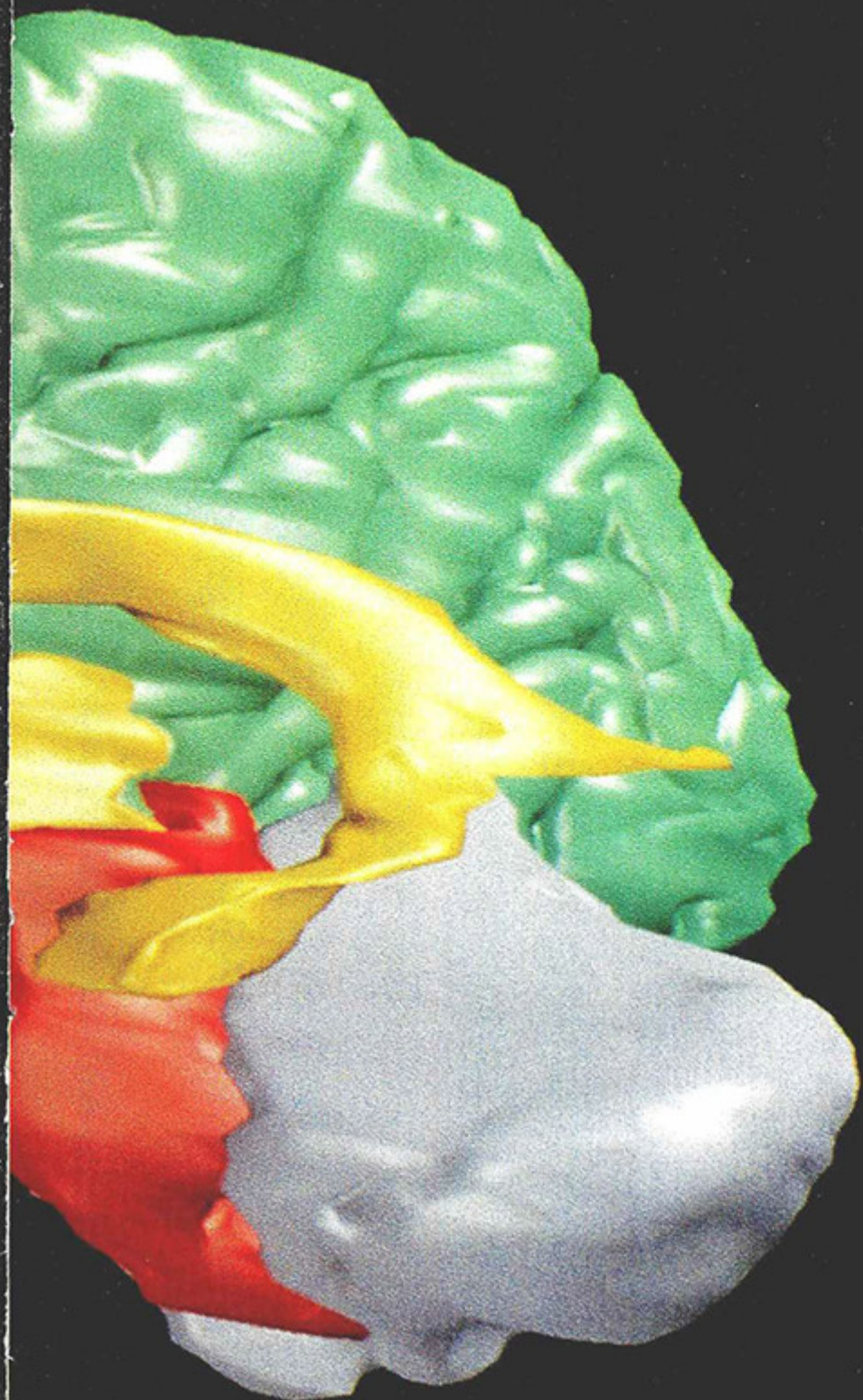
Cra 50 N° 27 - 70 , Ed. Camilo Torres, Bloque C, Módulo 3 * A.A. 92581 * Fax: 221 6950
Teléfonos: 315 5900 - 221 7348 * Telefax: 315 0728 * e-mail: acac3@col1.telecom.com.co
Santa Fe de Bogotá - Colombia.

Entrada libre

CEREBRO Y



ENFERMEDAD



NUEVAS CAUSAS PARA VIEJOS MALES

CANALOPA



Herman Moreno Dávila.

Investigador Asociado e Instructor,

Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina,
Universidad de Nueva York, EE. UU.

Investigador Asociado del grupo de Biofísica del CIF,

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina,

Universidad Nacional de Colombia, Santa Fe de Bogotá, Colombia

e-mail: morenh01@mcrcr.med.nyu.edu



TÍAS

SU RELACIÓN
CON EPILEPSIA
Y OTRAS
ENFERMEDADES
NEUROLÓGICAS

Los canales de iones son estructuras dinámicas que se encuentran en la superficie de todas las células animales o vegetales. Dichas estructuras, que son un tipo de proteínas, permiten el paso a través de la membrana celular de iones, que son partículas con carga eléctrica. Hoy se sabe que los canales de iones son elementos definitivos para la función del sistema nervioso; es decir, son el álgebra básica de su información eléctrica. Aunque la función de los canales de iones en el cerebro y en otras estructuras se ha venido estudiando desde los años cincuenta, sólo en la última década se ha establecido una asociación directa entre las alteraciones funcionales de estas proteínas y ciertas enfermedades, algunas tan frecuentes como la epilepsia o la migraña. Este tipo de descubrimientos se han podido realizar gracias a los avances en las mediciones de corrientes de iones de células del cerebro y de los músculos, la identificación del material genético (ADN) responsable de la presencia de canales de iones y más recientemente por la extensa investigación de enfermedades hereditarias causadas por alteraciones en sitios específicos del ADN, disciplina conocida como Genética molecular.

La realidad es que aunque existe amplia información sobre la función y bioquímica de los canales de iones, no se ha logrado establecer *a priori* la asociación enfermedad-canal. Esto demuestra la complejidad del fenómeno y, por tanto, la complejidad que implica tratar de resolver las causas moleculares de una enfermedad. En este caso, como ya se comentó, sólo la Genética molecular ha establecido concluyentemente la relación canal-enfermedad, y ha sugerido acuñar el término "canalopatía" para enfermedades hereditarias producidas por disfunción de un canal de iones.

Tipos de canales de iones y su relación con algunas enfermedades

Los canales de iones se clasifican según dos criterios básicos: 1) Ciertos canales permiten el paso preferencial de un tipo de ion; por ejemplo: sodio, potasio, calcio o cloro, o pueden ser no selectivos. 2) El segundo criterio es el mecanismo por el cual se activa el canal, que puede ser una sustancia determinada (ligando), o pueden ser cambios en el voltaje alrededor de la célula. Así, un canal puede ser de calcio voltajedependiente o de potasio activado por calcio. La primera enfermedad, caracterizada por una alteración de un canal de iones, fue la fibrosis quística, que se debe a la disfunción de un canal de cloro en las células del sistema broncopulmonar y de órganos endocrinos. Esta entidad es causa importante de enfermedad y muerte en niños y jóvenes caucásicos. Gracias a estos estudios, se han diseñado algunos tratamientos satisfactorios. Hay un número importante y creciente de "canalopatías" que incluyen enfermedades renales, como el Síndrome de Bartter, producido por alteración en un canal de potasio; arritmias cardíacas relacionadas con canales de potasio; enfermedades musculares (miotonía y distonías) causadas por alteraciones de canales de sodio y de potasio voltajedependientes; enfermedades de las glándulas endocrinas como el páncreas y enfermedades del sistema nervioso vinculadas a alteraciones en los canales de calcio voltaje dependientes.

Epilepsia y canales de potasio y de calcio: el secreto está en los genes

La historia reciente de la epilepsia provee un ejemplo dramático del

cambio de actitud de la cultura occidental frente a una enfermedad y la evolución de una forma de pensar racional y empírica ante una alteración cerebral. En esta evolución, ha desempeñado un papel primordial el hecho de aclarar las causas genéticas. En otros tiempos, la epilepsia se conocía como una enfermedad sagrada y se aceptaba que su causa era sobrenatural y de posesión demoníaca. Trabajos recientes de varios grupos de investigación le han dado la razón a Hipócrates, que consideraba la epilepsia una enfermedad de origen natural como cualquier otra.

LA EPILEPSIA SE CONOCÍA COMO UNA ENFERMEDAD SAGRADA Y SE ACEPTABA QUE SU CAUSA ERA SOBRENATURAL Y DE POSESIÓN DEMONÍACA.

Los estudios en humanos y en ratones muestran que la causa de varios tipos de epilepsia se encuentra en los genes responsables de codificar los canales de potasio y de calcio. En el caso de los humanos, se detectó que una mutación en uno de dos canales de potasio voltajedependientes (KCNQ1 y KCNQ2) es responsable de una forma de epilepsia de origen hereditario, llamada convulsión neonatal familiar benigna. Aunque esta entidad es rara, provee información para estudiar otras epilepsias más comunes. Entre el uno y el dos por ciento de la población mundial se ve afectada por la epilepsia; un porcentaje importante de ellos tiene epilepsia de causa desconocida, que suele tener fuertes bases hereditarias. Se presume que al menos cuarenta por ciento de las epilepsias idiopáticas son susceptibles de ser

estudiadas por análisis de genética molecular. Otro caso interesante ha sido la identificación de una mutación en un canal de calcio voltajedependiente que está involucrado en la epilepsia tipo ausencia, antes conocida como "pequeño mal", cuyo modelo es un ratón de laboratorio muy bien caracterizado. Este tipo de epilepsia no se caracteriza por un movimiento convulsivo, sino por alteración del contacto con el entorno. Su estudio no sólo aportará información sobre la epilepsia, sino que nos ayudará a entender ese estado

funcional del cerebro que llamamos conciencia.

Canalopatías y otros males del sistema nervioso

Existe otro grupo de enfermedades neurológicas hereditarias causadas por alteración de canales de iones como la migraña familiar hemipléjica, la ataxia episódica tipo 2 y la ataxia espinocerebelosa tipo 6. Estas enfermedades tienen algunas características en común, como cefalea y trastornos de la marcha, su aparición episódica y el hecho de ser altamente incapacitantes. Dado que el diagnóstico definitivo de estas enfermedades requiere análisis del ADN, una tecnología no disponible en Colombia, se desconoce su incidencia en nuestro medio. Estas tres enfermedades son causadas por alteración en el mismo gen

encargado de codificar un canal de calcio voltajedependiente conocido como alfa 1A. Se trata del mismo canal involucrado en epilepsia de tipo ausencia. La diferencia radica en que la mutación del canal alfa 1A es diferente en cada una de estas entidades clínicas. Otra enfermedad relacionada con las anteriores, llamada ataxia episódica tipo 1, es producida por una alteración en un canal de potasio. Se puede concluir, entonces, que diferentes mutaciones en un mismo gen, que se manifiestan en el mismo canal de calcio voltajedependiente, producen diferentes enfermedades, pero también que entidades clínicas muy semejantes pueden ser producidas por mutaciones en genes diferentes (figura 1).

Canalopatías: ¿qué falta por hacer?

La respuesta a este interrogante es: casi todo. Es cierto que el avance en el diagnóstico molecular de varias enfermedades neurológicas ha avanzado a pasos agigantados en los últimos años. Sin embargo, las enfermedades más comunes de este tipo probablemente son producidas por canalopatías que no se han dilucidado. El tema es difícil, ya que no sólo interviene el factor hereditario, pues también influyen elementos del ambiente. El hecho de que determinados canales de iones sean responsables de algunos tipos de epilepsia no sorprende, ya que las epilepsias tienen una característica en común: las descargas eléctricas sincronizadas y episódicas que interrumpen la función normal de los circuitos del cerebro. Lo que no se ha podido entender es cómo una disfunción que es permanente, un canal anormal, puede producir eventos episódicos, como son todos

los mencionados. Éste y otros interrogantes están siendo tratados por los grupos de científicos que buscan entender estas enfermedades y proponer tratamientos más adecuados para los pacientes. Sin los avances en ciencias básicas, los laboratorios de Biología molecular, los sistemas de registro electrofisiológico y los experimentos en ratones y conejos, sería imposible siquiera pensar en resolver estos problemas. □

Bibliografía

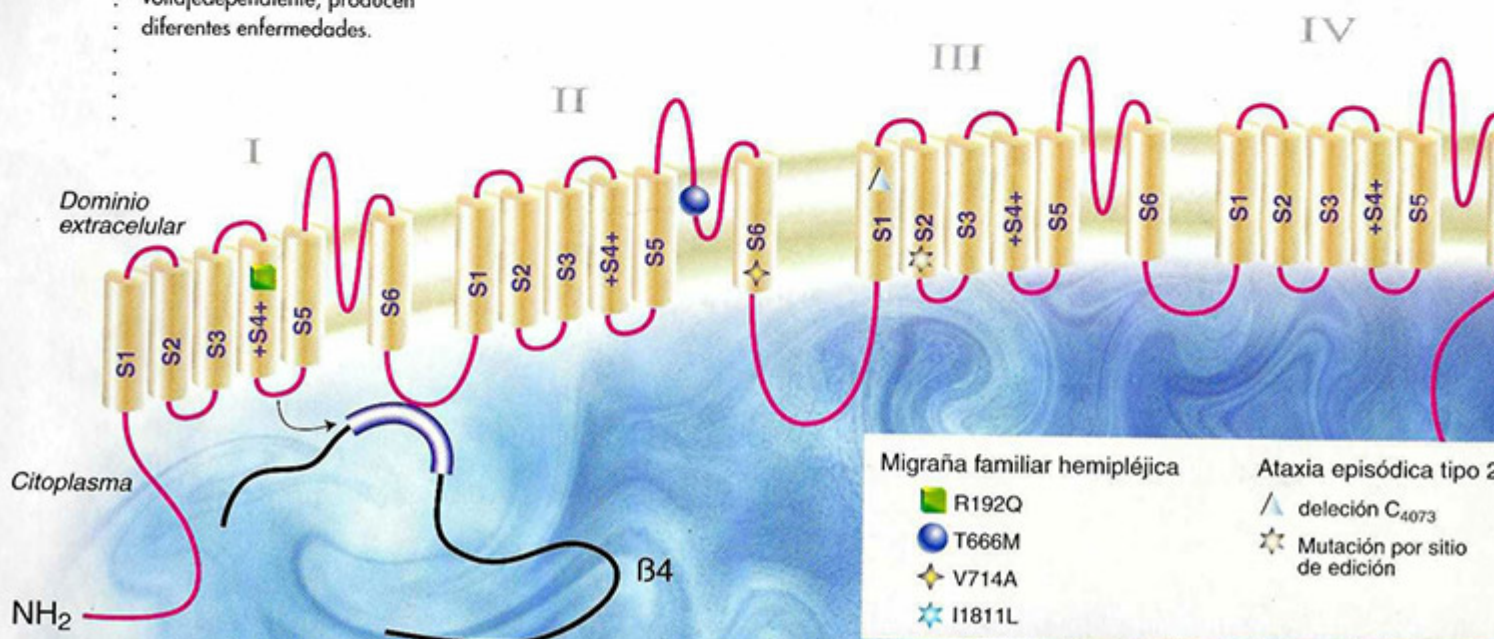
Hees, J.E.: *Migraines in mice?* Cell 87:1149-1151, 1996.

Miller, J.: *Calcium channels prove to be a real headache.* TINS vol 20, #5 189-192, 1997.

Stoffel, M. and Jan, L.: *Epilepsy genes: excitement traced to potassium channels.* Nature Genetics vol 18, 6-8, 1998.

<http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/>

Figura 1. Diferentes mutaciones en un mismo gen, que se manifiestan en el mismo canal de calcio voltajedependiente, producen diferentes enfermedades.





HUNTINGTON

LA MUERTE NEURONAL PROGRAMADA EN LOS GENES

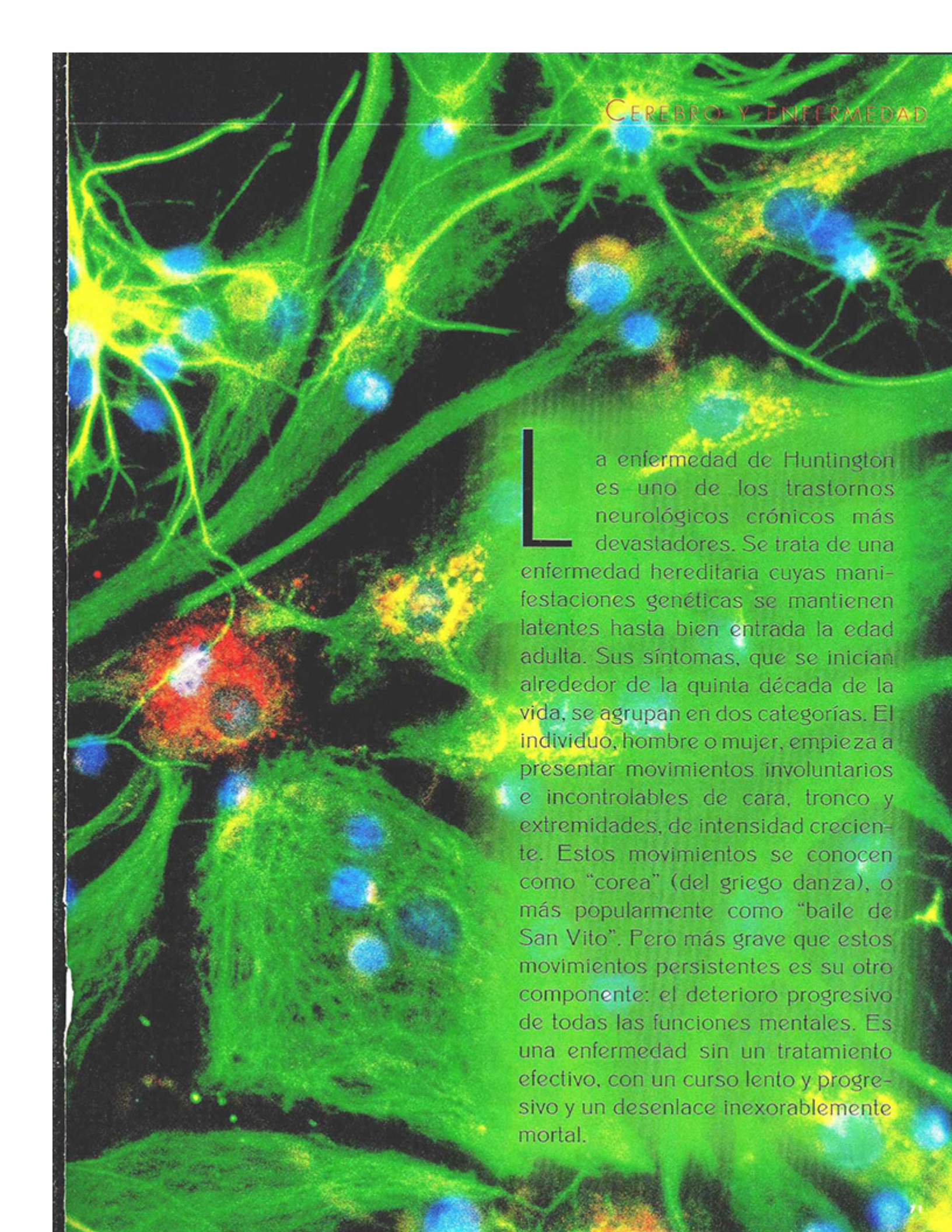
Brigitte Amado, Jennifer Cudris, Diana Camacho, Federico Duarte

Estudiantes de segundo año de Medicina, Universidad Javeriana

Diego Rosselli

Profesor de Neurociencias y Epidemiología,
Facultad de Medicina, Universidad Javeriana,
Santa Fe de Bogotá, Colombia.

e-mail: drosselli@javercol.javeriana.edu.co



La enfermedad de Huntington es uno de los trastornos neurológicos crónicos más devastadores. Se trata de una enfermedad hereditaria cuyas manifestaciones genéticas se mantienen latentes hasta bien entrada la edad adulta. Sus síntomas, que se inician alrededor de la quinta década de la vida, se agrupan en dos categorías. El individuo, hombre o mujer, empieza a presentar movimientos involuntarios e incontrolables de cara, tronco y extremidades, de intensidad creciente. Estos movimientos se conocen como "corea" (del griego danza), o más popularmente como "baile de San Vito". Pero más grave que estos movimientos persistentes es su otro componente: el deterioro progresivo de todas las funciones mentales. Es una enfermedad sin un tratamiento efectivo, con un curso lento y progresivo y un desenlace inexorablemente mortal.

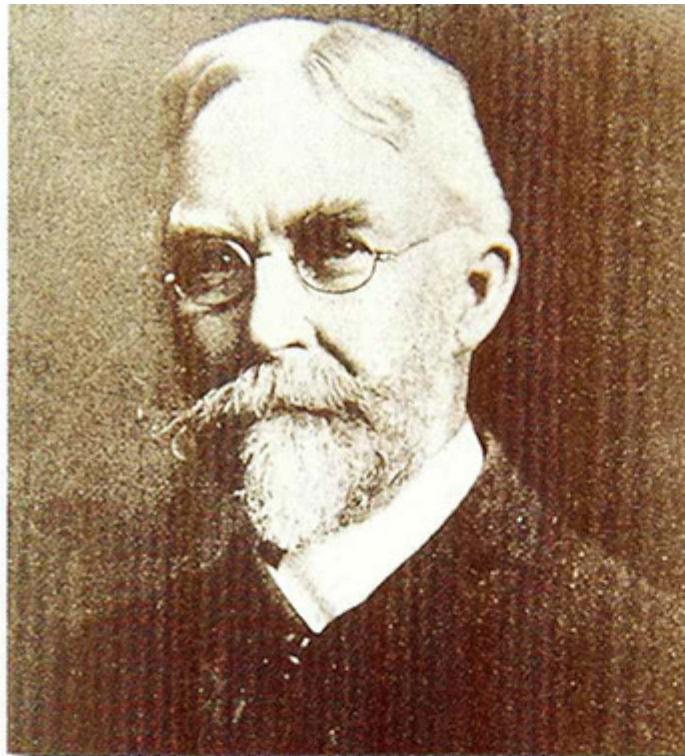


Figura 1. George Huntington.

Historia

Aunque la primera descripción de lo que hoy denominamos enfermedad de Huntington se debe al noruego Lund, en 1860, fue George Huntington quien, en 1872, presentó con detalles tanto las características clínicas como la herencia de tipo dominante.¹ Huntington perteneció a una familia de médicos, y de ese modo aprovechó las experiencias de su padre y de su abuelo para describir varias generaciones de una misma familia, originaria de Nueva Inglaterra, afectada por este mal. Huntington llamó "corea hereditaria" a la enfermedad que luego habría de llevar su nombre. Un mérito adicional suyo fue anticiparse a la difusión de las teorías mendelianas de herencia, que aunque ya estaban establecidas, no habían sido aún reconocidas y divulgadas dentro de la comunidad científica.²

En realidad unos años antes, en 1841, Charles Oscar Waters, de Nueva York, había escrito a un amigo para describirle una "afección convulsiva singular" que era "claramente hereditaria y más común en las clases bajas de la sociedad". Su descripción, sin embargo, estaba llena de otras observaciones menos científicas: "La última persona que estuvo bajo mi observación, y que tenía reputación de hombre honrado, me informó que en su propio caso está acción involuntaria de los músculos cesaba bajo la influencia de todos los instrumentos musicales, excepto el arpa común".³

Según los estudios genealógicos hechos en 1916 por Davenport y Muncie, los primeros sujetos afectados llegaron al continente americano en la primera década del siglo XVII.⁴ En 1932 Vissie realizó una

investigación en cuatro familias, y encontró que una de éstas había llegado a Norteamérica en el barco John Winthrop, en 1630, procedente del puerto de Bures, Inglaterra. Revisando los archivos coloniales de Connecticut y Massachusetts, identificó tres hombres de esta familia que transmitieron la alteración a sus descendientes. Algunas mujeres de la misma familia fueron quemadas en la hoguera, en las famosas cacerías de brujas de finales del siglo XVII. A ojos de los inquisidores, era evidente que los movimientos coreicos "representaban los sufrimientos de Cristo en la crucifixión, y afligían a estas personas por su abandono de Dios".⁵

Se demostró también que algunos de los descendientes de estas cuatro familias originales emigraron a Nebraska, Oregon, California e incluso a Hawai. Se han encontrado otros pacientes que no tienen relación alguna con ellos, pero sí cercanía directa con emigrantes de Alemania, Escocia, Escandinavia, Irlanda e Italia.

Mediante estudios de genética de poblaciones se ha logrado establecer el posible origen del gen en antiguas comunidades escandinavas, de lo que hoy son Suecia y Noruega, muchos de cuyos descendientes habitan actualmente en Inglaterra.

En Latinoamérica, los únicos estudios de seguimiento genealógico que se han publicado son los realizados por Ávila en Venezuela, a partir de 1973, en la población del estado de Zulia, sobre la costa este del lago de Maracaibo. Al parecer, la enfermedad llegó a Venezuela de Europa entre 1860 y 1870, cuando un mercader alemán se unió con una mujer de esta región.⁶

En Colombia, la primera descripción de enfermedad de Huntington fue hecha por Rosselli y colaboradores en 1987.⁷ En ella, cuatro familias originarias de los departamentos de Santander, Boyacá y Cundinamarca, en la región central del país, fueron estudiadas. El grupo de Daza y Alfonso, en Barranquilla, ha descrito un grupo numeroso de miembros de una misma familia en el departamento costero de Atlántico.⁸ Los estudios, que permitirían determinar un posible parentesco, así como su relación con la comunidad del lago de Maracaibo, aún están por hacerse.

Aspectos genéticos

La genética de la enfermedad de Huntington tiene dos características fundamentales: la enfermedad se hereda de manera autosómica dominante y su penetrancia es completa. Lo primero quiere decir que

un sujeto portador del defecto genético lo transmite, en promedio, a un 50 por ciento de sus descendientes, y lo segundo, que ese sujeto portador desarrolla inevitablemente todos los síntomas de la enfermedad con sólo llegar a la edad adecuada.⁹

Los individuos homocigotos, es decir, aquellos que tienen no uno sino los dos cromosomas afectados (forzosamente descendientes tanto de una madre como de un padre con la enfermedad), no se diferencian en su presentación clínica de los sujetos heterocigotos (con un solo cromosoma afectado).^{8, 10}

En 1983 Gusella y colaboradores, de la Universidad de Harvard, identificaron mediante la técnica de ligamiento genético el *locus* del gene defectuoso en el brazo corto del cromosoma 4. El gen mismo fue identificado en 1993.⁹ Hoy se sabe que este gen es responsable de las instrucciones genéticas para la síntesis de una proteína citoplasmática que se ha denominado huntingtina, y que consta de 3.144 aminoácidos.¹¹ El defecto genético de la enfermedad de Huntington está dado por una expansión anormal e inestable de una tripleta de bases nitrogenadas. En otras palabras: en este sitio del cromosoma 4 se encuentra la secuencia CAG (citosina-adenina-guanina) repetida un número *x* de veces, número que en los sujetos normales oscila entre 12 y 34, mientras que en individuos afectados es de 37 a 86, aunque puede incluso superar el centenar.^{9, 12, 13}

Esta tripleta CAG codifica para el aminoácido glutamina, por lo que la expansión de tripletas dentro del gen lleva a un aumento en el número de glutaminas dentro de la molécula de huntingtina.^{10, 14} La inestabilidad y expansión de las tripletas se manifiesta en el momento de las divisiones celulares meióticas de ambos sexos; es decir, durante el proceso de formación de los óvulos y los espermatozoides.⁹ La mitad de estos gametos llevarán un número excesivo de tripletas, número que tenderá a ser mayor cuando el

unas de las estructuras cerebrales encargadas del control del movimiento.¹⁵ Así mismo, se ha demostrado una relación inversa entre el número de repeticiones y la edad de presentación de los síntomas.⁹ Así, los casos juveniles de la enfermedad de Huntington que, como se dijo, son más comunes en sujetos que heredan el defecto por vía paterna, poseen cadenas de repeticiones más largas y muestran los cambios patológicos más marcados.^{15, 16} Este fenómeno, conocido como anticipación, fue descrito antes de tener una explicación genética para ello. Consiste en un incremento de la gravedad y una aparición más temprana de los síntomas en las nuevas generaciones, en particular cuando la enfermedad se hereda por vía paterna.¹⁰

En 1996 se logró la inducción en ratones de una enfermedad similar a la de Huntington mediante la inclusión del gen mutado. De este modo, se pudo inducir la formación de un depósito de proteínas en las neuronas de estos animales. De ello se deduce que la proteína en cuestión podría tener una tendencia a formar acúmulos como consecuencia del aumento de las glutaminas. Por eso, se ha sugerido también la posibilidad de que la mutación altere el citoesqueleto y el transporte de organelos a través del mismo. Ésta sería una posible explicación de la muerte neuronal selectiva típica de la enfermedad.^{12, 14}

El aumento del número de glutaminas en la huntingtina, provocado por la expansión de las tripletas CAG, le confieren nuevas propiedades a la proteína mutada, como serían la habilidad para interactuar con nuevos componentes celulares, el aumento de su afinidad por un sustrato normal, la capacidad de desactivar el producto normal del gen, así como una localización alterada en la célula.^{8, 9}

Además de las tripletas CAG, también se ha encontrado otra tripleta, la CCG (citosina-citosina-guanina), que se encuentra contigua a las tripletas CAG y que se expanden al mismo tiempo con las CAG. Las pruebas que se utilizan actualmente para

EL PORTADOR DESARROLLA INEVITABLEMENTE TODOS LOS SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD CON SÓLO LLEGAR A LA EDAD ADECUADA.

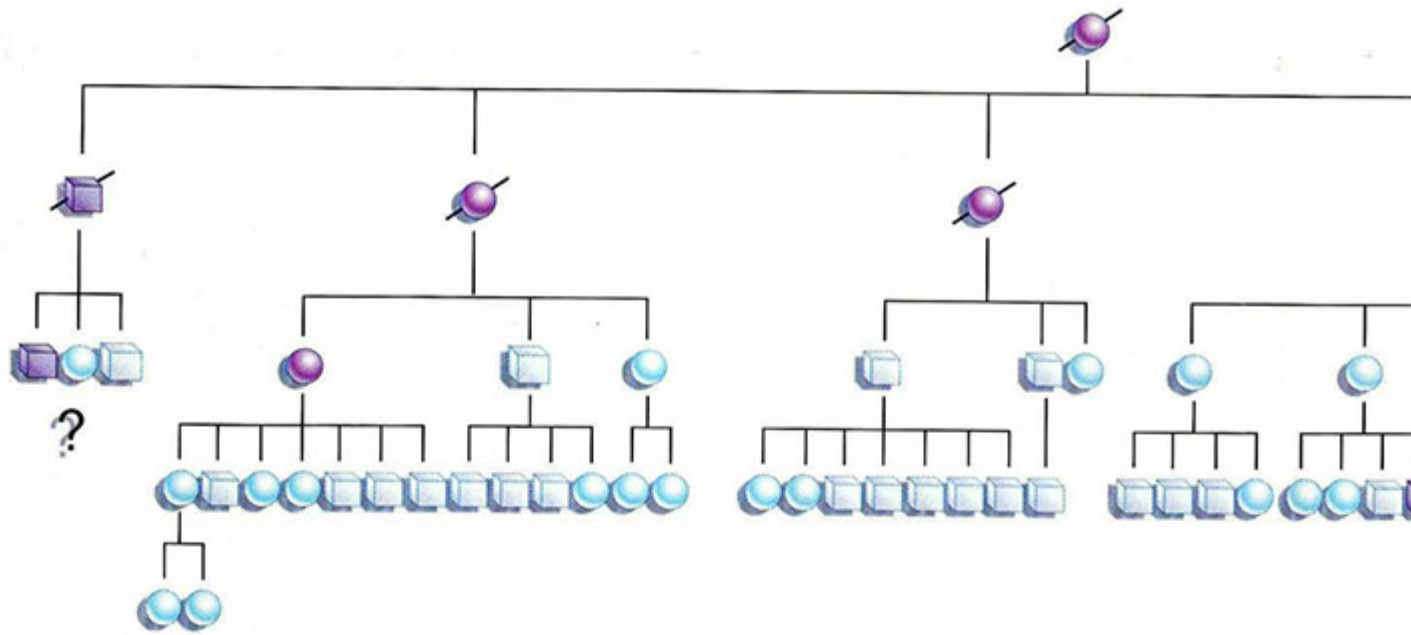
gen afectado se transmite por vía paterna que cuando lo hace por vía materna.^{10, 12}

El análisis *postmortem* de sujetos con la enfermedad de Huntington muestra relación directa entre el número de trinucleótidos repetidos y la severidad del daño neuronal en el núcleo caudado y el putamen,

el diagnóstico de la enfermedad se basan en la identificación de estas repeticiones. El recuento de tripletas CCG es útil para diagnosticar a

aquellos sujetos que tienen un número de tripletas CAG que está entre los límites normales y los de la enfermedad.^{17, 18}

El análisis del ADN también ha llevado a encontrar algunas personas con un número de tripletas limítrofe entre los valores normales y los de



la enfermedad de Huntington. En estos individuos, existe el riesgo de que las tripletas se amplifiquen a través de las divisiones meióticas y transmitan una forma de enfermedad sin el antecedente familiar.^{8, 18}

Además de la enfermedad de Huntington existen otros trastornos neurológicos de origen genético, menos comunes, que presentan una expansión anormal de tripletas CAG. Es el caso de la ataxia olivopontocerebelosa, que compromete el brazo largo del cromosoma X (Xq28), la atrofia bulboespinal (Xq12) y la atrofia dentorrubropalidoluciana.^{10, 14} Todas éstas son enfermedades raras que comprometen el control del movimiento.

Conflictos éticos

Incluso antes de la aparición de las pruebas predictivas para la enfermedad de Huntington, el manejo de esta enfermedad generaba dilemas éticos. ¿Hasta qué punto deben los sujetos asintomáticos en riesgo conocer la naturaleza de una enfermedad que no tiene tratamiento? Ese cincuenta por ciento de riesgo va, sin duda, a generarles ansiedad e incertidumbre acerca de su futuro y el de sus hijos. La opción más aceptada, incluso entonces, ha sido la de informarlos, y facilitarles la toma de las decisiones más adecuadas.¹⁹ La aparición de las pruebas predictivas, por un lado, despeja la incertidumbre, pero genera a su vez nuevos conflictos. ¿De qué sirve un diagnóstico precoz, anterior incluso a la aparición del primer síntoma, si el curso del trastorno degenerativo y el manejo estrictamente médico no van a cambiar con el resultado de la prueba?

La reacción inicial de muchos profesionales involucrados directamente con las familias afectadas fue la de rechazar la prueba que, según ellos, traería más problemas que beneficios. Sería más convenien-

te esperar a que se desarrollara alguna forma de tratamiento para esta enfermedad.

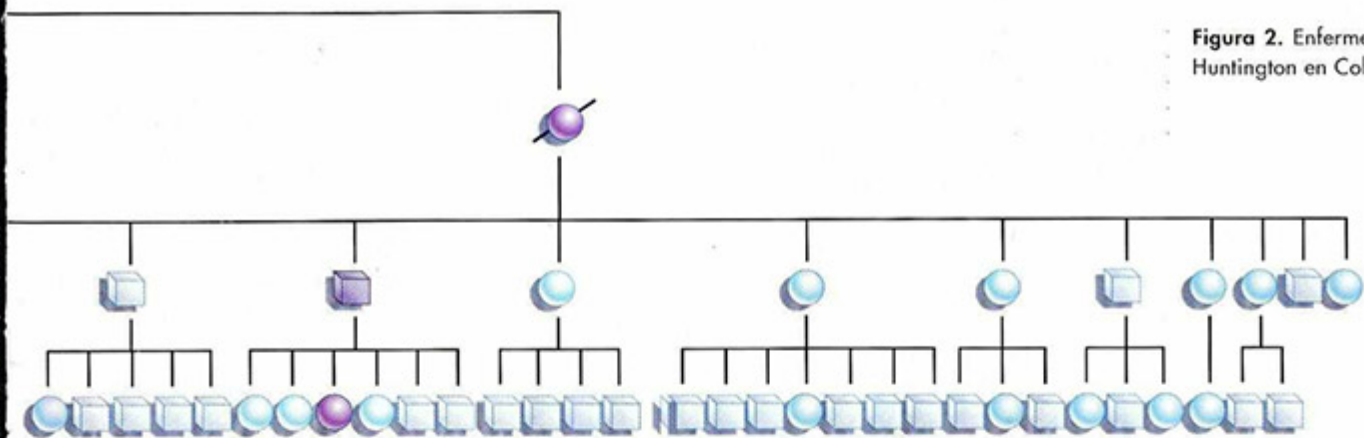
Así como un resultado negativo lleva a que el paciente pueda tranquilamente iniciar una familia, un resultado positivo puede convencerlo de evitar los hijos. Cualquiera de estas dos alternativas puede verse desde una perspectiva positiva.

Un estudio de Codori y Brandt, en la Universidad de Johns Hopkins,²⁰ con 68 sujetos asintomáticos en riesgo, mostró que la mayoría de los individuos sometidos a la prueba no se arrepentían de haberla hecho, y afirmaron haber obtenido beneficios psicológicos de ésta. Entre las consecuencias favorables descritas por las personas con resultado negativo estaba el alivio de no tener que preocuparse por la aparición de los síntomas. Desaparece en ellos la desconfianza ante cualquier evento menor que, como el dejar caer un plato o el tener pequeños olvidos, era catalogado como el posible "inicio" de la enfermedad. Estos individuos empiezan, entonces, a hacer planes para un futuro que no creían tener.

Para los sujetos con resultado positivo en la prueba predictiva, este conocimiento los llevaba a reorganizar sus vidas, a establecer prioridades, a hacer las cosas que siempre habían soñado y a tratar de aprovechar su tiempo al máximo. Afirmaban, así mismo, que la prueba les daba una base para tomar decisiones financieras que les permitieran asegurar su futuro cuando ya no fuera posible trabajar ni mantener a sus familias.

Entre los efectos negativos de las pruebas predictivas se encuentran los sentimientos de culpa. Los individuos con resultado negativo se sienten culpables por haber sido "rescatados" de la enfermedad cuando varios de sus familiares sí la habrán de desarrollar. En los otros, el sentimiento de culpa se centra en haberles transmitido la enfermedad a los

Figura 2. Enfermedad de Huntington en Colombia.



hijos. Este último grupo presenta, además, un aumento en la preocupación, en ocasiones obsesiva, por la aparición de síntomas.

En un alto número de pacientes, una de las principales motivaciones para realizar la prueba fue liberarse de la incertidumbre de "no saber" si van a desarrollar o no la enfermedad. En los individuos con resultado positivo, la pregunta se convierte en cuándo aparecerán los síntomas.

Un aspecto importante es establecer quiénes son los pacientes aptos mentalmente para recibir el resultado de la prueba. Se ha visto que los pacientes que voluntariamente deciden hacerla son aquellos más capaces de aceptar un resultado positivo.^{21, 22} En general, aquellos que no se sienten seguros de manejar un resultado no se someten a la prueba. Por esto, los centros en donde se efectúan las pruebas realizan previamente una serie de evaluaciones psicológicas encaminadas a establecer si el individuo está preparado para asimilar un resultado positivo.

Un caso especial son los niños en riesgo de desarrollar enfermedad de Huntington. En los casos en que los síntomas se limitan a manifestaciones psicológicas, algunos sugieren hacer la prueba para tener un diagnóstico, tras un concienzudo análisis de la probabilidad de que los síntomas se deban a la enfermedad, y con la previa discusión con los padres sobre las implicaciones médicas y psicosociales de conocer el resultado genético.²³ En aquellos casos con síntomas indicativos de Huntington, la prueba —como una confirmación— puede ser adecuada, y su conveniencia genera pocas dudas. Si el niño es asintomático, por lo general se recomienda esperar a que tenga la capacidad para decidir perso-

¿HASTA QUÉ PUNTO DEBEN LOS SUJETOS

ASINTOMÁTICOS EN RIESGO, CONOCER

LA NATURALEZA DE UNA ENFERMEDAD

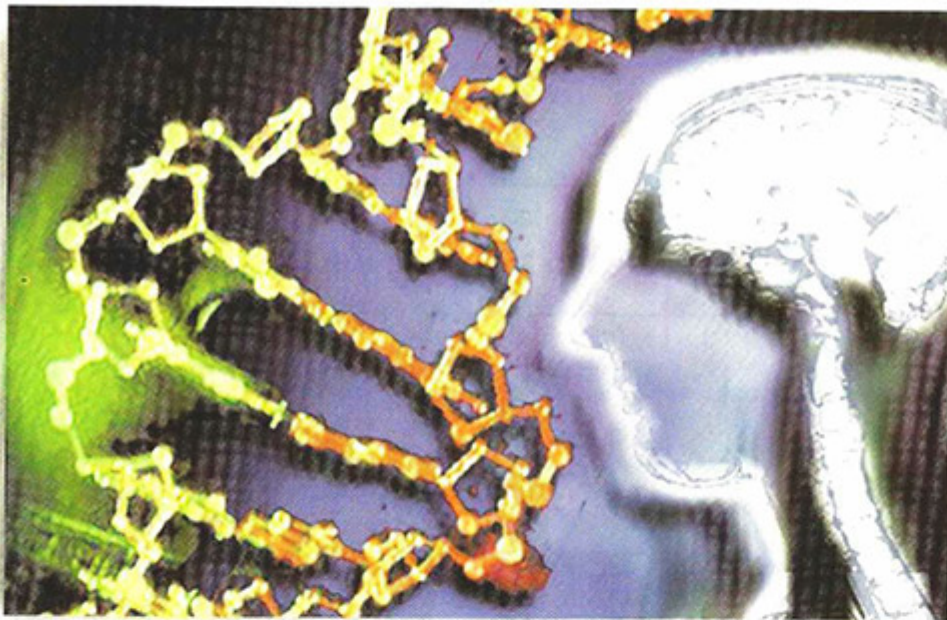
QUE NO TIENE TRATAMIENTO?

nalmente si desea o no hacerse la prueba, aunque los padres lo presionen para que la realice.

Otro aspecto ético se refiere a la disponibilidad de esta información por parte de las compañías aseguradoras. En países como los Estados Unidos, donde no existe un sistema de seguridad social respaldado por el Estado, muchas personas en riesgo de desarrollar enfermedad de Huntington han optado por hacerse la prueba predictiva en Canadá, de manera anónima,²¹ a causa del temor de perder el seguro médico. Sin embargo, se ha encontrado que el anonimato entorpece la asesoría psicológica tanto antes como después de la obtención del resultado. Se ha sugerido que aquellas personas que solicitan una prueba anónima podrían ser precisamente las más vulnerables y con mayor necesidad de apoyo.

Se ha comparado la solicitud del resultado de pruebas genéticas con las de VIH para justificar su uso por parte de las compañías aseguradoras.²⁴ Desde su punto de vista financiero, éstas deben tener en cuenta el incremento de los costos potenciales que puede originar una persona con la enfermedad, y ello puede amenazarles la rentabilidad financiera.

En la mayoría de los países, prima el derecho del individuo a decidir de manera autónoma si desea conocer o no un resultado genético. Éstas y otras pruebas genéticas podrían fácilmente desencadenar



portadores del gen defectuoso la única manera segura de engendrar hijos.²⁶ Para muchos, la garantía del examen prenatal constituye la única manera de correr el riesgo de procrear. Una alternativa intermedia es la fertilización *in vitro*, que permite hacer una evaluación genética del embrión, previa a la implantación en el útero.²⁸ Desde la perspectiva de la moral cristiana, la diferencia con el aborto es nula aunque, desde la perspectiva práctica, la mujer evita el procedimiento de la terminación del embarazo.

Conclusiones

una oleada de discriminación de todo sujeto que traiga determinadas predisposiciones en sus genes. La falta de confidencialidad hace prever la posibilidad de que un individuo que se encuentre en riesgo no se realice la prueba por estos temores.

Son más acaloradas aún las discusiones éticas sobre la conveniencia de hacer el diagnóstico prenatal, *in útero*, mediante la extracción de líquido amniótico (amniocentesis) o el examen microscópico de las vellosidades coriónicas (precursores de la placenta).²⁵ En enfermedades como la fenilcetonuria, que ocasiona una forma de retardo mental cuyas complicaciones se pueden prevenir si se hace el diagnóstico pronto, el conflicto es más fácil de solucionar.²⁶ En Huntington, sin embargo, el diagnóstico intrauterino positivo lleva a que en muchos casos se plantee la terminación del embarazo como la alternativa que hay que seguir.

Los opositores mencionan los muchos años de vida saludable a los que tendría opción la persona, antes del inicio de sus síntomas.²⁷ Señalan, además, el precedente que se fija así para muchas otras enfermedades y condiciones con componentes genéticos que, de manera a veces subjetiva, afectan la calidad de vida, como ciertos cánceres, la arterioesclerosis o, por qué no, la orientación homosexual, la obesidad, la talla baja o, como se observa ya en algunas culturas, el simple hecho de ser mujer. ¿Quién determina ese nivel inaceptable de "anormalidad"? y, ¿cómo se hace?

Ahora bien, dicen los defensores de esta técnica que el diagnóstico prenatal les brinda a los sujetos

La enfermedad de Huntington no es tan sólo un ejemplo más de la compleja patología del sistema nervioso. Se trata de una enfermedad determinada por un defecto genético claramente localizado, cuyos síntomas clínicos son tardíos. Aunque se han hecho importantes adelantos en la comprensión de los mecanismos de transmisión hereditaria y de la lesión neuronal, no se conoce aún un tratamiento efectivo para frenar su curso inexorable. Los movimientos, en ocasiones grotescos, que la acompañan, dificultan el desempeño social del individuo. Pero más grave aún: en su lento y progresivo curso, este mal va robando larvadamente el más valioso potencial humano: las funciones de su intelecto.

La ciencia ha logrado identificar la causa final del problema. Aunque ese hallazgo permite vislumbrar la proverbial luz del final del túnel, el camino parece todavía ser largo antes de revertir el diag-

ESTE MAL VA ROBANDO LARVADAMENTE EL MÁS VALIOSO POTENCIAL HUMANO: LAS FUNCIONES DE SU INTELLECTO.

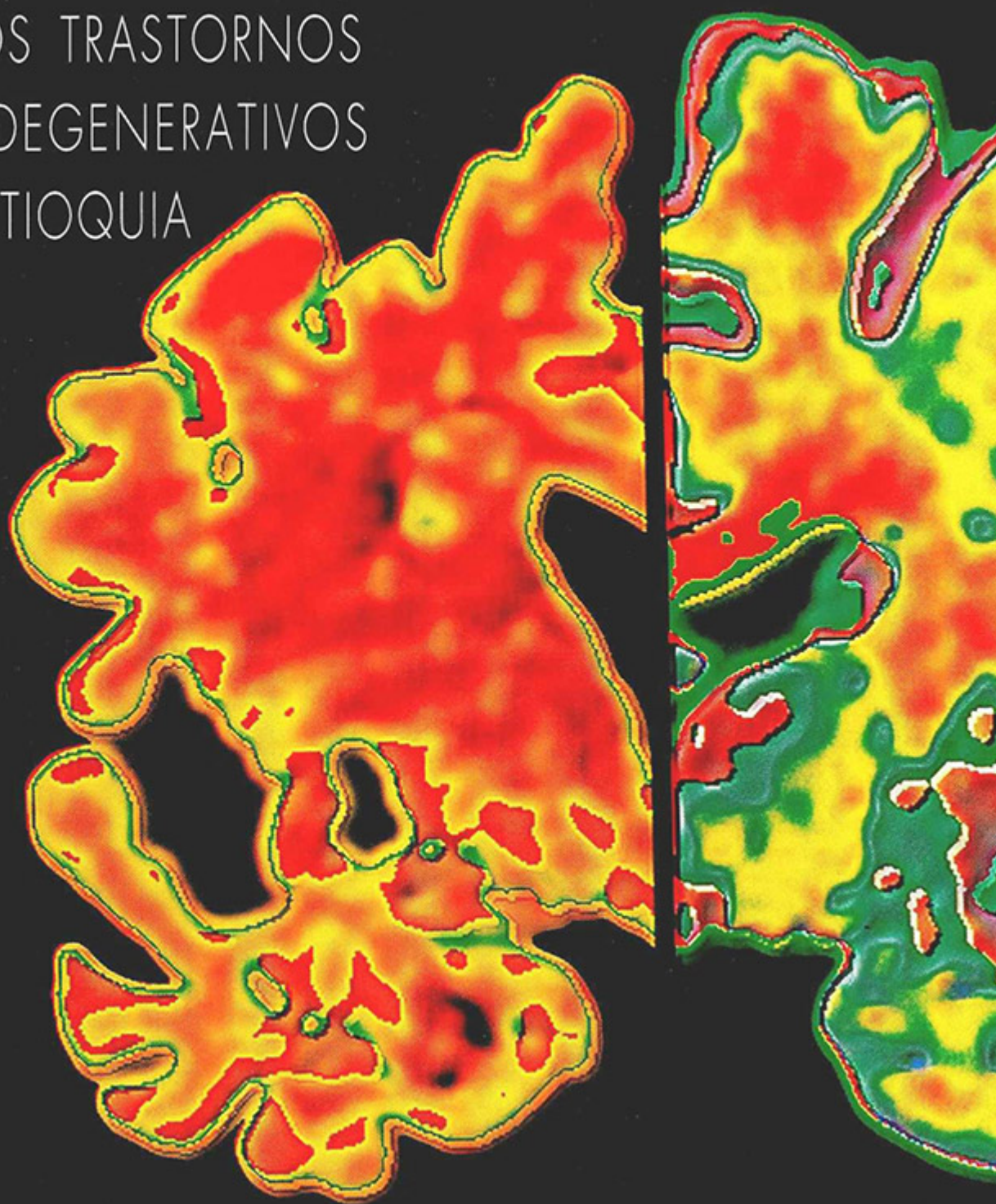
nóstico de enfermedad de Huntington en sujetos asintomáticos. Quizá, sin saberlo, los genetistas han puesto en la balanza de los valores morales un nuevo elemento. Se alimentan, de este modo, los argumentos de quienes están a favor y de quienes están en contra de terminar una gestación en una criatura predestinada, en este caso, a la muerte progresiva de las neuronas. ▣

Referencias

1. Merrit, H.: *Textbook of neurology*. Philadelphia: Lea & Fibiger; 1963.
2. Vinken, P.J.; Bruyn, G.W.; Klawans, H.L.: *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier; 1985.
3. Vinken, P.J.; Bruyn, G.W.: *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: North - Holland Publishing; 1968.
4. Weschler, I.S.: *Textbook of clinical neurology*. Philadelphia: Saunders; 1952.
5. Penagos, B.; Rosselli, M.: *Alteraciones de memoria, lenguaje y habilidades constructivas en pacientes con enfermedad de Huntington y sus descendientes*. Bogotá: Tesis de grado Universidad Javeriana; 1986.
6. Barbeau, A.; Chase, T.N.: *Huntington chorea 1872-1972*. New York: Raven Press; 1975.
7. Rosselli, D.; Rosselli, M.; Penagos, B.; Ardila A.: *Huntington's disease in Colombia: a neuropsychological analysis*. *International Journal of Neuroscience* 32: 933- 942; 1987.
8. Gusella, J.; MacDonald, M.; Ambrose, C.; Duyao, M.: *Genetics of Huntington's disease*. *Archives of Neurology* 50: 1157- 1163; 1993.
9. Alfonso, H.; Daza, J.; Coronel, C.; Brokate, A.: *Diagnóstico molecular de la enfermedad de Huntington*. *Acta Neurológica Colombiana* 12: 76 - 81; 1996.
10. Carpenter, N.: *Genetic anticipation expanding tandem repeats*. *Neurologic Clinics* 12: 683 - 697; 1994.
11. DiFiglia, M.: *Huntington's disease: from the gene to pathophysiology*. *American Journal of Psychiatry* 154: 1046; 1994.
12. Harding, A.: *The gene for Huntington's disease*. *British Medical Journal* 307: 396 - 397; 1993.
13. Benítez, J.; Fernández, E.; García, P.; Robledo, M.; Ramos, C.; Yebenes, J.: *Trinucleotide (CAG) repeat expansion in chromosomes of Spanish patients with Huntington's disease*. *Human Genetics* 94: 563 - 564; 1994.
14. Prieto, J.: *Genética molecular de la enfermedad de Huntington*. *Acta Neurológica Colombiana* 12: 61 - 62; 1996.
15. Fustado, S.; Suchowersky, O.; Rewcastle, N.; Graham, L.; Klimek, M.; Garber, A.: *Relationship between trinucleotide repeats and neuropathological change in Huntington's disease*. *Annals of Neurology* 39: 132 -136; 1996.
16. Sharma, P.; Savy, L.; Britton, J.; Taylor, R.; Howick, A.; Patton, H.: *Huntington's disease: a molecular, genetic and CT comparison*. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 60: 206 - 208; 1996.
17. Alfonso, H.; Daza, J.; Carbonell, C.; Brokate, A.; Caiaffa, H.: *Caracterización de las secuencias polimórficas de tripletas CAG y CCG*. *Acta Neurológica Colombiana* 12: 70 -75; 1996.
18. Alford, R.; Ashizawa, T.; Jankovic, J.; Caskey, C.; Richards, C.: *Molecular detection of new mutations, resolution of ambiguous results and complex genetic counseling issues in Huntington's disease*. *American Journal of Medical Genetics* 66: 281 - 286; 1996.
19. Terrenoire, G.: *Huntington's disease and the ethics of genetic prediction*. *Journal of Medical Ethics* 18: 79 - 85; 1992.
20. Codori, A.; Brandt, J.: *Psychological costs and benefits of predictive testing for Huntington's disease*. *American Journal of Medical Genetics* 54: 174 - 178; 1994.
21. Burgess, M.M.; Adam, S.; Bloch, M.; Hayden, M.M.: *Dilemmas of anonymous predictive testing for Huntington disease: privacy vs optimal care*. *American Journal of Medical Genetics* 71: 197 - 201; 1997.
22. Kessler, S.: *Predictive testing for Huntington disease: a psychologist's view*. *American Journal of Medical Genetics* 54: 161 - 166; 1994.
23. Nance, M.: *Genetic testing of children at risk for Huntington's disease*. *Neurology* 49: 1048 - 1053; 1997.
24. Sandberg, P.: *Genetic information and life insurance: a proposal for and ethical European policy*. *Social Science and Medicine* 40: 1549 -1559; 1995.
25. Stranc, L.; Evans, J.; Hamerton, J.: *Chorionic villus sampling and amniocentesis for prenatal diagnosis*. *The Lancet* 349: 711 -714; 1997.
26. Hepburn, E.: *Genetic testing and early diagnosis and intervention: boon or burden?* *Journal of Medical Ethics* 22: 105 - 110; 1996.
27. Lancaster, J.; Wiseman, R.; Berchuck, A.: *An inevitable dilemma: prenatal testing for mutations in the BRCA1 breast-ovarian cancer susceptibility gene*. *Obstetrics and Gynecology* 87: 306 - 309; 1996.
28. Schulman, J.; Black, S.; Handyside, A.; Nance, W.: *Preimplantation genetic testing for Huntington disease and certain other dominantly inherited disorders*. *Clinical Genetics* 49: 57 - 58; 1996.

ALZHEIMER

Y OTROS TRASTORNOS
NEURODEGENERATIVOS
EN ANTIOQUIA

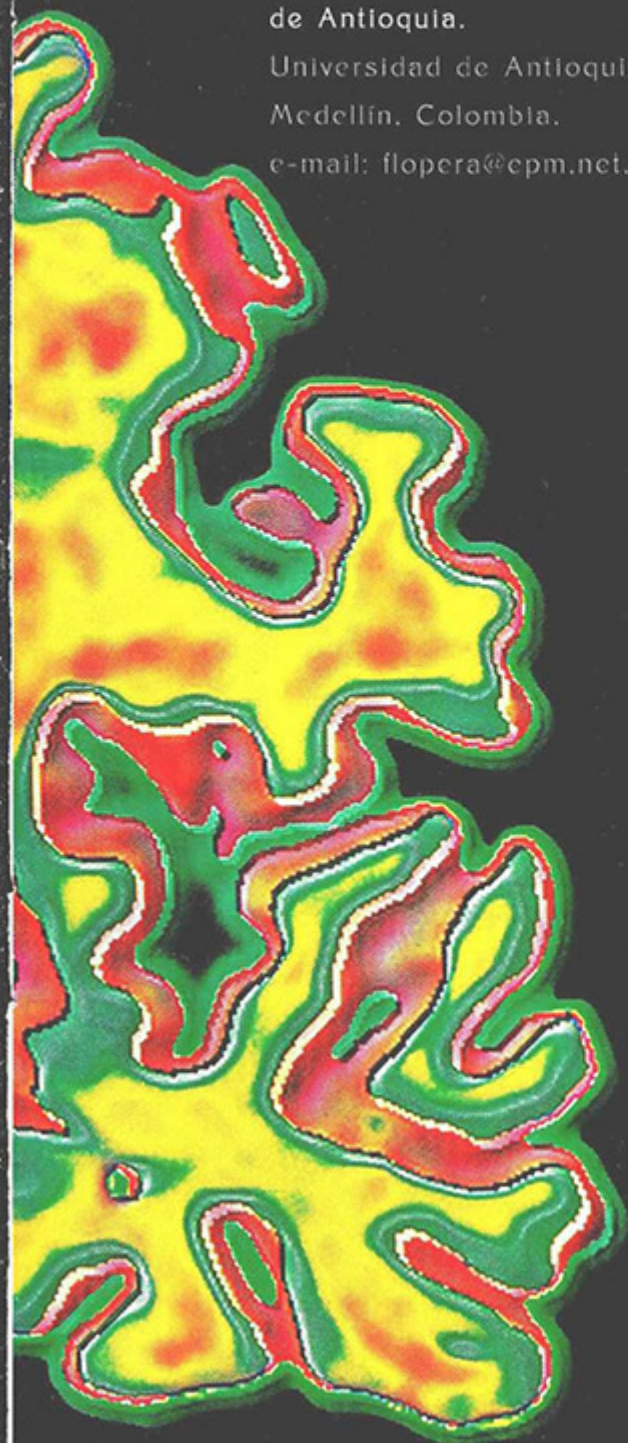


Francisco Lopera R.

Grupo de Neurociencias
de Antioquia.

Universidad de Antioquia,
Medellín, Colombia.

e-mail: flopera@epm.net.co



A comienzos de la década de los ochenta, consultó al Servicio de Neurología Clínica de la Universidad de Antioquia y del Hospital San Vicente de Paúl de Medellín, un paciente que parecía afectado de la peste de Macondo. Era traído por sus familiares, porque desde los 45 años había comenzado a perder progresivamente la memoria y el significado de las palabras. Cinco años después, ya tenía el cerebro vacío no sólo de recuerdos, sino también de palabras. Sus sentimientos se habían convertido en llantos vacíos y risas inmotivadas fuera de contexto; su mirada ya no se centraba en los otros o en las cosas, y divagaba como si interrogara al infinito; sus movimientos, rígidos y torpes, anunciaban el inicio de un derrumbe físico que lo postraría irremediablemente a la silla de ruedas en poco tiempo. Su familia solicitaba solamente un alivio para sus convulsiones y sobresaltos, como si aceptara con resignación que su enfermo cumplía simplemente la condena de repetir un destino ancestral de la familia: su madre, su abuela y uno de sus hermanos ya habían pagado la misma cuota de lo que para algunos era una maldición, para otros un maleficio y para muy pocos una enfermedad hereditaria.

Años después, reportamos el hallazgo como demencia presenil tipo Alzheimer con agregación familiar y postulamos la existencia de un gen mayor que explicaría el modo de transmisión autosómico dominante que asigna un riesgo del cincuenta por ciento a todos los hijos de cada afectado.^{1,2} Esta familia se convirtió en la primera de una serie de 20 numerosas genealogías que en el transcurso de esta década nos han traído como calcada la misma tragedia macondiana procedente de diversas regiones del departamento de Antioquia como Belmira, Angostura, Yarumal, Canoas, San José de la Montaña, San Andrés de Cuerquia, Ituango, Santa Rosa de Osos, Don Matías, San Pedro de los Milagros,

Chorros Blancos, Cedeño, Campamento, Valdivia, Sopetrán, Sabanalarga, Olaya,

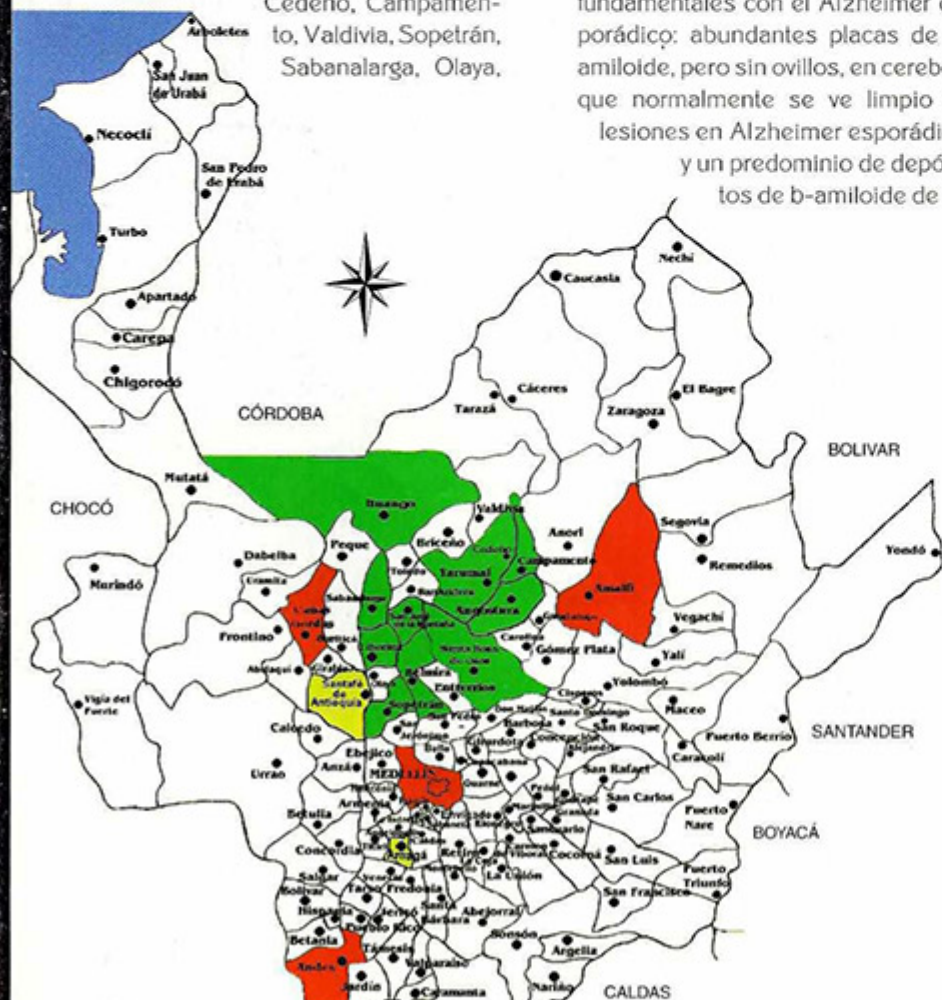
Anorí, Liborina, Dabeiba y Medellín.

En 1995 sucede un hecho trascendental en la búsqueda de la etiología de esta peste de la memoria: una familia hace por primera vez la donación del cerebro de un paciente que falleció afectado, y se confirmaron los hallazgos neuropatológicos típicos de la enfermedad de Alzheimer: depósitos de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares dispersos por toda la corteza cerebral que terminaron por consumir gran parte del tejido cerebral y produjeron una severa atrofia y pérdida del peso cerebral a causa de la masiva muerte neuronal. Las subsiguientes donaciones de cerebros de ocho sujetos fallecidos con esta enfermedad permitieron caracterizar dos diferencias neuropatológicas fundamentales con el Alzheimer esporádico: abundantes placas de b-amiloide, pero sin ovillos, en cerebelo que normalmente se ve limpio de lesiones en Alzheimer esporádico, y un predominio de depósitos de b-amiloide de 42

aminoácidos (aa) que resulta ser mucho más tóxico que el de 40 aa, que es la proteína que se deposita como placa senil en la forma no heredada de la enfermedad. Este hecho podría explicar, en parte, la mayor severidad y agresividad de esta forma particular de Alzheimer genético.^{3,4} El conteo de lesiones del lóbulo temporal mostró altas tasas de formación de ovillos neurofibrilares y acelerados procesos de pérdida neuronal en comparación con casos de Alzheimer esporádico.⁵

Al mismo tiempo, los estudios moleculares confirmaban en cuatro familias ligamiento al cromosoma 14, y en el segundo semestre de 1995, con la colaboración de la doctora Alison Goate, de la Universidad de Washington, se produjo el hecho más relevante del proceso de investigación hasta el momento: se identificaron seis nuevas mutaciones en el gen de la Presenilina 1, una de las cuales consistía en un error de sustitución en el codón 280 del gen de la presenilina 1 (ácido glutámico por Alanina), conocida hoy como la mutación paísa o mutación E280A de la PSI.⁶

Tras identificar y reconstruir más de dos centenares de casos de demencia precoz, de aprovechar la memoria de los ancianos inmunes a la "peste" para construir genogramas e historias de demencia y de escudriñar registros de historias en los anaqueles de instituciones hospitalarias y partidas de bautismo en parroquias de pueblos y veredas de Antioquia, se logró reconstruir el máximo grupo de población con Alzheimer genético del mundo. La importancia de este grupo radica en el hecho de ser el resultado de un efecto fundador y en conformar no sólo el máximo conglo-



Enfermedad de Alzheimer en Antioquia.

merado genético, sino también el más homogéneo genética, fenotípica y socioculturalmente reportado hasta el momento.⁷ Las siguientes son las evidencias de un efecto fundador: 1) Aunque con variaciones individuales, todos los afectados de las diferentes

dos enfermarán en los próximos años, a medida que se aproximen a la edad de inicio promedio, es decir, los 47 años. La enfermedad tiene una duración promedio de ocho años, y afecta por igual a hombres y a mujeres; sin embargo, las mujeres padecen mayo-

inicio de la enfermedad. Por ello, la población de portadores sanos merecerá un seguimiento especial en los próximos años. Para tal fin hemos iniciado diversos estudios para encontrar marcadores preclínicos del inicio de la enfermedad. Se han buscado componentes inmunológicos que puedan estar contribuyendo a la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer asociada con la mutación E280A, y se ha detectado reactividad sérica significativa contra dos péptidos b-amiloide en los portadores sanos y los enfermos de la mutación, comparados con un grupo control. No hubo correlación significativa entre la respuesta de anticuerpos contra el b-amiloide y el estado mental y físico de los enfermos, lo que puede representar simplemente un marcador de activación inmune inducida por el b-amiloide, sin ningún efecto *in vivo*; sin embargo, no se descarta la posibilidad de un papel patogénico de estos anticuerpos en este tipo de Alzheimer precoz.¹⁰

Estudios neuropsicológicos e imagenológicos en esta población sugieren algunos marcadores del inicio preclínico de la enfermedad. Las evaluaciones neuropsicológicas detalladas no muestran diferencias significativas entre los portadores y los no portadores asintomáticos, aunque los no portadores obtienen mejores puntajes en 23/33 pruebas neuropsicológicas.¹¹ Se observaron fuertes correlaciones entre los puntajes de las pruebas neuropsicológicas y la medida de la distancia interuncal (distancia entre el hipocampo derecho y el izquierdo, estructuras primordiales en el procesamiento y almacenamiento de los recuerdos), especialmente en las pruebas de memoria, habilidades para dibujar y búsqueda de palabras para denominar objetos. La presencia de la fisura parahipocampal (una medida indirecta de atrofia de los hipocampos) y

CERCA DE UN MILLAR DE DESCENDIENTES DIRECTOS ENFERMARÁN EN LOS PRÓXIMOS AÑOS, A MEDIDA QUE SE APROXIMEN A LA EDAD DE INICIO PROMEDIO, ES DECIR, LOS CUARENTA Y SIETE AÑOS.

familias presentan el mismo fenotipo; 2) Todos los afectados portan la misma mutación (E280A de la PS1); 3) Todas las familias están situadas en la misma región geográfica; 4) Varias familias comparten los mismos apellidos; 5) Varias familias comparten haplotipos infrecuentes, lo cual sugiere que están relacionadas con un tronco común; 6) Se han podido ensamblar en troncos comunes varias de estas 20 familias, y han quedado hasta el momento agrupadas en 13 genealogías.

Más de 5.000 herederos esperan hoy con angustia superar la barrera de los cincuenta años de edad para sentir la seguridad que brinda el aproximarse a la década de los sesenta sin que aparezca el fantasma de los trastornos de la memoria. Todos los afectados vivos son portadores de esta mutación, y ninguno de los sujetos vivos asintomáticos con edad dos desviaciones estándar por encima del promedio de la edad de inicio es portador, lo que sugiere una penetrancia del ciento por ciento, lo cual significa que todo portador sufrirá la enfermedad. Cerca de un millar de descendientes directos de afecta-

res trastornos neuro-psiquiátricos durante el transcurso de la enfermedad que los hombres.⁸ La gran mayoría de los afectados fallecen antes de los sesenta años de edad, pero existe una gran variabilidad en la edad de inicio, que va de los 32 a los 62 años. En un grupo de 44 sujetos enfermos portadores de la mutación y que han podido ser evaluados desde el punto de vista neurológico, se ha encontrado un fenotipo similar al del Alzheimer esporádico, pero con una alta frecuencia de cefalea, afasia progresiva, trastornos del movimiento, síndrome parkinsoniano, síndrome cerebeloso, mioclonus y epilepsia.⁹ El cuadro clínico tiene una presentación agresiva y progresiva, pero con gran variabilidad individual. Estas variaciones individuales en el fenotipo y en la edad de inicio sugieren la existencia de otros factores modificadores genéticos ambientales que son actualmente objeto de nuevos estudios.

A medida que se desarrollan productos farmacológicos que pretenden retrasar la progresión de la enfermedad, crece el interés por encontrar, si no la cura, tratamientos preventivos para aplazar la edad de

ALZHEIMER

la atrofia parietal se correlacionaron significativamente con las pruebas de memoria, y el ciento por ciento de los sujetos con cinco criterios radiológicos en RNM positivos para Alzheimer esporádico tenían cuadro clínico de demencia.¹²

Los estudios de neuroimágenes funcionales prometen ser mucho más interesantes en mostrar marcadores precoces del inicio preclínico de la enfermedad, ya que anomalías en la perfusión sanguínea cerebral son detectables antes de la aparición de síntomas clínicos en portadores sanos. El estudio de la perfusión cerebral regional con HMPAO-SPECT en 63 sujetos, 39 portadores (22 asintomáticos y 17 sintomáticos) y 24 asintomáticos no portadores, mostró que los sujetos enfermos pudieron ser clasificados como tales en un 98 por ciento de los casos, mientras que comparando sólo los asintomáticos, el estado de portador se puede predecir por las imágenes del Spect en un 70 por ciento de los casos. La mutación E280A de la PS1 se relaciona con reducción de la perfusión cerebral en las regiones temporales-parietales y del cíngulo.¹³

Ahora bien, los estudios de mapas cerebrales obtenidos del registro de potenciales relacionados con eventos de alta densidad (N400) en tareas de memoria semántica en no portadores, portadores asintomáticos, portadores con síntomas leves, Alzheimer esporádico y en ancianos normales, muestra que los portadores sanos tienen anomalías precoces y que sus registros son similares a los de los viejos normales. En todos ellos se registró el componente N400 en 120 sitios del cráneo durante la ejecución de una tarea de preactivación semántica, y se calculó la distribución topográfica de este componente para determinar dónde se genera. En los sujetos asintomáticos portadores de la mutación, a

pesar de tener amplitud y latencia normales, la distribución topográfica del componente N400 es diferente de la de los no portadores. Estos resultados sugieren que: 1) Los cambios funcionales producidos por la mutación anteceden la aparición de los síntomas de conducta de la enfermedad; 2) En los individuos portadores de la mutación, el procesamiento descansa sobre generadores neurales diferentes, aun cuando la capacidad para resolver la tarea no esté deteriorada aparentemente. Esto sugiere una reorganización funcional compensatoria temprana.¹⁴

El Alzheimer genético por mutación E280A de la PS1 en Antioquia es una ventana privilegiada para el estudio de diversos aspectos del Alzheimer esporádico,¹⁵ que se convertirá en la epidemia silenciosa del próximo milenio. Ésta es la demencia más común en el mundo, y se ha convertido en un problema de salud pública que se agrava cada día con el aumento de la esperanza de vida de la población. La búsqueda de factores modificadores de la edad de inicio y la búsqueda del tronco común de todas las genealogías con esta mutación nos permitirán dar nuevos pasos en el estudio del Alzheimer hereditario juvenil en Antioquia.

Detectado un gran foco de enfermedad de Huntington en Antioquia

En el contexto del estudio de la demencia tipo Alzheimer precoz, se encontró en Antioquia un grupo de 22 afectados con trastornos neuropsiquiátricos o cognoscitivos, o con demencia precoz, o trastornos del movimiento y agregación familiar, que compartían el fenotipo de posible Enfermedad de Huntington. Se construyó las genealogías de los casos índice, y se les realizó examen neurológico, escalas funcionales de

deterioro y evaluación neuro-psicológica. A todos se les buscó la mutación de la Huntingtina en el cromosoma 4 mediante la técnica de reacción en cadena de la Polimerasa (PCR). Se encontró que el 50 por ciento de los sujetos eran portadores de la mutación de la Huntingtina, con un promedio de repeticiones de la tripleta CAG de 42. El grupo con Enfermedad de Huntington (EH) y el grupo con trastornos del movimiento (TM) negativo para Huntington presentaban alteraciones cognoscitivas en la mayoría de las pruebas neuropsicológicas, pero el grupo con EH se comportó globalmente como un grupo con demencia leve, mientras que el de TM se comportó como un grupo con trastornos cognoscitivos sin demencia. El grupo de TM presentaba más parkinsonismo que el grupo con EH. Esto indica que la EH cursa con mayor trastorno cognoscitivo que los TM similares. La identificación de estas primeras familias antioqueñas con EH las convierte en una población de gran interés para futuros estudios de homogeneidad o de heterogeneidad entre ellas y con respecto a las familias del Golfo de Maracaibo, donde se encuentra uno de los mayores conglomerados de Enfermedad de Huntington en el mundo y donde se descubrió el gen de la enfermedad. Las familias con mutación negativa se convierten, también, en un grupo de mucho interés para la búsqueda de mutaciones en otros genes asociados a trastornos del movimiento.¹⁶ Dos de estas familias con un patrón de herencia autosómico recesivo fueron seleccionadas para una búsqueda de mutaciones en el gen Parkin del cromosoma 6, responsable del Parkinson Juvenil Familiar, otra de las enfermedades neurodegenerativas objeto de estudio del grupo de neurociencias de Antioquia.

Descripción de las primeras familias con demencia vascular hereditaria tipo CADASIL en Colombia

La demencia vascular hereditaria tipo CADASIL deriva su nombre de los siguientes términos en inglés: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. Se trata de una arteriopatía cerebral con un patrón de herencia autosómico dominante, que produce infartos subcorticales recurrentes y alteraciones de la sustancia blanca. Los infartos a repetición, asociados a la leucoencefalopatía periventricular, terminan por producir una demencia vascular subcortical. La demencia puede instaurarse como un cuadro lentamente progresivo con cambios de personalidad, psicosis, trastornos del afecto y demencia, sin historia de eventos cerebrovasculares, o como el resultado de la sumatoria de los daños producidos por eventos isquémicos repetitivos. Se han descrito numerosas familias en España, Francia, Italia y Holanda. En los Estados Unidos fue descrita por Bonthuis y colaboradores en 1996, y la primera familia sospechosa de CADASIL en

isquemia cerebral transitoria. Luego, hacia los 47 años, comienzan a aparecer los eventos de isquemia con infartos subcorticales recurrentes que van dejando secuelas acumulativas y dan lugar a la demencia subcortical, a la demencia multiinfarto o a la parálisis supranuclear progresiva. El CADASIL es una enfermedad de los vasos pequeños del cerebro causada por una mutación en el gen Notch3, mapeado en el cromosoma 19p13.1.

Hemos encontrado en Antioquia dos familias con demencia vascular hereditaria, con un patrón de herencia autosómico dominante y con infartos cerebrales subcorticales y leucoencefalopatía (daño de la sustancia blanca) tipo CADASIL. Estudiamos la presentación clínica y de resonancia magnética nuclear de 40 miembros de una de estas familias con 16 individuos afectados. Todos los individuos afectados estudiados tenían hiperintensidades de la sustancia blanca en la RMN, y cuatro de ellos tenían adicionalmente sig-

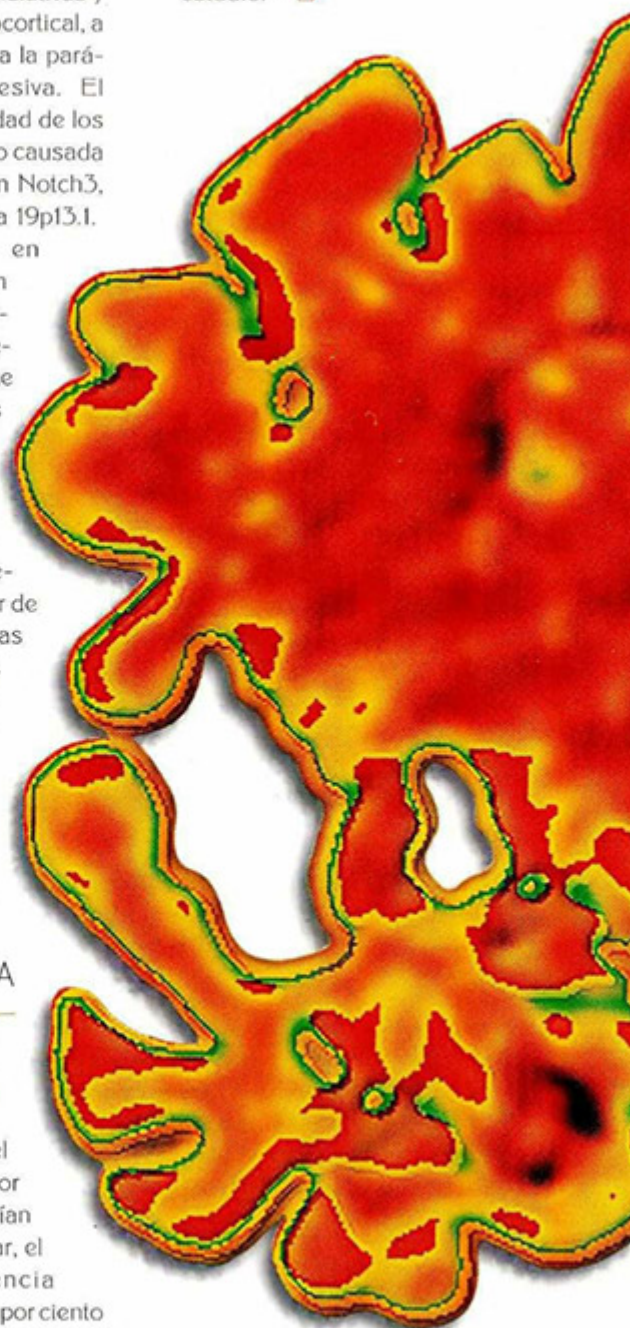
mayor sin componente ambiental responsable de la enfermedad; sin embargo, la confirmación genética del CADASIL será objeto de otro estudio.¹⁷ □

EL FENOTIPO DE LA DEMENCIA VASCULAR HEREDITARIA

VARÍA CON LA EDAD A LO LARGO DE LA VIDA.

América Latina fue descrita en Montevideo por Lorenzo y colaboradores (1999) (una familia residente en Montevideo de origen español). El fenotipo de la demencia vascular hereditaria varía con la edad a lo largo de la vida. En la juventud, se puede manifestar con migraña, generalmente con aura. En el adulto joven, se puede manifestar con trastornos afectivos o neuropsiquiátricos, o con eventos de

nos de anomalías del cuerpo calloso. El 68 por ciento de los afectados tenían enfermedad cerebrovascular, el 50 por ciento demencia subcortical progresiva, el 44 por ciento historia de migraña y el 38 por ciento alteraciones de la audición. Los análisis de segregación compleja para determinar el modo de herencia demuestran la existencia de un gen



Referencias

1. Cornejo, W.; Lopera, F.; Uribe, C.S.; Salinas, M.: Descripción de una Familia con Demencia Presenil Tipo Alzheimer. *Acta Médica Colombiana*. Vol 12 Pg: 55-61. 1987.
2. Lopera, F.; Arcos, M.; Madrigal, L.; Kosik K.S., Cornejo W.; Ossa J.: Demencia tipo Alzheimer con agregación familiar en Antioquia, Colombia. *Acta Neurol Colomb*. 10:173-187. 1994.
3. Lemere C.A.; Lopera F.; Kosik K.S.; Lendon C.; Ossa J.; Saldo T.; Yamaguchi H.; Ruiz A.; Martínez A.; Madrigal L.; Hincapié L.; Arango J.C.; Anthony D.C.; Koo E.H.; Goate A.M.; Selkoe D.J.; Arango V, J.C.: The E280A presenilin 1 mutation leads to a distinct Alzheimer's disease phenotype: Increased Abeta42 deposition and severe cerebellar pathology. *Nature Med.* 2:1146-1150. 1996.
4. Duque-Castaño A.; Roldán-Pérez M.I., Arango-Viana J.C., Arcos-Burgos M., Lopera-Restrepo F.: Hallazgos neuropatológicos en la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (mutación E280A-PS1). *Rev Neurol*, 29 (en prensa). 1999.
5. Gómez-Isla, T.; B. Growdon, W.; J. McNamara, M.; Nochlin, D.; Bird, T.; Arango, J.C.; Lopera, F.; Kosik, K.S.; Lantos, P.; Cairns, N.J. y Hyman, B.T.: The impact of different presenilin 1 and presenilin 2 mutations on amyloid deposition, neurofibrillary changes and neuronal loss in the familial Alzheimer's disease brain: Evidence for other phenotype-modifying factors. *Brain* 1999, 122, 1709-1919.
6. Alzheimer's Disease Collaborative Group.: The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families. *Nature Genetics* 1995;11:219-222.
7. Lendon C.A.; Martínez A.; Berhens M.I.; Kosik K.; Madrigal L.; Norton J.; Neuman R.; Myers A.; Busfield F.; Ruiz A.; Wragg M.; Arcos M.; Arango Viana J.C.; Ossa J.; Ruiz A.; Goate A.M. y Lopera F.: The E280A PS-1 Mutation causes Alzheimer's disease but age of disease onset is not determined by ApoE alleles. *Human Mutation* 1997, 10: 186-195. 1997.
8. Calle J. y Lopera F.: Alzheimer Familiar por mutación Paisa. Revisión de las historias clínicas del Siglo XX en el hospital mental de Antioquia. *Acta Neurológica Colombiana*, Vol 14, 3:148-156. 1998.
9. Lopera F.; Ardilla A.; Martínez, A.; Madrigal L.; Arango-Viana J.C.; Lemere C.A.; Arango-Lasprilla J.C.; Hincapié L.; Arcos-Burgos M.; Ossa J.E.; Behrens I.M.; Norton J.; Lendon C.; Goate A.; Ruiz-Linares A.; Rosselli M.; Kosik K.S.: Phenotypic Features of a Very Large Kindred With a E280A Presenilin 1 Mutation in Antioquia, Colombia. *JAMA* 277:793-799. 1997.
10. Toro, F.; Lopera, F.; Ossa, J.; Madrigal, L.; Mira, A.; Díaz, A.; Parra, S.: Detección de anticuerpos contra el b-amiloide en individuos portadores de la mutación e280a en el gen de la presenilina- 1. *Rev Neurol*, en prensa.
11. Ardila, A.; Lopera, F.; Rosselli, M.; Moreno, S.; Arcos, M.; Madrigal, L.; Arango, J.C.; Tobon, N.; Arango-Viana, J.C.; Ossa, J.; Lendon, C.; Goate, A. y Kosik, K.: Neuropsychological profile of a large kindred with familial Alzheimer's disease associated to single presenilin-1 mutation. *Archives of Clinical Neuropsychology* (in press).
12. Lopera Restrepo, F.; Tobón Lopera, N.E.; Arcos-Burgos, M.; Vargas, S.; Gutiérrez, J.E.: Caracterización imagenológica de la enfermedad de Alzheimer asociada a la mutación PS1_E280A. Estudio caso control: hallazgos en la resonancia magnética. *Rev Neurol*, 29 (en prensa). 1999.
13. Johnson, K.; Lopera, F.; Jones, K.; Becker, A.; Sperling, R.; Londono, J.; Siegert, I.; Arcos, M.; Moreno, S.; Madrigal, L.; Ossa, J.; Pineda, N.; Ardila, A.; Roselli, M.; Kosik, K.S.; Rios, A.: «Presenilin-1-Associated Abnormalities in Regional Cerebral Perfusion». 6th International Conference on Alzheimer Disease and Related Disorders. *Neurobiology of aging*. Amsterdam-Holanda. 19.4S, S83 # 340. 1998.
14. Bobes M.A.; Lopera, F.: Reorganización cerebral funcional en la demencia tipo Alzheimer. Sexto congreso Latinoamericano de Neuropsicología. La Habana Cuba, pg 11-12. Oct de 1999.
15. Vélez-Pardo, C.; Jiménez del Río, M. y Lopera, F.: Familial Alzheimer's Disease: Oxidative stress, B-amyloid, presenilins & cell death. *General Pharmacology*, 31.5:675-681. 1998.
16. Lopera, F.; Pineda, N.; Moreno, S.; Durango, L.F.; García, F.; Carvajal, L.; Fagan, L.; Payne, S.; Bedoya, G. y Ruiz, A.: Enfermedad de Huntington en Antioquia. X Congreso Panamericano de Neurología. Cartagena de Indias, Oct 7 de 1999.
17. Lopera F.; Arboleda J.; Rivera N.; Moreno S.; Almeida N.; Cuartas M. y Arcos-Burgos M.: Demencia Vacular Hereditaria, tipo Cadasil en Colombia, X congreso Panamericano de Neurología. Cartagena de Indias, Oct 7 de 1999.

ESPECIFICACIONES PARA LA PUBLICACION DE ARTICULOS

REVISTA
Innovación
y **Ciencia**

■ TEMAS

Ciencias naturales y sociales, tecnología y política científica.

■ LENGUAJE

- Claro, ágil y de fácil comprensión para el lector no especializado. Es importante que el título sea atractivo además de significativo.
- Los términos técnicos deben ir seguidos de una definición sencilla en paréntesis o entre comas; ejemplo: "...en general se registra taquipnea (respiración rápida), cianosis (coloración azulosa de mucosas y partes más claras de piel)...".
- Cuando se incluyan siglas o símbolos, la primera mención debe decodificarse; ejemplo: "En medicina humana se ha acuñado la expresión ARDS (del inglés: Adult Respiratory Distress Syndrome)".

No deben usarse abreviaturas y expresiones matemáticas sólo si son estrictamente necesarias.

■ EXTENSION

Máximo 10 páginas, tamaño carta (21.5 x 27.5 cm), a doble espacio (excluyendo ilustraciones y cuadros).

■ FORMATO

Texto impreso y copia en disquete, indicando el software empleado.

■ MATERIAL GRAFICO

Es importante anexar el mayor número posible de ilustraciones, fotografías y diapositivas, acompañadas de notas explicativas y sugerencias para su ubicación en el texto.

El material será devuelto al autor una vez publicada la revista (favor marcarlo en la parte posterior).

■ REFERENCIAS

Para las referencias se usarán las siguientes normas:

1. Artículo de revista científica:

Lee, M.R.: Ho D.D.; Gurney, M.E. Functional interaction and partial homology between human immunodeficiency virus and neuroleukin. *Science* 237:1047 - 1051: 1987.

2. Artículo de libro:

Day, R.A. Cómo escribir y publicar trabajos científicos. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud: 1990.

■ RESUMEN

Descripción breve (5 oraciones cortas) del tópico central del artículo, para su inclusión en el índice de la revista.

■ IDENTIFICACION DEL AUTOR

- Nombre
- Títulos
- Cargo actual

■ RESTRICCIONES

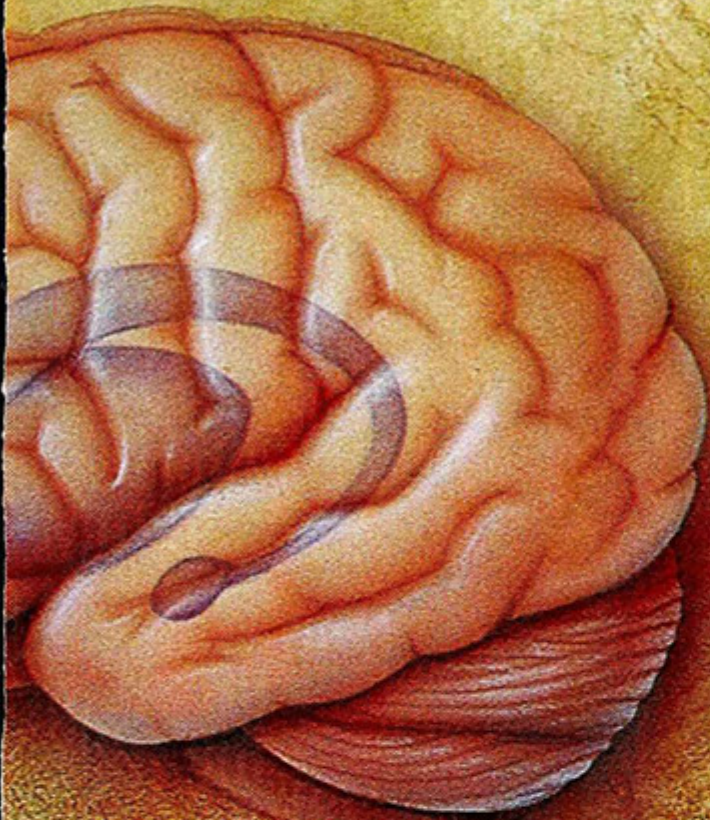
No serán aceptados para publicación:

- Artículos con un enfoque muy especializado y/o temas de interés exclusivamente local
- Artículos ya publicados
- Informes de progreso de investigaciones en curso
- Artículos escritos con el esquema usado para trabajos científicos
- Material gráfico tomado de libros o revistas.

CEREBRO Y

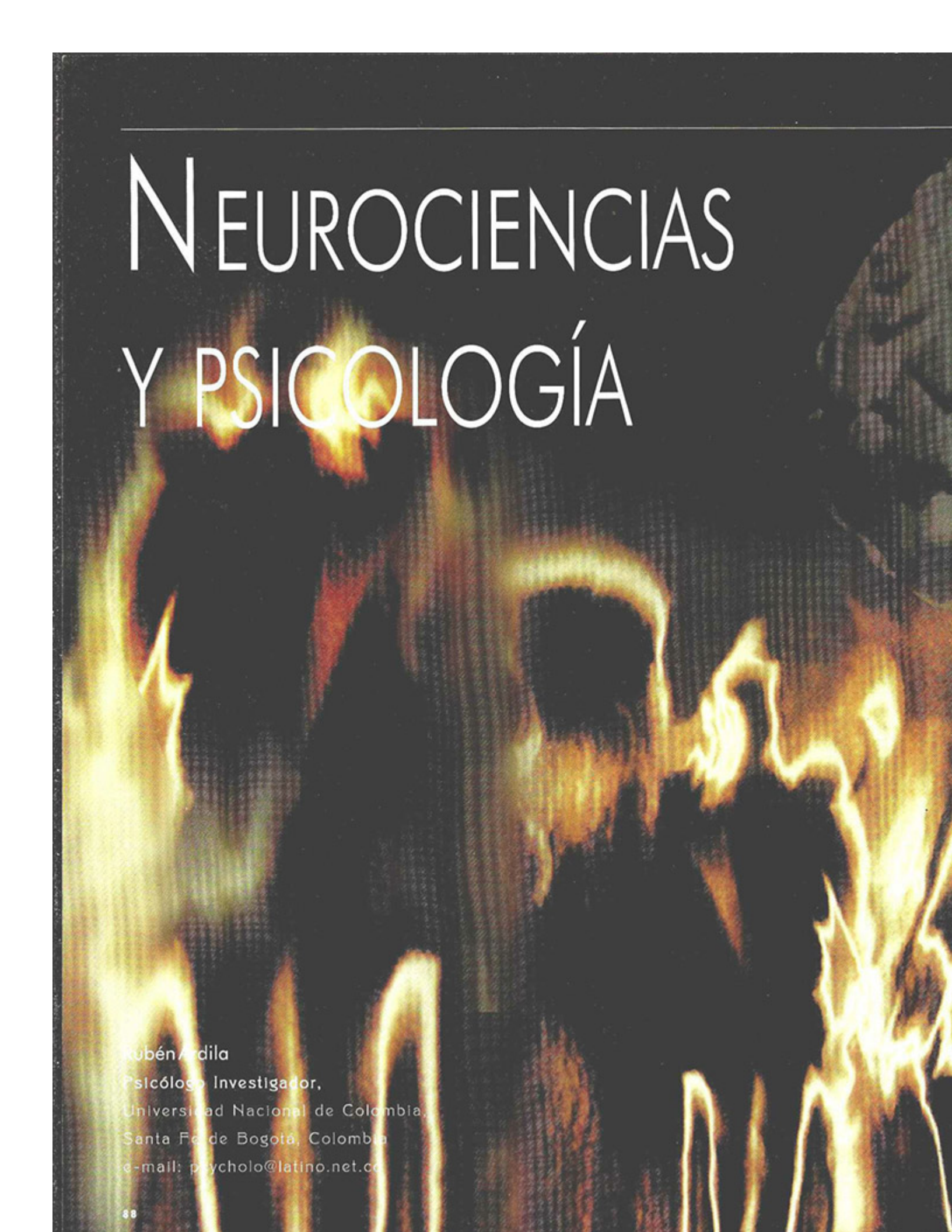


COMPORTAMIENTO



DE LOS
MAPAS FÍSICOS
A LOS MAPAS
TEMPORALES

NEUROCIENCIAS Y PSICOLOGÍA



Rubén Ardila
Psicólogo Investigador,
Universidad Nacional de Colombia,
Santa Fe de Bogotá, Colombia
e-mail: psycholo@latino.net.co

Las bases fisiológicas de los fenómenos psicológicos han sido tema de gran interés a lo largo del tiempo. En los últimos años, las neurociencias han aportado importantes luces a la investigación de los fenómenos psicológicos, especialmente en la Década del Cerebro (1990-2000). El problema mente-cuerpo se refiere a las relaciones entre procesos psicológicos y biológicos, y ha tenido soluciones basadas en el monismo psicofísico y en el dualismo psicofísico. Una importante posición en este campo es el reduccionismo, según el cual una explicación conceptual se puede reducir a otra. Por el contrario: el emergentismo afirma que los procesos que se encuentran en un nivel de explicación se fundan en dicho nivel más básico, pero que poseen propiedades emergentes que no estaban en el nivel anterior. En el caso específico de la Psicología, los procesos psicológicos se fundan en los procesos biológicos, pero son propiedades emergentes de ellos. En este sentido, la Psicología es "Biología y algo más". La colaboración entre Psicología y neurociencias puede ser sumamente importante para la mejor comprensión de la conducta de los organismos.

Introducción

A lo largo de la historia registrada de la humanidad, se encuentra un notable interés por los fundamentos biológicos de la mente. Muchas de las explicaciones tempranas propuestas para tratar de explicar las razones por las cuales actúan las personas se basaban en el organismo, sea en el cerebro, en el corazón o en cualquier otro órgano. En Egipto, China, India, Sumeria, Grecia, Roma e incluso en las culturas americanas – mayas, aztecas, incas–, el interés por explicar el comportamiento humano y correlacionarlo con el funcionamiento del organismo fue muy grande.

Muchos filósofos de influencia en la cultura occidental consideraron que la explicación de la mente (o conducta) debía encontrarse en el sustrato biológico, ante todo en el sistema nervioso central. Todo lo que un organismo hace o dice –la conducta– se basaría en las estructuras orgánicas. Sin una estructura biológica no existe una estructura psicológica, y los procesos mentales dependen siempre de la Biología. La meta última sería explicar los procesos psicológicos en términos neurológicos.

La Psicología es la ciencia que estudia el comportamiento de los organismos. Ésta es la definición contemporánea de esta disciplina, que comenzó siendo el estudio del "alma" de la "mente" y pasó a ser el estudio del comportamiento. Conducta o comportamiento se define como todo lo que un organismo hace o dice. La Psicología, como estudio científico de la conducta o comportamiento, se encontraría en relación estrecha con la Biología. Como ciencia, la Psicología sería ante todo una ciencia biológica, y en segundo término una ciencia social.

Hoy se afirma que existe psicología de todos los organismos vivos, o sea animales y plantas. El ser humano es sólo una especie más, de complejidad mucho mayor que las demás especies conocidas. Pero dicha complejidad es siempre relativa, y la diferencia entre el ser humano y las especies no humanas es una diferencia de grado, es una diferencia cuantitativa, no absoluta, sino relativa. Hay psicología de los animales no humanos y de los seres humanos. Hay también psicología de las plantas, aunque éste es un campo de estudio sólo investigado parcialmente y que seguramente se trabajará mucho más en el futuro cercano. La psicología de los animales, en cambio, se ha desarrollado considerablemente como Psicología comparada, ya que compara los procesos psicológicos de las distintas especies y ante todo los contrasta con dichos procesos en la especie humana.

Esto lleva a afirmar que los procesos biológicos, la evolución de los órganos y tejidos, todo el campo de las

neurociencias, tienen importancia fundamental para entender los fenómenos psicológicos. La interacción entre Psicología y neurociencias es muy estrecha en este momento, y seguramente continuará siéndolo en el futuro. Las neurociencias arrojan luces sobre los procesos psicológicos –percepción, aprendizaje, memoria, cognición–, diferencias individuales. Y también la Psicología contribuye ampliamente a las neurociencias. Esta colaboración en dos direcciones, entre neurociencias y Psicología, es útil para ambos campos del conocimiento.

Las neurociencias

En las primeras décadas del siglo XX, el campo de conocimientos que hoy llamamos neurociencias se incluía bajo el término Neurología. Abarcaba todo el estudio del sistema nervioso central, su estructura, función, evolución, patología, etc. También existía la Psicología, relacionada en forma bastante vaga con la Neurología, especialmente en el estudio de las funciones nerviosas superiores. Existía el campo de la Psicología fisiológica, que más adelante se convirtió en el área de la Psicobiología en su acepción amplia.

En la actualidad, las neurociencias son un campo de conocimientos muy amplio que busca ser un área integrada en el campo conceptual y teórico, con múltiples metodologías y técnicas de investigación. Dentro de este campo coexisten disciplinas como la Neuroquímica, la Neurofarmacología, la Neuroanatomía, la Neurofisiología, la Neurodinámica, la Neurolingüística, la Neuroetología y otros campos más directamente relacionados con la Psicología como son la Neuropsicología y la Neuropsiquiatría y sus aplicaciones clínicas (Neuropsicología clínica, Neuropsiquiatría clínica). En algunos casos, se usa el término cognitiva (Neuropsicología clínica cognitiva).

La Neurobiología es una de las áreas de mayor desarrollo. Y, la Neurofilosofía es una de las más novedosas.¹

Las neurociencias investigan muchos de los problemas tradicionales de la Psicología; por ejemplo: la visión cromática, el aprendizaje, la memoria, los estados mentales, la especialización hemisférica, la motivación, el



Figura 1. Vesalio: De Humani Corporis Fabrica (1543). El epitafio dice: "El hombre vive por su genio, todo lo demás es mortal".

LOS PROCESOS BIOLÓGICOS,
LA EVOLUCIÓN DE LOS ÓRGANOS
Y TEJIDOS, Y TODO EL CAMPO DE LAS
NEUROCIENCIAS, SON FUNDAMENTALES PARA
ENTENDER LOS FENÓMENOS PSICOLÓGICOS.

procesamiento de información, los efectos de las lesiones corticales sobre la conducta, los movimientos voluntarios, el reconocimiento de pautas, la plasticidad del comportamiento, la representación sensorial-motora y muchos otros. Éstos son sólo ejemplos de problemas investigados por la Psicología y estudiados por las neurociencias, que están brindando nuevas luces y nuevas explicaciones en el desarrollo de la investigación neurobiológica.

Elenfoquepsicobiológico

La Psicobiología supone que el comportamiento es resultado de los procesos neurales. Éstos pueden originarse en el interior del sistema nervioso o en el exterior del organismo. Los estados psicológicos son estados cerebrales de una clase especial (emergente). Aunque el ambiente actúa sobre el organismo y produce cambios fisiológicos y de conducta, existen procesos iniciados desde el interior del organismo, y en ese sentido el cerebro no se limita a "reaccionar" ante los estímulos externos, pues algunos procesos pueden tener su origen en el interior del organismo, ante todo en la corteza cerebral.

El objetivo de una Psicología científica, desde la perspectiva de la Psicobiología, es la descripción, explicación, predicción y modificación de los procesos mentales y de la conducta. El método de la Psicología es la observación, experimentación, modelamiento matemático y control estadístico. La Psicología está en íntima relación con la Biología y con las ciencias sociales. La mente sería una colección de procesos cerebrales.²

El problema mente-cuerpo, uno de los más antiguos de la cultura occidental, ha recibido diferentes respuestas. El término "cuerpo" se refiere a las caracte-

terísticas materiales del organismo y a sus actividades. El término "mente", en contraste, se refiere a un ente que se supone inmaterial y que supuestamente maneja al cuerpo. La relación mente-cuerpo se manifiesta por medio de la conciencia, que nos permite entender el mundo, entender nuestra mente, aprehenderlo y adaptarnos al ambiente.³

A este problema se le han dado varias soluciones. Una de ellas afirma que la mente es sólo un rótulo que le adjudicamos a un nivel particular del funcionamiento biológico. Esto se denomina reduccionismo, porque reduce los procesos psicológicos al funcionamiento del sistema nervioso. Otra solución del problema mente-cuerpo es el interaccionismo, que afirma que cuerpo y mente se relacionan y actúan uno sobre el otro; el problema central es explicar estas dos entidades y su interacción. La tercera solución, o teoría del doble aspecto, afirma que la mente y el cuerpo no son entidades independientes; el ser humano es una entidad única e indivisible.

La tabla 1 presenta las distintas posiciones ante el problema mente-cuerpo, separadas en dos categorías. Monismo psicofísico y Dualismo psicofísico. Cada una de estas posiciones presupone contextos filosóficos diferentes y posee implicaciones y consecuencias distintas. En todas estas posiciones, que van desde el idealismo más extremo hasta el materialismo reduccionista o fisicalista, el posible papel del organismo en los procesos psicológicos posee importancia central.

Posiciones acerca del problema mente-cuerpo

Monismopsicofísico	Dualismopsicofísico
M1. Todo es mental: idealismo, panpsiquismo, fenomenalismo (Berkeley Fichte, Hegel, Mach, James, Whitehead, Teilhard de Chardin).	D1. Lo físico y lo mental son independientes (Wittgenstein).
M2. Lo físico y lo mental son aspectos o manifestaciones de una sola entidad: monismo neutral, teoría del doble aspecto (Spinoza, James, Russell, Carnap, Schlick, Feigl).	D2. Lo físico y lo mental son paralelos o sincrónicos: paralelismo psicofísico, armonía preestablecida (Leibniz, Lotze).
M3. Nada es mental en sí mismo: materialismo eliminativo, conductismo (Watson, Skinner, Turing, Quine).	D3. Lo físico afecta y causa lo mental o se correlaciona con esto: epifenomenalismo (Huxley, Vogt, Broad, Ayer, Puccetti).
M4. Lo mental es físico: materialismo reduccionista o fisicalista (Epicuro, Lucrecio, Hobbes, Lashley, Smart, Armstrong, Feyerabend).	D4. Lo mental afecta, causa, anima o controla lo físico: animismo (Platón, San Agustín, Santo Tomás, Freud, Sperry, Popper, Toulmin).
M5. Lo mental es un conjunto de funciones o actividades emergentes del cerebro: materialismo emergentista (Diderot, Darwin, Schneirla, Hebb, Bindra).	D5. Lo físico y lo mental interactúan: interaccionismo (Descartes, McDougall, Eccles, Margolis).

Tabla 1.

Adegrado de Bunge (1980) y de Ardila (1998).

Reduccionismo o no reduccionismo

En el estudio de los procesos psicológicos desde la perspectiva de las neurociencias, la posición reduccionista constituye uno de los enfoques contemporáneos. En términos conceptuales, la reducción es una relación entre teorías, en forma tal que se afirma que una teoría T_1 se puede reducir a una teoría T_2 , si la T_1 se puede deducir de T_2 . A su vez, un fenómeno F_1 se dice que reduce a otro F_2 , si la teoría que caracteriza a F_1 se reduce a la teoría que caracteriza a F_2 .

Se ha dicho que muchos procesos psicológicos podrían reducirse a procesos biológicos, con excepción de aquellos que se encuentran en el campo de la Psicología social, de la Psicología cognitiva y de la personalidad. En otras palabras: se afirma que un subconjunto de generalizaciones de la Psicología científica no se puede reducir a la Neurobiología por la naturaleza misma del fenómeno que ha de ser estudiado (la introversión-extroversión, por ejemplo, no es un proceso que se pueda localizar en un área específica de la corteza cerebral. Tampoco la conducta social o el amor al prójimo). Otra posición afirma que los fenómenos psicológicos se explican mejor en su propio nivel de conducta sin reducirlos al nivel fisiológico, al nivel social ni a ningún otro.

En la versión reduccionista de los procesos psicológicos, el objetivo es identificar los sistemas neuronales que controlan el comportamiento. No se habla de que existan "correlatos" neuronales del pensamiento, de las emociones, del aprendizaje, etc. Eso sería usar un lenguaje dualista. En cambio, se afirma que el pensamiento es idéntico a los procesos mentales de los cuales depende. Por ejemplo: planear el futuro sería idéntico a la actividad o función específica de ciertos sistemas neurales. La identidad, por tanto, implica un contexto monista y no dualista.

En la versión no reduccionista, los procesos psicológicos son una propiedad emergente de la materia viva. No existen fenómenos mentales sin estructuras biológicas, y, por tanto, la Psicología se refiere siempre a procesos que ocurren en los seres vivos. En la misma forma como la unión de dos elementos químicos produce un elemento diferente, que "emerge" de los anteriores, lo mismo ocurre con los fenómenos psicológicos. Hidrógeno más oxígeno en las proporciones adecuadas es igual a agua, pero éste es un elemento que "emerge" de los anteriores, y está más allá de ellos. En este

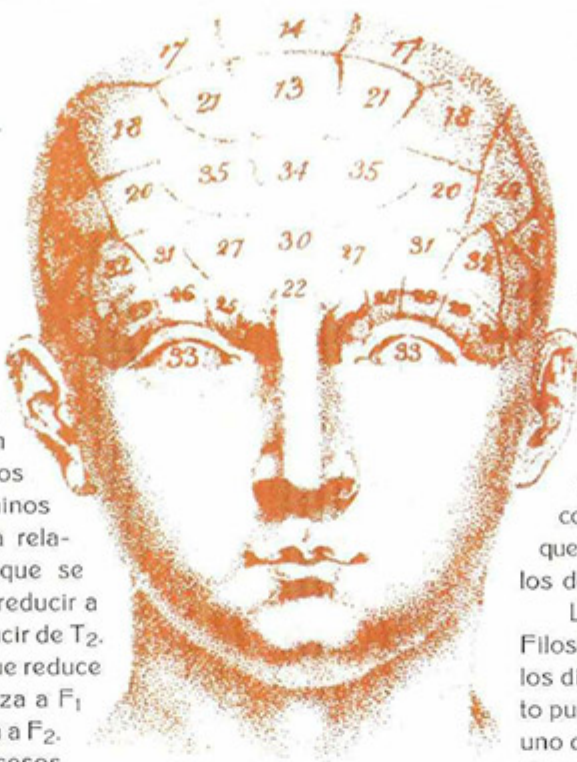


Figura 2. Frenología. Diagrama de Spurzheim (1825).

sentido, los fenómenos psicológicos no existen sin los biológicos, pero son propiedades emergentes de los anteriores. Esto es especialmente importante en el caso de la conciencia, uno de los fenómenos psicológicos más complejos, que muchos consideran que se encuentra en la base de todos los demás.⁴⁻⁷

La posición contemporánea en Filosofía de la ciencia supone que los distintos campos de conocimiento pueden colocarse en niveles, cada uno de los cuales presupone el anterior, pero va más allá de él. Los niveles poseen complejidad creciente. Para estudiar los fenómenos de cada nivel, se han desarrollado diversas áreas de la ciencia.

- Ciencias físicas.
- Ciencias químicas.
- Ciencias biológicas.
- Ciencias psicológicas.
- Ciencias sociales.
- Ciencias antropológicas.

La ciencia química no existe sin las ciencias físicas, pero es "emergente" respecto de las anteriores. Por una parte, la vida, como la conocemos, no existe sin la química del carbono, pero posee propiedades emergentes con respecto a ella. La Psicología depende de la Biología, pero presenta propiedades emergentes. Las ciencias sociales no existen sin las anteriores, etc. Lo mismo las ciencias antropológicas, con respecto a las sociales.

Reduccionismo implica explicar los fenómenos de una disciplina o conjunto de disciplinas en términos del nivel anterior, que se supone más básico. Reducir la Química a la Física, reducir la Biología a la Química, reducir la Psicología a la Biología, reducir las ciencias sociales a la Psicología, etc., han sido esfuerzos de vieja data en el desarrollo de la ciencia.

La posición que consideramos más adecuada no es reduccionista sino *emergentista*. Los fenómenos de un área dependen de los fenómenos del nivel anterior, pero poseen propiedades emergentes que no estaban en dicho nivel. La Química es "Física y algo más": propiedades emergentes. La Psicología es Biología, más las propiedades emergentes que resultan de la interacción de los procesos biológicos con respecto al ambiente.⁸

Esto no implica que exista una "mente" que sobreviva a la muerte del organismo. Ni que existan fenómenos psicológicos independientes del organismo. Implica, por el contrario, un marco de referencia monista, emergentista pero no reduccionista.

Cada nivel de explicación (físico, biológico, psicológico, etc.) tiene coherencia interna y no necesita reducirse a otros niveles. Las leyes de la Biología tienen sentido en su contexto, sin reducirlas a las leyes de la Química y de la Física. Dichos niveles más básicos aportan luces e información muy importante que pueden utilizarse en el nuevo nivel con propiedades emergentes. Pero el reduccionismo es un error conceptual de grandes proporciones que conduce al investigador por caminos equivocados. Para el caso específico de la Psicología, el estudio de las estructuras neurales aporta muchas luces al estudio científico de los procesos psicológicos. Pero afirmar que los fenómenos de la Psicología (percepción, motivación, cognición, aprendizaje, conducta social, diferencias individuales, adaptación) son *idénticos a las estructuras neuronales* (corteza cerebral, hipotálamo, formación reticular, etc.), es un error.

Los trabajos sobre Genética del comportamiento y sobre neurociencias de la conducta nos han permitido entender el papel que juegan las estructuras cerebrales y los sistemas de la producción de procesos psicológicos. Éste es un importante avance para una explicación más comprensiva del comportamiento de los organismos. Existen determinantes genéticos, evolutivos y predisposiciones a comportarnos. Muchos trastornos de la conducta (enfermedades mentales) poseen un fundamento genético definido y que ha sido bien estudiado en los últimos años. Muchos rasgos de la conducta están basados en nuestra historia evolutiva, como ha demostrado el nuevo campo de conocimientos llamado Psicología evolucionaria (*evolutionary psychology*).

Sin duda, la concepción moderna en esta materia implica un enfoque en el cual tanto las neurociencias como la Psicología, puedan aportar mucho para la comprensión de los fenómenos asociados con lo que tradicionalmente ha sido considerado como la mente y más modernamente como el comportamiento de los organismos. □

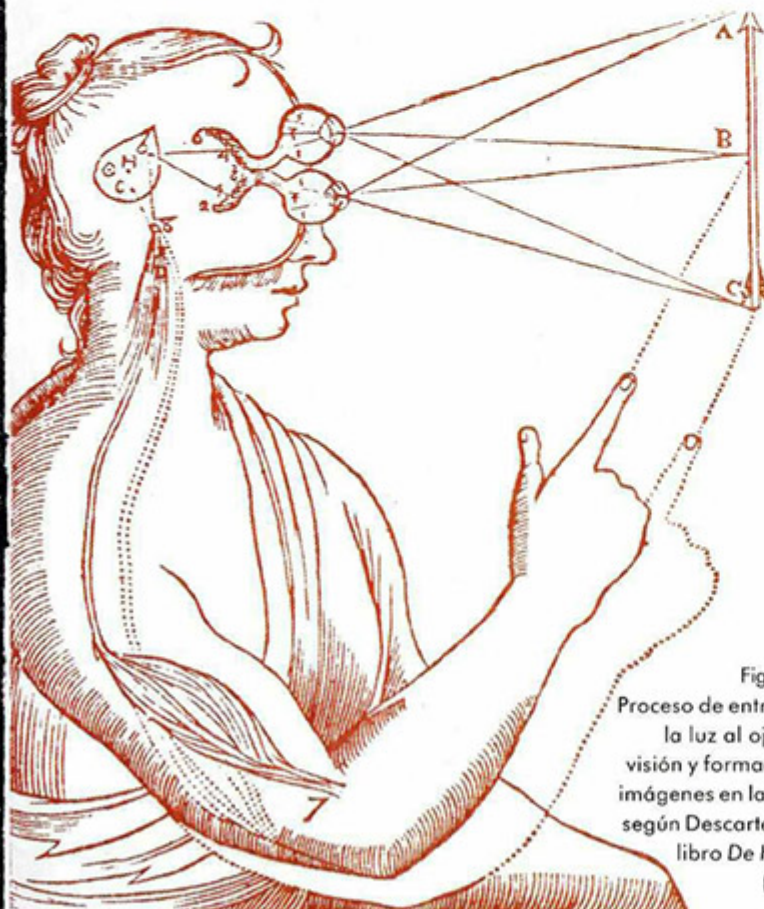
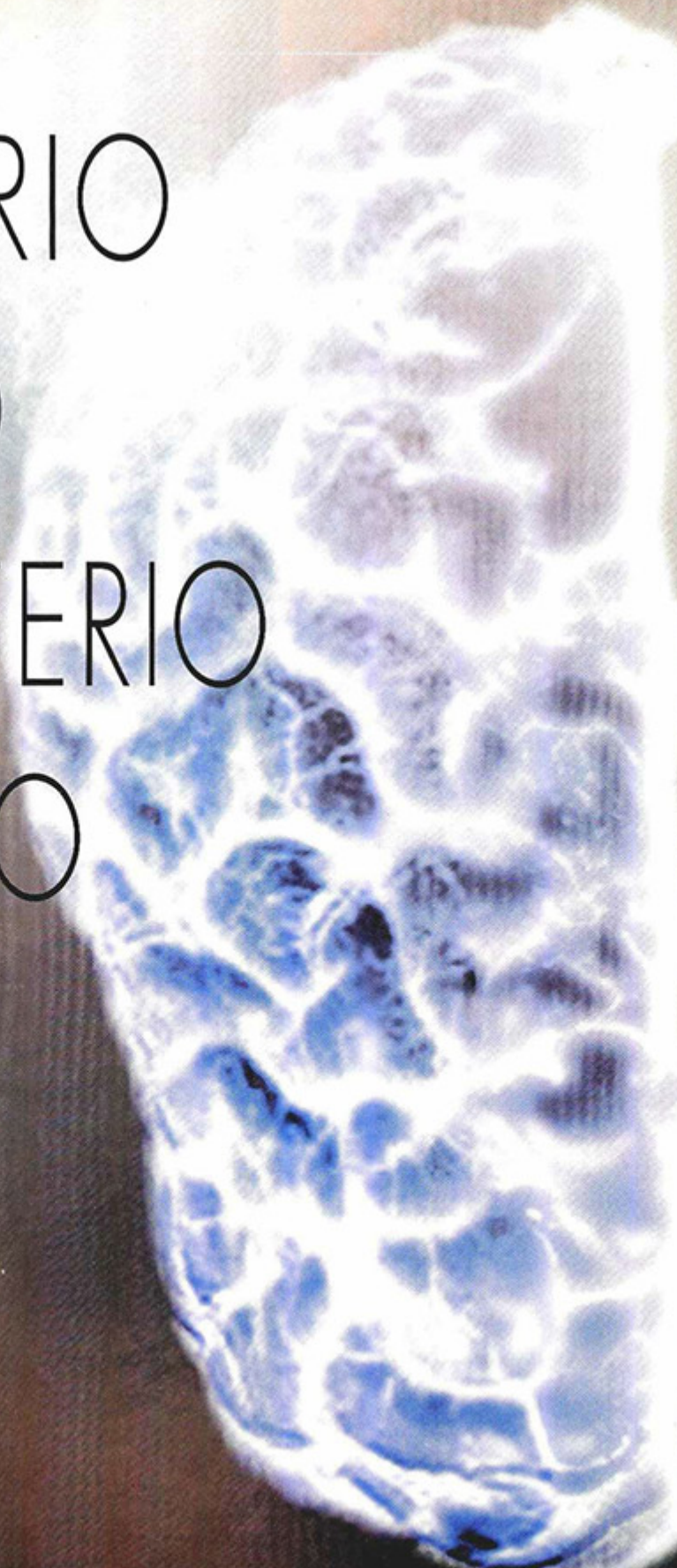


Figura 3.
Proceso de entrada de la luz al ojo en la visión y formación de imágenes en la retina, según Descartes en su libro *De Homine* (1662).

Referencias

- Ardila, R.: *Síntesis experimental del comportamiento*. Bogotá: Editorial Planeta. (1993).
- Ardila, R.: *El problema mente-cuerpo: implicaciones para la Psicología de la salud*. *Psicología Contemporánea* (México), Vol. 5, N° 2, pp. 4-9. (1998).
- Bunge, M.: *The mind-body problem. A psychobiological approach*. Oxford: Pergamon Press. (1980).
- Bunge, M., & Ardila, R.: *Philosophy of psychology*. New York: Springer-Verlag. (1987).
- Churchland, P. S.: *Neurophilosophy. Toward a unified science of the mind/brain*. Cambridge, MA: MIT Press. (1986).
- Crevier, D.: *AI: The tumultuous history of the search for artificial intelligence*. New York: Basic Books. (1993).
- Crick, F.: *The astonishing hypothesis*. New York: Scribner. (1994).
- Dennett, D.: *Consciousness explained*. Boston: Little Brown. (1991).
- Penrose, R.: *The shadows of the mind*. New York: Oxford University Press. (1994).

HEMISFERIO DERECHO Y HEMISFERIO IZQUIERDO




Andrés Roselli Quijano

Médico neurólogo.

*Profesor, Escuela Colombiana de Medicina,
Santa Fe de Bogotá, Colombia.*

SUS APORTES A



Un fenómeno bien reconocido en las últimas cuatro décadas, es el hecho de que los hemisferios cerebrales perciben, piensan y actúan en forma no sólo diferente, sino a veces antagónica, hasta el punto de plantear una dualidad de la personalidad. Hoy se acepta como evidente que el cerebro es el órgano que integra la personalidad, en una gran unidad dinámica a partir de funciones viscerales, sensoriomotoras e intelectuales. Estos componentes interactúan en forma inseparable para explicar lo que somos.

Las funciones intelectuales son las que definen lo primordial de nuestra especie. Dada su inmensa complejidad, la conducta mental se ha considerado diferente de las demás conductas biológicas, pero hoy hay argumentos científicos suficientes para aceptar que el cerebro es capaz de producir pensamientos, vivencias y sentimientos que antes se consideraban espirituales. Hipócrates había propuesto que todas las funciones mentales y emocionales provenían del cerebro, y aún más, que la locura se debía a una disfunción cerebral. Pero sus ideas se ignoraron incluso entonces, y por casi dos milenios se atribuyó a *psique*, como espíritu, las funciones de la mente, en contraposición al *soma*, sinónimo de lo corpóreo. Correlativamente, las enfermedades mentales y muchas enfermedades neurológicas se consideraron de influencia satánica o sobrenatural.

LA PERSONALIDAD

Es a partir de los dos últimos siglos, y gracias a la participación de muchas ciencias, del esfuerzo de muchos investigadores y de recursos técnicos muy diversos, que estamos conociendo cómo funciona el cerebro para crear la mente.

Hace cerca de dos siglos se inició una de las polémicas más apasionantes y prolongadas, para explicar la relación mente-cerebro entre los localizacionistas, que proponían que la mente puede fragmentarse en módulos neuronales, cada uno de los cuales desempeña un papel específico dentro del conjunto mental, y los holistas, que sostenían que el cerebro trabaja en bloque como un todo, sin que importe el tipo de función mental. La teoría localizacionista la inició Franz J. Gall, quien planteó que la corteza cerebral era una especie de mosaico, con cerca de 35 áreas diferentes, cada una correspondiente a una característica de la personalidad. Esta teoría se abandonó pronto por fantástica, pero despertó el interés científico y fue así como en 1961 Paul Broca, un médico francés, inició el localizacionismo cerebral y de paso la Neuropsicología moderna cuando dijo: "hablamos con el hemisferio izquierdo", y localizó en la tercera circunvolución frontal izquierda la capacidad mental motora para hablar. Rápidamente, después de Broca muchos otros investigadores como Wernicke, Jackson y más recientemente el neurocirujano canadiense Wilder Penfield respaldaron y confirmaron algunos aspectos de la teoría localizacionista. Al tiempo con Broca, sin embargo, surgió un defensor de la teoría holística, Pierre P. Flourens, quien sostuvo que el cerebro trabaja en bloque y globalmente en cualquier actividad mental. La hipótesis holista fue respaldada por importantes científicos como Pierre Marie, Goldstein, Pavlov y Lashley, entre otros. Hacia la década de los cincuenta del siglo que acaba de terminar, la teoría holística parecía derrotada, y se aceptaba la teoría localizacionista, aunque con restricciones.

En las últimas cuatro décadas, ha surgido un nuevo tipo de investigación en pacientes con hemisferios cerebrales separados por sección del cuerpo calloso, y gracias a ingeniosas técnicas, se ha podido determinar cómo actúan los hemisferios cerebrales separados. El precursor de esta investigación ha sido Roger Sperry, quien además de estudiar a seres humanos, se respaldó con experimentos animales. Los hallazgos de Sperry y de muchos de sus discípulos y seguidores han sido sorprendentes, hasta el punto de establecer una especie de transacción entre la teoría holística y la localizacionista: sus estudios muestran que el hemisferio izquierdo es principal-

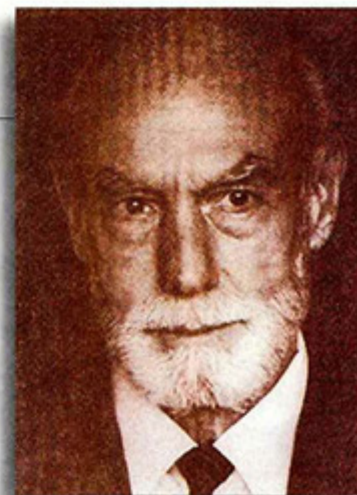


Figura 1.
Roger Sperry,
premio Nobel
de Medicina en
1981.

mente localizacionista, en tanto que el hemisferio derecho es principalmente holístico. Pero, tal vez el punto más interesante que ha resultado de estas investigaciones es el haber descubierto muchas habilidades del hemisferio derecho, conocido con el nombre inapropiado de "hemisferio menor", como es el hecho de que gran parte de su actividad transcurre en un plano oscuro de la conciencia. Éstas son las palabras del doctor Sperry: "El problema que ahora surge es que, al parecer, existen dos maneras de pensar, una verbal y otra no verbal, representadas en forma diferente en el hemisferio izquierdo y en el hemisferio derecho, respectivamente, y nuestro sistema educativo, así como en general el pensamiento científico, tiende a olvidar los aspectos no verbales del intelecto, y lo que ha sucedido es que la sociedad moderna ha minusvalorado el hemisferio derecho".

Aunque ya en el siglo pasado algunos neurólogos como Jackson y Babinski habían señalado asimetrías funcionales de los hemisferios cerebrales, incluso con habilidades superiores del hemisferio derecho para las emociones y la concepción del espacio, son las investigaciones recientes las que han profundizado en estas diferencias. De acuerdo con los doctores Bogen y Gazzaniga, las principales diferencias funcionales de los dos hemisferios con algunas modificaciones, en lo que se refiere a sus antagonismos mentales, se muestran a continuación:

ASIMETRÍA HEMISFÉRICA

Izquierdo	Derecho
Verbal	No verbal
Focal	Holístico
Racional	No racional
Lógico	Intuitivo
Objetivo	Subjetivo
Analítico	Sintético
Proposicional	Imaginativo
Lineal	Simultáneo
Digital	Analógico
Convergente	Divergente
Simbólico	Concreto

Tal vez la antítesis mejor estudiada es la del lenguaje. Todos los seres vivos tienen alguna forma de comunicación no verbal por medio de señales, ya sea olores, sonidos, movimientos, cambios mímicos. Sólo el ser humano tiene dos formas de comunicación: una primitiva, no verbal, común a muchos animales, y más tardíamente una comunicación verbal, por medio de palabras, y que es exclusiva de nuestra especie. La comunicación no verbal fue estudiada por Darwin en el siglo pasado y fue bien documentada con fotografías. Es una comunicación motora de posturas corporales y mímica facial. Este

EL LENGUAJE NO VERBAL EXPRESA LOS COMPONENTES EMOCIONALES NO CONSCIENTES DE LA PERSONALIDAD.

lenguaje, común al hombre y a muchos animales, es primariamente genético, no aprendido, que se contagia vivencialmente, sirve básicamente para la comunicación de emociones, forma parte del instinto de conservación y es transmitida a la especie como patrimonio ancestral, esencial para la supervivencia. Esta forma primitiva de lenguaje no verbal se ha confinado preferencial, pero no exclusivamente a la mímica de la cara, que con su abundante musculatura se ha vuelto el centro mímico primario del lenguaje no verbal, que luego evoluciona a lenguaje vocal y finalmente a lenguaje verbal. Esta forma primitiva de lenguaje no verbal se localiza en el hemisferio derecho, encargado primordialmente de codificar las emociones primarias, que se expresan con mímica y con la musicalidad de la voz, cualidades que conocemos como prosodia del lenguaje, y a la cual se le ha dado mucha importancia últimamente porque expresa los componentes emocionales, no conscientes, de la personalidad. En este mismo contexto, se sabe que la inervación emocional de la cara tiene su origen en el sistema límbico, en tanto que la inervación del movimiento voluntario es de origen cortical. También ha sido estudiado el hecho de que la mitad izquierda de la cara es más expresiva de las emociones que la mitad derecha, y que de forma no consciente miramos con mayor atención la hemicara izquierda de las personas, como para explorar su inconsciente. Adicionalmente, sabemos que es difícil

simular la expresión emocional. El que las emociones se contagian vivencialmente, como la risa o el llanto, es un hecho bien conocido que ocurre desde las primeras semanas de vida; todas las madres cultivan esta forma de lenguaje, de suerte que este aprendizaje se imita como por reflejo en una especie de *imprinting*, para emplear la terminología de Konrad Lorenz. En este sentido no es exagerado decir que las madres, como bien lo habría aceptado Freud, son las principales educadoras del sistema límbico, y que la modalidad emocional de cada individuo depende posiblemente de este aprendizaje que modula el carácter de forma permanente, como una motivación inconsciente. Posiblemente las fobias, aunque puedan tener componentes genéticos, son conductas regresivas fijadas en el sistema límbico y motivadas por frustraciones infantiles ya olvidadas. La profunda influencia de estas motivaciones inconscientes fue tal vez la mayor contribución de Sigmund Freud a la Psicología.

Volviendo a la participación del hemisferio derecho en el lenguaje, los trabajos de los doctores Heilman y Ress, quienes han mostrado cómo el lenguaje prosódico se sitúa alrededor del surco parietal-temporal del hemisferio derecho, con una localización en espejo de lo que ocurre con el lenguaje verbal en el hemisferio izquierdo. Aunque esta localización del lenguaje no verbal es todavía motivo de polémica, es evidente que el lenguaje no

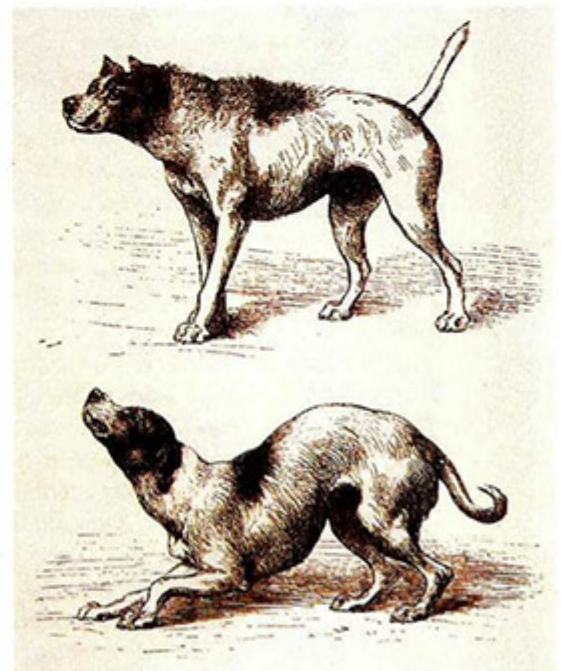


Figura 2. Gestos en animales. (tomado de las obras de Darwin).

Figura 3.
Un bebé
imitando los
gestos de su
madre (tomado
del libro de
Carlson).



verbal es primordialmente emocional, y como tal da origen a un pensamiento de base emocional, y no lógica, como es el pensamiento intuitivo, que parece como una especie de "inspiración" que se impone súbitamente, como por arte de magia; y que es la forma más primitiva de pensar sin pensar (la razón de la *sinrazón* que mencionaba Don Quijote), pero que al fin y al cabo es una forma de actuar que puede ser muy útil como conducta inmediata.

El hemisferio izquierdo, que madura más tardíamente que el derecho, tiene una forma diferente de comunicarse, por medio de las palabras que son símbolos, de valor absoluto en significado y que son creadas secuencialmente en el tiempo, y que nos permiten comunicar lo que pensamos y cómo pensamos. A partir del descubrimiento de Broca, se sabe que el lenguaje verbal o simbólico se debe a la función secuencial en el tiempo de la actuación de módulos situados alrededor de la cisura de Silvio del hemisferio izquierdo.

No hay duda de que la forma como están preprogramados los sistemas neuronales del hemisferio izquierdo muestran que éste está diseñado para crear un lenguaje simbólico, es decir, de palabras, ya sea a partir de sonidos o de signos visuales. Es evidente que el hemisferio izquierdo está diseñado para que el mundo se organice gramaticalmente, y pueda describirse con palabras. Es así como en una región de la corteza cerebral, alrededor de la cisura de Silvio, se organizan los sustantivos, en otra los verbos y en otra más la gramática, que los niños de todas las latitudes aprenden con facilidad, sin tener

idea de que eso es "gramática". Esta última forma de lenguaje, propia del hemisferio izquierdo, se aprende mucho más tardíamente; apareció filogenéticamente hace sólo unos pocos miles de años, y es modificada y aprendida culturalmente, mucho después del nacimiento, en etapas cronológicas bien definidas:

al año el lenguaje fonético, y a los cinco o seis años la lectoescritura. Este tipo de lenguaje basado en símbolos o palabras implica una nueva modalidad de pensamiento, un pensamiento objetivo, porque las palabras tienen un significado relativamente invariable, y la organización en proposiciones organizadas gramaticalmente inducen un tipo de pensamiento convergente hacia conclusiones razonadas.

Se ha dicho que la razón profunda de la asimetría hemisférica cerebral se debe a un proceso adaptativo de supervivencia: el hemisferio derecho se ha especializado en la codificación del espacio, y el izquierdo, en cambio, en la codificación del tiempo. Sabemos bien que el hemisferio derecho es profundamente visoespacial y que el sentido de la vista humano es el que puede codificar en milisegundos una inmensa cantidad de información espacial, presentando un mundo coherente y significativo, en el que podemos detectar los aspectos útiles que necesitamos en cada instante. Es el hemisferio derecho el que realiza esa función de comprender todo lo relacionado con el espacio, la creación espacial, y, en general, la atención y la memoria espaciales. Es bien conocido que muchos zurdos tienen habilidades visoespaciales superiores, como lo demuestran algunos de los grandes pintores, como Leonardo da Vinci, Miguel Ángel y Picasso, entre otros. También en el orden de los lenguajes no verbales, la música puede considerarse como un lenguaje universal, emocional y mejor codificado por el hemisferio derecho. Lo demuestran experiencias de audición dicóticas, en las que se aplican estímulos simultáneos pero diferentes por los oídos, y los neurólogos lo comprobamos frecuentemente en pacientes afásicos (sin habla) que pueden cantar y conservar el ritmo musical. Ellos, aunque no entiendan las palabras, pueden reconocer a las personas por la musicalidad de la voz. Incluso, la prosodia puede ser tan importante que llega a veces a invertir el significado semántico de las palabras. Así y todo, la poesía tiene su principal expresión en las metáforas, que son precisamente, violaciones de la semántica, y en donde las palabras pierden su significado original para adquirir por analogía un significado diferente, justamente como ocurre con las emociones, que no tienen lógica y son ambivalentes.

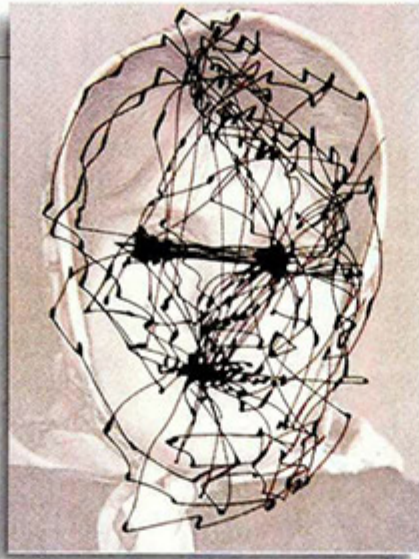


Figura 4. Recorrido de la mirada, al observar un rostro. Son más los puntos de fijación en el lado izquierdo de la cara (a la derecha en la fotografía).

Se ha demostrado que en la interpretación de metáforas trabaja mucho más el hemisferio derecho, y lo hace en forma global, no como ocurre en forma localizada y secuencial, como lo hace el hemisferio izquierdo con el lenguaje verbal.

Otra de las conclusiones importantes en la investigación de pacientes con cerebro dividido, es que muchas de las habilidades del hemisferio derecho funcionan en un estrato no consciente, como lo ha demostrado con varios ejemplos Gazzaniga. Se puede decir que el hemisferio derecho puede aprender y captar por contagio vivencial, sin que sea consciente de ello. Es algo similar a lo que hace el sistema subcortical extrapiramidal y el cerebeloso, que actúan con una gran eficacia en todos los movimientos, sin que seamos conscientes de ello. De todo lo anterior, se deduce que si bien es cierto que el hemisferio derecho codifica las emociones primarias y es capaz de transformarlas en el nivel cortical en actividades artísticas por un proceso de sublimación o transformación emocional, comprendemos por qué este hemisferio se define como el hemisferio del arte, y el izquierdo como el de la ciencia. No olvidemos que ambos valores son equiparables en la personalidad. En la profesión médica, ambos valores tienen importancia, no sólo la tecnología basada en evidencia, sino el arte médico que practica la empatía o comunicación con el paciente, y que le ayuda en un sentido "mágico" de contagio a comprender por qué hasta los placebos son útiles y que todas las formas alternativas de Medicina tienen cabida en el ejercicio médico.

Recientemente se ha puesto de moda la exaltación de la inteligencia emocional, que enaltece las habilidades del hemisferio derecho, y todavía los neurólogos no sabemos examinar bien sus habilidades, porque es evidente que las pruebas tradicionales de inteligencia son diseñadas principalmente para el hemisferio izquierdo.

Para terminar, se exponen dos ejemplos de cómo dos personas muy distintas y con muy diferente significado histórico han tenido una gran influencia apelando principalmente al pensamiento mágico y no verbal de las emociones.

Abraham Lincoln, uno de los grandes líderes políticos de los Estados Unidos, agobiado por los problemas de la guerra civil y rodeado de adustos generales, les dijo: "Caballeros, ¿por qué no se rien? Con la terrible presión que tengo sobre mí, día y noche, moriría si no me riera, y ustedes necesitan la medicina del buen humor tanto como yo". Hace poco fue asesinado Jaime Garzón. Sobre su tumba se ha volcado todo el país, en un homenaje que no se ha rendido ni a nuestros grandes líderes políticos y que se ha prolongado hasta ahora con una veneración casi mística. Y, ¿qué hizo Garzón? No elaboró un solo discurso, ni propuso ningún plan de acción política: simplemente, con una mímica impactante de lustrabotas y unas pocas frases sarcásticas, hizo reír a muchos de nuestros encumbrados políticos y nos hizo reír a todos, incluso de nosotros mismos. Ese humorismo que se contagia con la risa tiene el valor mágico del que hablaba Lincoln.

Podemos resumir las actividades hemisféricas en una vieja y conocida metáfora: el hemisferio izquierdo nos da la luz, pero el derecho nos da calor; ambos, ingredientes importantes para la felicidad humana. □

Lecturas sugeridas

- *Ardila, A.; Ostrosky-Solís, F.: The right hemisphere. New York: Gordon & Breach; 1984.*
- *Carlson, N.R.: Physiology of Behavior. Needham Heights, Massachusetts: Allyn & Bacon; 1998.*
- *Edwards, B.: Drawing on the right side of the brain. Perigee; 1989.*
- *Gazzaniga, M.S.: The bisected brain. New York: Appleton; 1970.*
- *Miller, B.L.; Cummings J.L.: The human frontal lobes: functions and disorders. New York: Guilford Press; 1999.*
- *Morris, D.: Manwatching: a field guide to human behaviour; 1977.*
- *Rosselli, D.: Asimetría funcional cerebral. En: D Rosselli. Neuro: introducción a las neurociencias. Santa Fe de Bogotá; Centro Editorial Javeriano; pp.241-244, 1997.*

LA PERCEPCIÓN Y EL ENSUEÑO

Rodolfo Llinás

Departamento de Fisiología y Neurociencia,
Centro Médico de la Universidad de New York,
New York, EE.UU.

Un punto fundamental en nuestra apreciación de la función del sistema nervioso central concierne a las similitudes y diferencias que existen entre el estado de vigilia y el estado de ensueños. Efectivamente, desde el punto de vista del sistema talamocortical, estos dos estados tienen un mecanismo de Implementación Intrínseco común, y por tanto, pueden considerarse en ese sentido como fundamentalmente equivalentes.¹ Si se demuestra que el estado de vigilia es el producto de un mecanismo funcional intrínseco y fundamentalmente cerrado, como lo es el estado de ensueños, las implicaciones de tal hipótesis serían de gran trascendencia. Si tal fuere el caso, la principal diferencia entre el estado de ensueño y el de vigilia estaría dada por el grado de modulación que, a tal estado, le proporciona la activación sensorial.



0000

26131

2221

002000

005000

004000

005000

- 1-
- 2-
- 3-
- 4-
- 5-
- 6-
- 7-
- 8-
- 9-
- 10-

El estado de vigilia y los ensueños

Los ensueños generalmente ocurren durante la etapa del "sueño paradójico," que se caracteriza por la aparición de atonía muscular y de movimientos oculares rápidos (rapid eye movements, o REM), de donde se deriva el nombre alterno de "sueño REM." Sujetos que son despertados durante el sueño REM indican, con frecuencia, que estaban soñando, y por tanto el sueño REM se usa como sinónimo para el estado de ensueños. Una de las diferencias más notorias entre el estado de vigilia y el de ensueños reside en el hecho, conocido universalmente, de que la estimulación sensorial no genera, en el estado de ensueños, las consecuencias cognoscitivas que se encuentran en el estado de vigilia. Con respecto a las otras etapas del sueño, el sueño REM difiere de las otras etapas en que los umbrales sensoriales para el despertar son los más altos, salvo en la etapa IV^{2,3} o de sueño más profundo. De interés aquí es el hallazgo de los potenciales evocados que se registran sobre el cráneo ante el estímulo sensorial durante el estado de vigilia y el del sueño REM. Por ejemplo: los primeros componentes del potencial auditivo evocados en los humanos (<10 mseg)⁴ no presentan durante el ciclo sueño-vigilia fluctuaciones dependientes del estado.^{5,6,7} Sin embargo, aquellos componentes de latencia media (10-80 mseg) parecen reflejar la primera actividad talamocortical con una amplitud disminuida desde la vigilia hasta la etapa IV de sueño. Su amplitud regresa, sin embargo, a la normal⁸ o sobrepasa los valores de la vigilia, durante los ensueños.^{9,10,11}

Igualmente, los componentes de latencias corta, media y larga también pueden registrarse por medio de los potenciales evocados de origen somatosensorial. Entre los pri-

LA VIGILIA ES UN ELEMENTO DE LA MISMA CATEGORÍA DE FUNCIÓN QUE LOS ENSUEÑOS.

meros componentes, solamente la positividad a 15 mseg (P-15) no presenta fluctuaciones dependientes del estado.¹² La amplitud de los otros componentes decrece notoriamente desde el estado de vigilia hasta la etapa IV, pero, como en el caso de la audición, *se recupera en el sueño REM.*¹²

La paradoja central

Como la respuesta del cerebro a los estímulos sensoriales es similar durante el sueño REM y la vigilia, el umbral del estímulo sensorial necesario para el despertar del sueño REM debería ser muy bajo. Sin embargo, como ya se indicó, éste no es el caso ni en los humanos ni en otros mamíferos, en los cuales el umbral auditivo para despertar es notoriamente más alto en el sueño REM.¹³ Estos estudios señalan la principal paradoja del sueño REM: que los estímulos que se perciben fácilmente durante la vigilia no despiertan a sujetos durante el sueño REM *aunque la amplitud de la respuesta cortical evocada durante el REM es similar o más alta que durante la vigilia.* En otras palabras: aunque la red talamocortical es tan excitable durante el sueño REM como durante la vigilia, en la primera las señales sensoriales se ignoran, en la gran mayoría de los casos.

El estímulo sensorial

La respuesta de esta paradoja parece estar relacionada con la naturaleza de la función cerebral en el sentido más fundamental. En especial, el hecho de que los últimos componentes del potencial evocado (P100, P200 y P300) no estén pre-

sentes durante el ensueño,^{14,15} sugiere que la actividad nerviosa que genera la percepción durante los ensueños impide que la activación talamocortical de origen sensorial se incorpore al mundo cognoscitivo del ensueño. Quizás éste sea el origen del alto umbral requerido para el despertar cuando se está soñando.¹

¿Es el mecanismo perceptivo del sueño REM similar al estado consciente?

Una herramienta importante para estudiar la posible similitud en el mecanismo que genera la percepción en los ensueños y en la vigilia es la comparación entre estos dos estados en personas que sufren de problemas neurológicos. Un buen ejemplo de este paradigma lo ofrece el estudio de las alteraciones de las capacidades cognoscitivas que se encuentran tras lesiones de las áreas asociativas temporal y parietal del cerebro. Es el caso de pacientes que padecen de negligencia unilateral como resultado de una lesión en el lóbulo parietal derecho, en los cuales la mitad contraria del campo visual o somatosensorial no se percibe durante la vigilia, y que reportan una anomalía similar durante la percepción en los ensueños.^{16,17} Igualmente, en los prosopagnósticos, los ensueños presentan personas que no poseen rostro.¹⁸ Es interesante recordar que durante la vigilia estos pacientes perciben componentes faciales aislados, pero son incapaces de utilizarlos para reconstruir o reconocer caras particulares. Estas observaciones indican que la percepción durante el ensueño opera en el mismo sustrato morfo-funcional que el de la vigilia.

Partiendo del hecho de que en la vigilia como en el ensueño se encuentran déficit similares, se puede concluir que la vigilia es un elemento de la misma categoría de función que los ensueños. La diferencia entre estos dos estados parece estribar en que, en el ensueño, la especificación sensorial presente durante la vigilia se altera de tal modo que la "atención" de los estímulos sensoriales está completamente inoperante, como sucede en ciertos tipos de alucinaciones de tipo psiquiátrico.

Con base en esta concatenación de raciocinios, se propuso la atrevida hipótesis de que *la vigilia no es más*

*que un estado de ensueño modulado por la presencia de estímulos sensoriales.*¹ Con respecto a este punto, debe tenerse en cuenta lo siguiente:

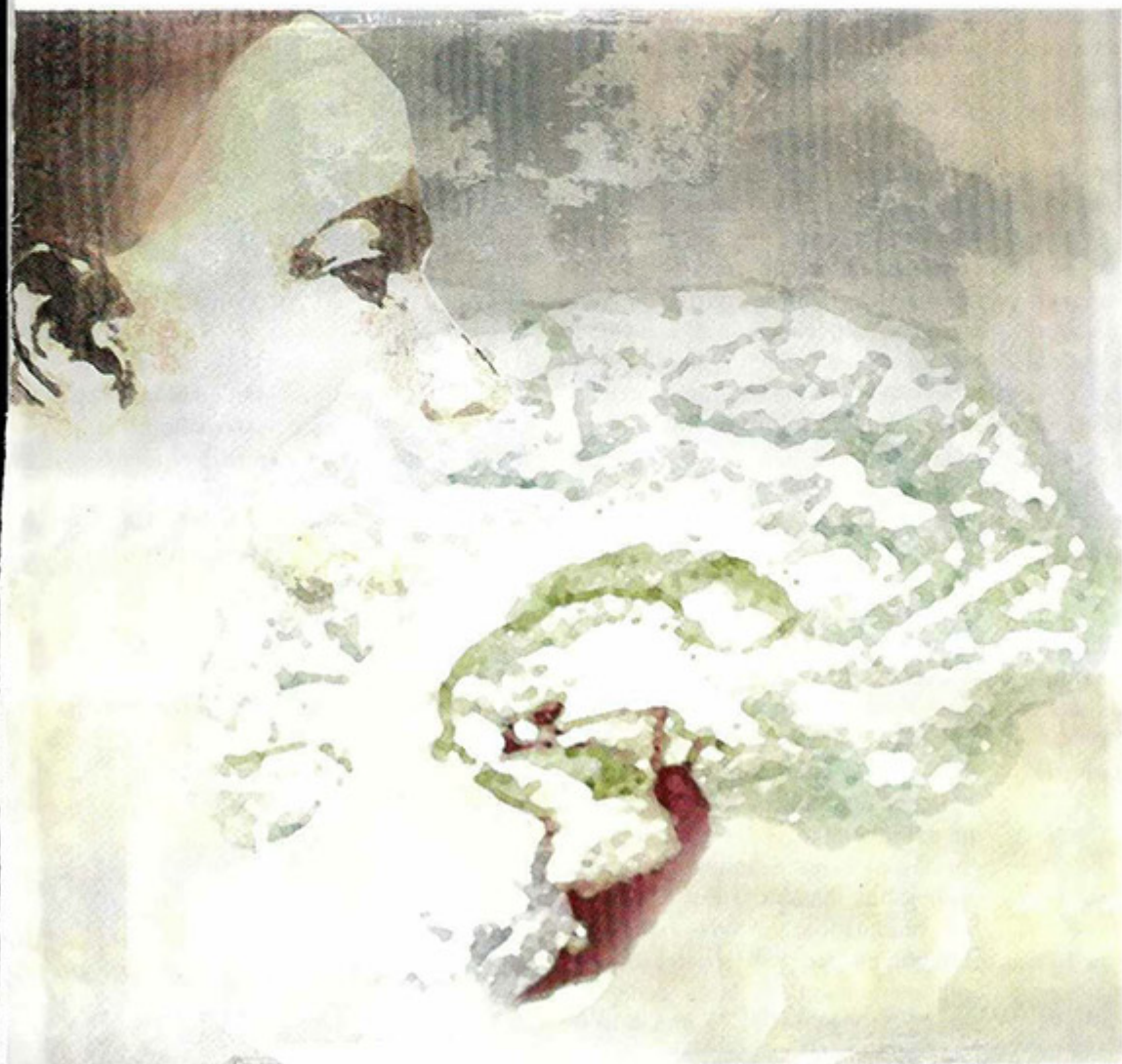
Típicamente el tálamo se considera la compuerta del cerebro.¹⁹ Ciertamente, con excepción del sistema olfatorio, todos los mensajes sensoriales llegan a la corteza cerebral a través del tálamo.²⁰ Sin embargo, las sinapsis establecidas por fibras talamocorticales específicas son una minoría del total de los contactos sinápticos corticales. Por ejemplo: en las cortezas primarias somatosensorial y visual, los axones originados de los núcleos talámicos

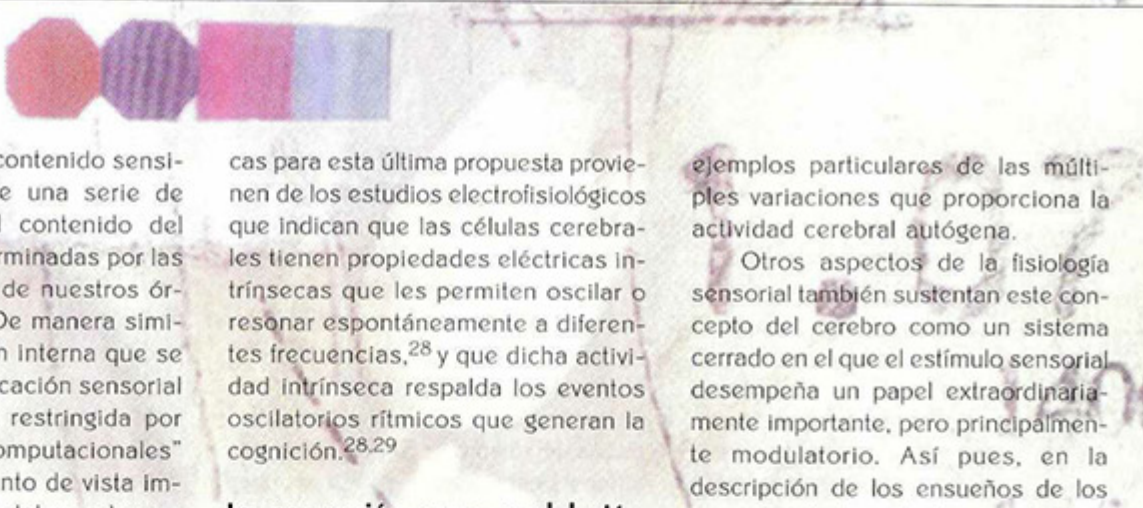
ventroposteriores y geniculado lateral corresponden, respectivamente, al 28% y al 20% de la sinapsis en la capa IV y partes adyacentes de la capa III,^{21,22} donde se proyectan la mayoría de los axones talamocorticales. Inclusive en la corteza sensorial primaria, la mayor parte de la conectividad no representa aferentes sensoriales talámicas, sino por la conectividad intrínseca cortical. Más aún, las neuronas piramidales corticoestriatales, corticocorticales y corticotalámicas reciben, respectivamente, 0.3 a 0.9%, 1.5 a 6.8% y 6.7 a 20% de sus sinapsis de fibras talamocorticales específicas.^{23,24} El

promedio de los eferentes corticales de origen talámico es de menos del 4% en las neuronas espinosas multipolares en la capa IV, el área de recepción de la corteza.

Hay que recordar, además, que la conectividad entre el tálamo y la corteza es de doble dirección. Ciertamente, las células piramidales de la capa VI proyectan profusamente al tálamo.²⁵ El número de fibras corticotalámicas es aproximadamente diez veces mayor que el número de axones talamocorticales.²⁶ Aún más: la proyección del nervio óptico al núcleo geniculado lateral es menor que la de la corteza visual al mismo núcleo.²⁶ Este dato es importante porque implica que la corteza tiene más acceso al tálamo visual que la retina.

Hablemos brevemente sobre la naturaleza de la interacción entre este conjunto de mecanismos innatos y las señales sensoriales. En principio, debe





reconocerse que el contenido sensitivo no es más que una serie de simplificaciones del contenido del mundo externo determinadas por las propiedades físicas de nuestros órganos sensoriales. De manera similar, la representación interna que se deriva de tal especificación sensorial está profundamente restringida por las capacidades "computacionales" del cerebro. Este punto de vista implica que el modelo del mundo que surge en nuestra mente durante el desarrollo de niños a adultos está regido por las interacciones entre las predisposiciones innatas del cerebro y las adquiridas por la experiencia sensorial motora. Aunque el modelo particular de mundo "computacional" derivado por un individuo dado es una función de su experiencia personal, los límites y características de la adaptación funcional resultante está ya determinada genéticamente. Por tanto, los estímulos sensoriales durante la vida adulta solamente transfieren los patrones necesarios para especificar componentes cognoscitivos que provienen fundamentalmente de la historia de la evolución del sistema nervioso. Estos estados cognoscitivos pueden crearse durante los ensueños con base en recuerdos, o con base en estados cognoscitivos no especificados con anterioridad por los sentidos, como puede ocurrir también durante alucinaciones de origen psiquiátrico.

Este preámbulo nos permite considerar uno de los problemas centrales en las neurociencias: el de la naturaleza abierta (extrínseca) o cerrada (intrínseca) de la función del sistema nervioso. El punto de vista clásico de William James propone que los estados funcionales del cerebro que describen al mundo exterior son simplemente un conjunto de reflejos elaborados.²⁷ El punto de vista opuesto sugiere que el cerebro es, fundamentalmente, un sistema recurrente o cerrado. Las bases fisiológi-

cas para esta última propuesta provienen de los estudios electrofisiológicos que indican que las células cerebrales tienen propiedades eléctricas intrínsecas que les permiten oscilar o resonar espontáneamente a diferentes frecuencias,²⁸ y que dicha actividad intrínseca respalda los eventos oscilatorios rítmicos que generan la cognición.^{28,29}

La percepción como modulación de la actividad de un sistema cerrado

Varios factores sugieren que el cerebro es esencialmente un sistema cerrado capaz de autogenerar una actividad oscilatoria que corresponde al estado "activado" o de vigilia/ensueño, y que sobre esta plataforma funcional básica se puede sobreponer la percepción, sea por estímulo sensorial durante la vigilia o puramente intrínseco, durante los ensueños. Recordemos, primero, que como ya se indicó representa tan sólo una pequeña parte de las aferentes corticales de la conectividad talamocortical, y está dedicada a recibir y transferir los estímulos sensoriales. Segundo, que el número de fibras corticales que se proyectan a los núcleos talámicos específicos es muy superior al número de fibras que transmiten al tálamo los estímulos de los órganos sensoriales.²⁶ Por tanto, gran parte de la conectividad talamocortical está organizada como un circuito de retroalimentación reentrante³⁰ o anteriormente denominada actividad reverberante.³¹ Tercero, que la aparición de neuronas con capacidad oscilatoria intrínseca en esta compleja red sináptica le permite al cerebro generar estados oscilatorios dinámicos que a su vez son modulados por los estímulos sensoriales. En este contexto, los estados funcionales tales como el estado de vigilia o el de ensueño u otras etapas del sueño, parecen ser

ejemplos particulares de las múltiples variaciones que proporciona la actividad cerebral autógena.

Otros aspectos de la fisiología sensorial también sustentan este concepto del cerebro como un sistema cerrado en el que el estímulo sensorial desempeña un papel extraordinariamente importante, pero principalmente modulador. Así pues, en la descripción de los ensueños de los prosopagnósticos, indica que la percepción y sus anomalías dependen en su totalidad de la activación de un aparato cognoscitivo global de origen interno. En otras palabras: las señales sensoriales logran su importancia en virtud de que incitan disposiciones preexistentes del cerebro que, al activarlo, generan la cognición. La percepción nace como la música de un piano, donde el sonido (la metáfora que representa la percepción) está generado por las cuerdas del piano (las propiedades intrínsecas), cuyo orden está especificado por la activación de las teclas (los sentidos).

Aún más, desde su comienzo, la investigación neurológica^{32,33} ha indicado que la mayor parte de las conectividades que existen en el humano al nacer se modifican sólo en detalle durante la maduración normal. Así pues, la localización de la función en el cerebro comenzó con la identificación hecha por Broca de un centro cortical para el lenguaje, seguida por el descubrimiento de mapas somatotópicos punto por punto en las cortezas motora y sensorial³⁴ y en el tálamo.^{35,36}

Un tipo totalmente diferente de geometría funcional sugiere la existencia de mapas temporales, a más de mapas espaciales.³⁷ Esto ha sido más difícil de conceptualizar, ya que su estudio requiere entender cabalmente la simultaneidad en la función del cerebro, lo que usualmente no se toma en cuenta en la mayoría de los estudios sobre las funciones del sistema nervioso.

Actividad a 40 Hz y conjunción cognoscitiva; el cómo de los mapas temporales

En estudios recientes, se ha encontrado que los estímulos sensoriales producen activación sincrónica de las neuronas corticales de los mamíferos. El estímulo visual consiste en barras pequeñas de luz proyectadas sobre un telón en frente del campo visual de un mamífero, en el cual se registra la actividad de las neuronas en la corteza visual. Estos estudios demuestran que un estímulo visual óptimo de orientación para una columna dada de la corteza genera activación sincrónica de las células nerviosas de esa columna.^{38,39,40} Más aún, los componen-

mentales en la función del sistema nervioso. El principio central de esta discusión puede resumirse de la manera siguiente: sabemos que en nuestro cerebro los componentes sensoriales que especifican un elemento cognoscitivo, digamos una naranja, están distribuidos espacialmente en las cortezas sensoriales. Así, por ejemplo, el color, la forma y el movimiento están elaborados en áreas distintas de la corteza visual. De igual modo, la activación táctil que ocurre cuando la naranja está en nuestra mano y la tocamos (además de verla), activa vías táctiles que terminan en otra parte del sistema. Algo similar ocurre con la olfacción y con el sonido. La pregunta es, entonces, la siguiente: ¿cómo hacemos de todos

presentar el mundo externo, la combinación de muchas notas. Esto se podría hacer creando un piano en el que cada tecla tocara muchas cuerdas, y en el que cada una representara un momento cognoscitivo. Esto requeriría un número infinito de teclas, una para cada estado cognoscitivo, y aprender a tocar ese piano sería imposible. La otra posibilidad sería que el estado cognoscitivo se generara mediante mapas temporales en los cuales cada área produjera una nota que, al unirse a otras notas por medio de conjunción temporal —i.e. por la simultaneidad de su aparición— produjera la estructura sincrónica. La representación cognoscitiva sería, entonces, la superposición temporal de la actividad de todas aquellas células que responden

de modo simultáneo y correlacionado; es decir, un mapa formado por dos componentes, uno espacial y el otro temporal. Esta implementación podría representar un número infinito de estados cognoscitivos, tal como en un piano se pueden tocar un número infinito de melodías, tocando muchas notas simultáneamente. El problema es, entonces: ¿cómo unimos estas notas en el tiempo para hacer el sistema isocrónico y correlacionado? ¿Y quién o qué percibe este isocronismo?

Los registros magnetoencefalográficos realizados en humanos en estado de vigilia han revelado la presencia de oscilaciones a 40 Hz continuas y coherentes sobre la totalidad del manto cortical. La presentación de estímulos auditivos produce una clara reiniciación temporal de esta actividad a 40 Hz.⁴¹

El alto grado de organización espacio-temporal que presenta esta oscilación a 40 Hz sugiere que tal coherencia sea una posible candidata para la producción de la conjunción temporal de la que hablábamos anteriormente, constituida por la apari-

LA PERCEPCIÓN NACE COMO LA MÚSICA DE UN PIANO,
 DONDE EL SONIDO (LA METÁFORA QUE REPRESENTA LA PERCEPCIÓN)
 ESTÁ GENERADO POR LAS CUERDAS DEL PIANO (LAS PROPIEDADES
 INTRÍNSECAS), CUYO ORDEN ESTÁ ESPECIFICADO POR LA ACTIVACIÓN
 DE LAS TECLAS (LOS SENTIDOS).

tes de un estímulo visual que se relaciona con un objeto cognoscitivo singular (tal como las tres líneas que definen la letra A) producen oscilaciones rítmicas coherentes a 40 Hz en las tres columnas correspondientes a la orientación de los tres trazos de la A. Esta coherencia temporal puede ocurrir entre células separadas por más de 7 milímetros de distancia.^{39,40} Esto indica que los objetos visuales son generados por la conjunción temporal cross-correlacionada de la actividad neuronal.

Estos hallazgos han inspirado un gran número de trabajos teóricos que se basan en el concepto de que los mapas temporales son funda-

esos pedazos de sensaciones, de esos retazos, una imagen única de la naranja? ¿La que lanzamos al aire, cae en nuestra mano y deja una vívida impresión visual, auditiva y táctil y una fragancia en el aire? Éste es, entonces, un problema central: la *conjunción sensorial*.

Los mapas neurológicos basados en anatomía (espacio), dada su especialización, permiten tan sólo un número limitado de representaciones posibles. Regresando a la metáfora musical, cada punto en la corteza podría ser una nota musical, pero como la cognición semeja más una obra sinfónica que una secuencia de notas únicas, se requeriría, para re-

ción de actividad rítmica coherente en un gran número de neuronas. Esta solución no requiere interconectividad al nivel cortical, sólo isocronismo, que regresando al tálamo hace la conjunción a ese nivel. Esta actividad eléctrica macroscópica está relacionada con la actividad oscilatoria de las neuronas corticales. Así pues, se ha demostrado que las neuronas parvoespinosas de la capa IV de la corteza⁴² son capaces de generar oscilaciones intrínsecas a 40 Hz. Estas oscilaciones se conducen a las células piramidales de la capa VI, y de allí regresan a su punto de origen en el tálamo.⁴⁴ Recientemente se demostró que, además de las oscilaciones debidas a las propiedades del circuito cortical, las neuronas talámicas *in vivo* también pueden oscilar intrínsecamente a 40 Hz, utilizando mecanismos de iones similares a los de las neuronas de las células parvoespinosas.⁴⁵ En consecuencia, los caminos córtico-talamo-corticales específicos pueden generar una oscilación resonante a 40 Hz, facilitadas por la acción de las colaterales dendrodendríticas e intranucleares en el tálamo.^{46,47}

Influencia del tallo del cerebro sobre la forma de activación talámica

Mientras que la forma de activación de las células talamocorticales está relacionada con la expresión de las propiedades eléctricas intrínsecas de la membrana plasmática, las fluctuaciones independientes del nivel del potencial de membrana parecen resultar de influencias sinápticas extrínsecas. Por tanto, la conjunción temporal que genera la subjetividad en los ensueños ocurre de modo discrónico con respecto a los estímulos sensoriales, y por tanto, solamente estímulos fuertes pueden reorganizar tales condiciones temporales y despertar al que sueña. En

resumen: *si el impulso sensorial que llega al cerebro no se pone en el contexto temporal de la actividad talamocortical en curso, el estímulo no existe como evento funcionalmente significativo.*

Si éste es el caso, podemos concluir que la percepción de la realidad externa es una función intrínseca del sistema nervioso central, desarrollada y pulida por los mismos procedimientos evolutivos que generaron otras especializaciones. Más aún, esto implica que las cualidades secundarias de nuestros sentidos tales como colores, olores, sabores y sonidos son invenciones de nuestro sistema nervioso, que permite que el cerebro interactúe con el mundo exterior de manera predictiva.⁴⁸ *El grado en el que nuestra percepción de la realidad y la realidad "verdadera" se sobreponen no tiene trascendencia, siempre y cuando las propiedades predictivas de la computación cerebral cumplan los requerimientos para una exitosa interacción con el mundo exterior.*

Si suponemos que el cambio de fase de las oscilaciones eléctricas cerebrales que se observó en estos estudios se relaciona con la presencia de ondas coherentes que hacen un barrido rostrocaudal de nuestro cerebro a 40 Hz, podemos concluir que el estado consciente es un evento discontinuo que, como veremos, implica la presencia de "cuanto" cognoscitivos de 12 a 13 milisegundos de duración.

Resonancia talamocortical como base funcional del estado consciente

De lo anterior se puede concluir que el principal desarrollo en la evolución del cerebro de los primates superiores, incluyendo al hombre, es el enriquecimiento del sistema corticotalámico. Esta conclusión está corroborada por estudios evolutivos, si se tiene en cuenta el incremento de la corticalización en los mamíferos. El aumento del área de superficie de la neocorteza en el hombre la hace aproximadamente tres veces mayor que la de los antropoides más altos.⁴⁹

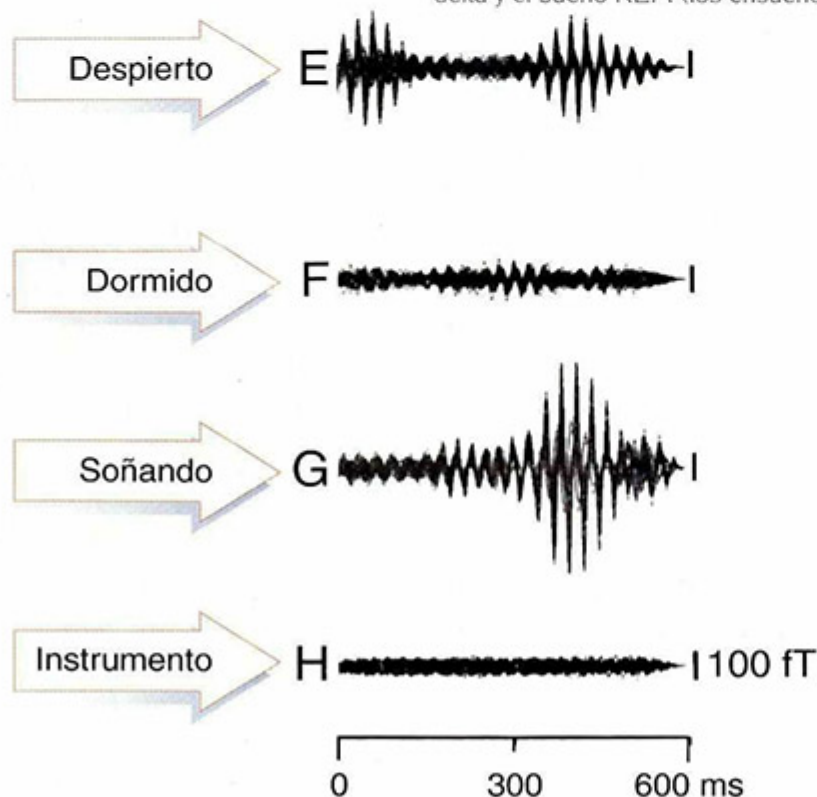
¿Por qué pensamos que el sistema tálamo-córtico-talámico genera la incomparable experiencia que todos reconocemos como la existencia del sí mismo o la existencia del aquí o del ahora? Lo sabemos porque: a) el daño de ese sistema produce, como lo veremos más tarde, cambios perceptuales específicos que nos indican qué parte de la percepción está relacionada con qué parte del sistema talamocortical; b) la estimulación eléctrica directa de tales sistemas talamocorticales generan percepciones similares a las producidas por la activación sensorial o por los ensueños.³⁴ En principio, la actividad que se genera a través de las interacciones talamocorticales mediante la activación sensorial debe ser similar a la que se genera durante los ensueños. Lo anterior indica que el diálogo entre el tálamo y la corteza es el gran generador de la subjetividad.

EL PRINCIPAL DESARROLLO EN LA EVOLUCIÓN DEL CEREBRO
DE LOS PRIMATES SUPERIORES, INCLUYENDO AL HOMBRE,
ES EL ENRIQUECIMIENTO DEL SISTEMA CORTICOTALÁMICO.

Experimentos que respaldan las similitudes entre el ensueño y la vigilia

Si como ya se dijo, la resonancia talamocortical a 40 Hz es la encargada del barrido temporal global que

Figura 1. Oscilaciones a 40Hz. Los registros se hicieron con un magnetoencefalógrafo de 37 canales, y están filtrados entre 35 y 45 Hz. En la primera línea, respuestas oscilatorias promediadas (300 estímulos) inmediatamente después de activación auditiva (**despierto**). El estímulo está seguido por una respuesta de reinicio a 40Hz. Durante el sueño (**dormido**), el estímulo no produce reinicio del ritmo. Durante los ensueños (**soñando**) tampoco se produce un reinicio a 40Hz, pero se ve tal actividad espontáneamente. El ruido de base del sistema en femtotesla (**instrumento**). [Modificada de Llinás y Ribary, 1993.]



genera la percepción, dicha conjunción global debería estar presente durante el estado de ensueño. De hecho, recientemente se ha demostrado que la actividad a 40 Hz durante los ensueños se presenta de manera organizada y demuestra un cambio de fase rostrocaudal igual al que aparece en la vigilia.⁵⁰

Ese estudio se obtuvo por medio de la magnetoencefalografía (MEG). Tres grupos de mediciones se realizaron: (a) la presencia de la actividad a 40 Hz durante el sueño; (b) las posibles diferencias entre el reinicio del ritmo de 40 Hz en diferentes estados de sueño/vigilia; y (c) la cuestión del barrido a 40 Hz durante los ensueños.

Para tal efecto, la actividad magnética espontánea se registró continuamente y se filtró a 35 y 45 Hz durante la vigilia, durante el sueño delta y el sueño REM (los ensueños),

utilizando una matriz de registros que soporta hasta 37 magnetosensores con una sensibilidad de 10^{-15} tesla (i.e. femto-tesla)(Figura 1). El análisis de Fourier de los campos magnéticos rítmicos filtrados (1-200Hz) demostró un ápice de actividad a 40 Hz sobre gran parte de la corteza. La coherencia entre las diferentes partes del

EL DIÁLOGO ENTRE EL TÁLAMO
Y LA CORTEZA ES EL GRAN GENERADOR
DE LA SUBJETIVIDAD.

cerebro se registró con facilidad utilizando esta técnica. Esta figura ilustra un período de 0,6 seg de la oscilación global espontánea en un individuo en estado de vigilia.

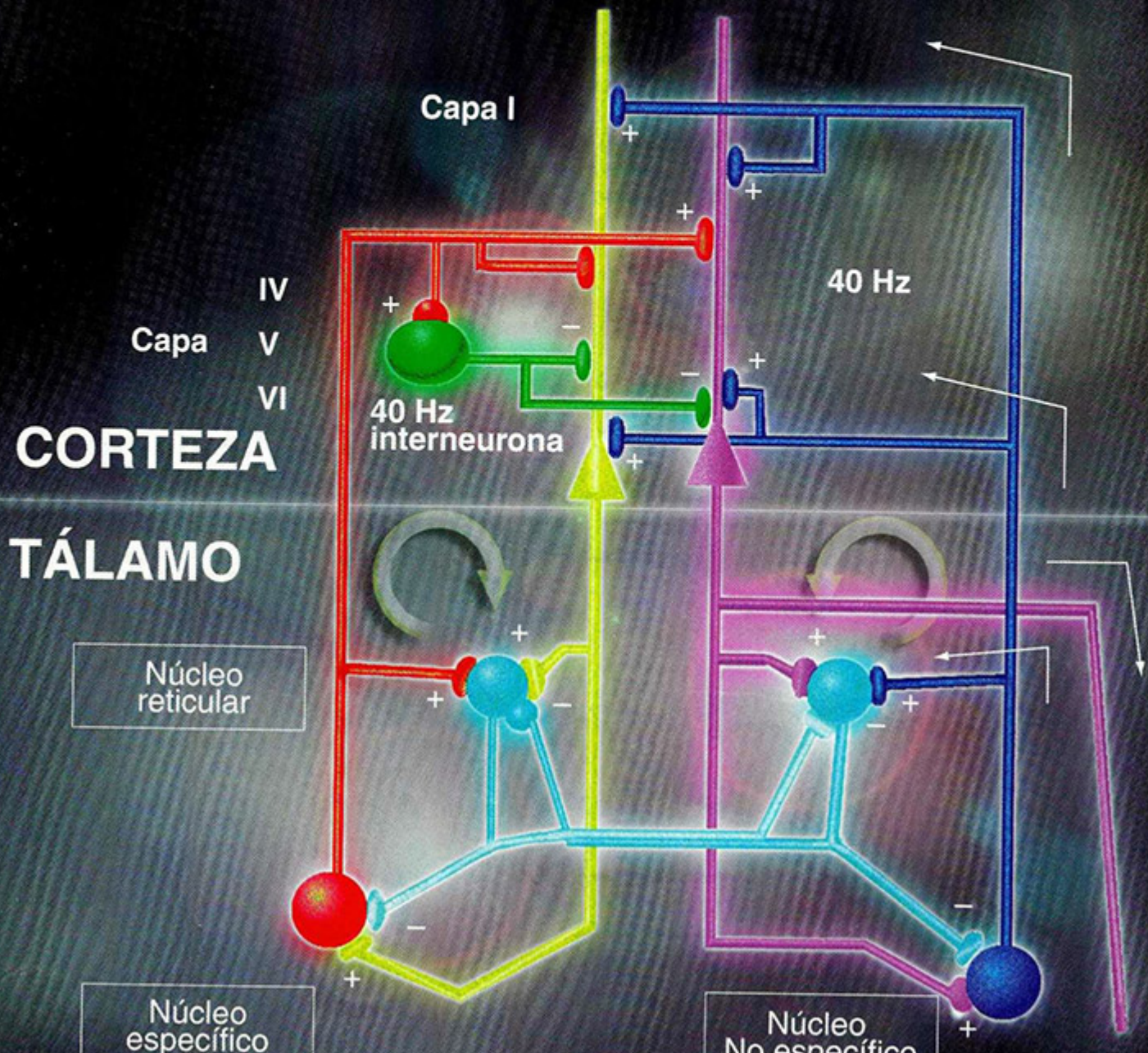
Un segundo grupo de experimentos examinó la sensibilidad de la oscilación a 40 Hz a los estímulos durante estos tres estados funcionales. Como ya se indicó, la oscilación a 40 Hz puede ser reiniciada mediante estímulos sensoriales.^{50,51,52} Esto se puede observar tras un estímulo auditivo. En esos experimentos, el estímulo auditivo consistió en tonos de una frecuencia modulada de 500 mseg, activados 100 mseg después del inicio del período de registro. Los estímulos se presentaron durante la vigilia, durante el sueño delta y durante el sueño REM. De conformidad con los hallazgos previos,^{50,51,52} los estímulos auditivos (flecha) produjeron una oscilación a 40 Hz bien definida.⁵² Sin embargo, ni en este individuo ni en ninguno de los otros seis sujetos en los que se realizó este experimento se observó el reinicio mencionado durante el sueño delta o durante el sueño REM, tal como aparece en el panel E de la figura 1.

De dichos registros se deduce que existe coherencia entre todos

Figura 2. Circuito tálamo-cortical que se propone como la base funcional del mecanismo para la conjunción temporal. Dos sistemas tálamicos están ilustrados. En la izquierda, el sistema específico sensorial (rojo) proyecta a la laminar IV de la corteza produciendo oscilaciones en las células piramidales mediante activación directa seguida de la prealimentación inhibitoria generada por interneuronas de la capa IV, que oscila a 40Hz (verde).

Colaterales de estas vías tálamicas producen una retroalimentación negativa a través de núcleo reticular (aqua). La vía de retorno ocurre por medio de las pirámides de la capa VI, flecha circular de la izquierda que regresa al tálamo y reinicia el ciclo (amarillo). A la derecha se muestra la segunda parte del circuito, donde las células y el tálamo intralaminar (azul) terminan en la parte superficial de la corteza y dan colaterales al núcleo

reticular. Los axones de las pirámides corticales de la capa V (moradas) recurren y reestiman ciclicamente el tálamo intralaminar. La conjunción temporal del sistema tálamico específico y del no específico sobre las células piramidales de la corteza (amarilla y morada) a 40 Hz se propone como el mecanismo que genera la singularidad perceptual.



los registros, además de un cambio de fase de la oscilación a lo largo de los diferentes puntos de registro. Este nivel de coherencia también está presente durante las ráfagas espontáneas a 40 Hz. Estos hallazgos indican que aunque el estado de vigilia y el de ensueño son similares eléctricamente con respecto a la presencia de oscilaciones a 40 Hz, la diferencia central entre estos estados es la ausencia del reinicio de la onda de 40 Hz durante los ensueños. Durante el sueño delta, las oscilaciones a 40 Hz no aparecen espontáneamente ni se activan por el estímulo sensorial.

Estos hallazgos indican, por tanto, que durante la vigilia y el sueño REM hay una resonancia talamocortical a 40 Hz muy específica que tiene propiedades generales similares y que no aparece durante el sueño delta. Más aún, aunque ambos estados pueden generar experiencias cognitivas, los registros indican de modo objetivo que los estímulos sensoriales que ocurren durante los ensueños no reinician la onda de 40 Hz ni son percibidos en la gran mayoría de los casos. Esto sustenta aún más una propuesta presentada recientemente:¹ que el estado de ensueños se caracteriza por una atención incrementada hacia el estado intrínseco que impide que el estímulo sensorial module la actividad intrínseca. Es de esperar que en casos especiales (llanto del recién

espontánea a 40 Hz durante un período de 0,6 seg en el sueño REM y una porción prolongada de esta ráfaga muestra el cambio de fase de 12 mseg por la oscilación a 40 Hz de los registros tomados en los puntos 1 a 5. En el mismo individuo en estado de vigilia, también se observa tal cambio de fase similar de 12 mseg.

El hallazgo más significativo es el hecho de que durante los ensueños se observa una oscilación a 40 Hz similar en la fase de distribución y en amplitud a la que se observa durante el estado de vigilia. En los cinco individuos en los que se tomaron los registros, la velocidad general del barrido rostrocaudal (aproximadamente 12,5 milisegundos) corresponde a la mitad de un período de 40 Hz. Este número es igual al calculado por Kristofferson⁵³ en sus estudios psicofísicos sobre el "cuanto de cognición" en el sistema auditivo.

Con respecto a la base morfológica de la propiedad de barrido descrita, una hipótesis posible es que el sustrato responsable de esta activación ordenada sea el sistema talámico "no específico," y en especial, el complejo intralaminar. Esta serie de núcleos representa una masa celular que proyecta a las capas corticales más superficiales y en especial a las cortezas sensoriales primarias y a las cortezas asociativas.²⁰ Este grupo de células, además, tiene la interconectividad necesaria para generar el barrido

especialmente durante el sueño REM, tienen descargas en ráfaga con una periodicidad de 35 a 40 Hz.⁵⁷

Enlace mediante conjunciones resonantes de los sistemas talámicos específicos y no específicos

Los resultados descritos en este trabajo, al igual que otros hallazgos recientes, indican que la oscilación a 40 Hz está presente en muchos niveles del sistema nervioso. Ciertamente dicha propiedad se encuentra en lugares tan periféricos como la retina⁵⁸ y el bulbo olfatorio;⁵⁹ o centrales, como el tálamo (específico y no específico);⁵⁷ o en el núcleo reticular talámico⁶⁰ y en el neopallio.⁴² Más aún, se ha demostrado que algunas de las oscilaciones a 40 Hz registradas en la corteza visual están correlacionadas con las oscilaciones a 40 Hz de la retina.⁵⁸ Por tanto, esta oscilación no sólo incluye las interacciones corticales, sino también las talamocorticales. La oscilación a 40 Hz de las neuronas talamocorticales específicas⁴⁵ puede establecer resonancia talamocortical a través de su inervación de la capa IV cortical, la cual resuena con las interneuronas inhibitorias a ese nivel.⁴² Dicha oscilación, que reentra al tálamo vía células piramidales¹⁹ de la capa VI, estaría en condición de producir una resonancia rítmica con las células del núcleo reticular talámico y en los núcleos específicos.⁵²

Ahora bien, la inervación cortical de origen intralaminar a la capa I representa un segundo sistema. Su proyección reentrante se hace directamente a través de las piramidales de la quinta y sexta capas al núcleo intralaminar, e indirectamente vía colaterales al núcleo reticular.²⁰ Se ha indicado, como se mencionó antes, que estas células oscilan en ráfaga a 40 Hz, y que están organizadas en el espacio como una masa toroidal que tiene la posibilidad de activación

EL ESTADO DE ENSUEÑOS SE CARACTERIZA POR UNA ATENCIÓN INCREMENTADA HACIA EL ESTADO INTRÍNSECO.

nacido) el sistema esté alertado continuamente a su posible presencia.

Un tercer grupo de experimentos se centró en el tema del cambio rostrocaudal de la fase de la actividad a 40 Hz durante el ensueño. La actividad

que se observa en el cambio de fase de las ondas a 40 Hz. Esta posibilidad es especialmente atractiva dado que la lesión del sistema intralaminar causa letargo o coma^{55,56} y que las propiedades electrofisiológicas de las neuronas,

EL SISTEMA ESPECÍFICO PROPORCIONARÍA

EL CONTENIDO, SENSORIAL Y MOTOR.

recursiva,⁶¹ lo que podría resultar en la actividad recurrente responsable de la activación rostrocaudal que aparece en los presentes registros MEG. Finalmente, se evidencia claramente que ninguno de estos dos circuitos puede generar cognición funcionando independientemente.

Hipótesis general sobre el origen de la cognición

De lo anterior podemos proponer una hipótesis muy tentativa relacionada con la organización general de la función del cerebro. El sistema talamocortical "específico" codifica la "información" sensorial y motora que las vías especializadas acarrearán (por ejemplo: el núcleo geniculado lateral y la corteza visual). A su vez, el sistema talamocortical no específico serviría para establecer la unión temporal de los elementos acarreados por el sistema específico.

Es decir, cuando la activación de cualquier circuito específico llega al "nivel óptimo", tiende a generar un estado oscilatorio a una frecuencia cercana a 40 Hz; tal activación "óptima" del sistema específico puede "detectarse" fácilmente por su característica oscilatoria. En tal esquema, las áreas corticales que demuestran tal actividad a 40 Hz *representarían los diferentes componentes del mundo cognoscitivo que han alcanzado, en esa fracción de tiempo, una actividad adecuada.* El problema, entonces, es encontrar el mecanismo por medio del cual se realiza la conjunción de tal descripción fragmentada con el fin de crear un evento cognoscitivo único.

Esta conjunción se podría implementar integrando la actividad específica y la no específica a 40 Hz cuando estas dos se superponen en el tiempo, y en el mismo grupo de neuronas. Desde este punto de vista, cognición es la resonancia coherente

EL SISTEMA NO ESPECÍFICO PROPORCIONARÍA

EL CONTEXTO INTERNO NACIDO DEL TALLO ENCEFÁLICO

Y DEL CEREBRO AFECTIVO.

de una multitud de elementos neuronales a una frecuencia en la vecindad de 40 Hz.

El sistema de conjunción temporal funcionaría según las integraciones dendríticas, y estaría basado en la conducción dendrítica pasiva y activa. De esta manera, la actividad coherente en el plano temporal sumaría, *basada en un algoritmo de detección de coincidencia*, todos los aspectos sensoriales que tendrían en común el objeto percibido —la naranja de la que hablaríamos—. Este sistema de interacción entre el tallo específico y el no específico serviría para realizar, de hecho, la coherencia cortical a 40 Hz, dada la profunda diferencia que existe entre estos dos sistemas. Así pues, el sistema específico proporcionaría el contenido, sensorial y motor, y el sistema no específico proporcionaría el contexto interno nacido del tallo encefálico y del cerebro afectivo. El sistema no específico realiza la conjunción temporal basada en las ne-

cesidades del cuerpo, en las pasiones, en los recuerdos y en la razón. Ese sistema no específico, que cuando lesionado nos hace vegetales, representa la base de lo que llamamos la atención.

¿Y dónde nace la experiencia? Como los ríos, de la confluencia de muchos tributarios, pero ante todo de la lluvia que, como la reentrada córtico-tálamo-cortical, regresa a las vertientes las gotas de agua que se perdieron en el pasado. El sistema es cíclico una vez activado, y como el corazón, su actividad dura tanto como la vida misma. Pero durante ella no tiene principio ni fin: tan sólo las modulaciones que reflejan las vicisitudes de nuestra existencia. □

Referencias

1. Llinás, R.R. y Paré, D.: *Of Dreaming and Wakefulness*. *Neuroscience*. 44:521-535. 1991.
2. Rechtschaffen, A.; Hauri, P. y Zeitlin, M.: *Auditory awakening thresholds in REM and NREM sleep stages*. *Percept. Mot. Skills*. 22:927-942. 1966.
3. Williams, H.L.; Hammack, J.T.; Daly, R.L.; Dement, W.C. y Lubin, A.: *Responses to auditory stimulation, sleep loss and the EEG stages of sleep*. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 16:269-279. 1964.
4. Moller, A.R. y Burgess, J.: *Neural generators of the brain stem auditory-evoked potentials (BAEPs) in the rhesus monkey*. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 65:361-372. 1986.
5. Campbell, K.B. y Bartoli, E.A.: *Human auditory evoked potentials during natural sleep: the early components*. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 65:142-149. 1986.
6. Giard, M.H.; Perrin, F.; Pernier, J. y Perronnet, F.: *Several attention-related waveforms in auditory areas: a topographic study*. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 69:371-384. 1988.
7. Picton, T.W. y Hillyard, S.A.: *Human AEPs. II. Effect of attention*. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 36:191-199. 1974.
8. Chen, B.M. y Buchwald, J.S.: *Midlatency auditory evoked responses: differential effects of sleep in the cat*. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 65:373-382. 1986.
9. Deiber, M.P.; Bastuji, H.; Fischer, M.D. y Mauglère, F.: *Changes of middle latency auditory evoked potentials during natural sleep in humans*. *Neurology*. 39:806-813. 1989.
10. Mendel, M.I. y Goldstein, R.: *Early components of the averaged electroencephalographic response to constant-level clicks during all-night sleep*. *J. Speech Hear. Res.* 14:829-840. 1971.
11. Mendel, M.I. y Kuperman, G.L.: *Early components of the averaged electroencephalographic response to constant level clicks during rapid eye movement sleep*. *Audiology*. 13:23-32. 1974.
12. Yamada, T.; Kameyama, S.; Fuchigami, Z.; Nakazumi, Y.; Dickins, Q.S. y Kimura, J.: *Changes of short-latency somatosensory evoked potential in sleep*. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 70:126-136. 1988.
13. Jouvet, M. y Michel, F.: *Corrélations électromyographiques du sommeil chez le chat décortiqué et mésencéphalique chronique*. *C.R. Soc. Biol., Paris*. 153:422-425. 1959.
14. Goff, W.R.; Allison, T.; Shapiro, A. y Rosner, B.S.: *Cerebral somatosensory responses evoked during sleep in man*. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 21:1-9. 1966.
15. Velasco, F. Velasco, M.; Cepeda, C. y Munoz, H.: *Wakefulness sleep modulation of cortical and subcortical somatic evoked potentials in man*. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 48:64-72. 1980.
16. Sacks, O.: *Neurological dreams*. *Medical Doctor*. 35:29-32. 1991.
17. Mesulam M.: *Personal communication*.
18. Damasio A.: *Personal communication*.
19. Steriade, M.; Jones, E.G. y Llinás, R.: *Thalamic Oscillations and Signalling*. John Wiley & Sons: New York. 1990.
20. Jones, E.G.: *The Thalamus*. Plenum Press:New York. 1985.
21. LeVay, S. y Gilbert, C.D.: *Laminar patterns of geniculocortical projection in the cat*. *Brain Res.* 113:1-19. 1976.
22. White, E.L.: *Identified neurons in mouse Sml cortex which are postsynaptic to thalamocortical axon terminals: a combined Golgi-electronmicroscopic and degeneration study*. *J. Comp. Neurol.* 181:627-662. 1978.
23. White, E.L. y Hersch, S.M.: *A quantitative study of thalamocortical and other synapses involving the apical dendrites of corticothalamic projection cells in mouse Sml cortex*. *J. Neurocytol.* 11:137-157. 1982.
24. White, E.L. y Hersch, S.M.: *Thalamocortical synapses of pyramidal cells which project Sml to Msl cortex in the mouse*. *J. Comp. Neurol.* 198:167-181. 1981.
25. Jones, E.G.: *Laminar distribution of cortical efferent cells*. In *Cerebral cortex: Cellular Components of the Cerebral Cortex* (eds. Peters, A. and Jones, E.G.), pp 521-552. Plenum Press:New York. 1984.
26. Wilson, J.R. Friedlander, M.J. y Sherman, S.M.: *Ultrastructural morphology of identified X- and Y-cells in the cat's lateral geniculate nucleus*. *Proc. R. Soc. B221:411-436*. 1984.
27. James, W.: *The Principles of Psychology*. Henry Holt & Co.:London. 1890.
28. Llinás, R.R.: *The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function*. *Science*. 242:1654-1664. 1988.
29. Singer, W.; Gray, C.; Engel, A.; Konig, P.; Artola, A. y Brocher, S.: *Formation of Cortical Cell Assemblies*. *Cold Spring Harbor Symposia on Quant. Biol.* Vol. 55, pp.939-952. 1990.
30. Edelman, G.M.: *Neuronal Darwinism: The Theory of Neuronal Group Selection*. Basic Books:New York. 1987.
31. Lorente de Nó, R.: *Studies on the structure of the cerebral cortex*. *J.F.Psychol. und Neurol.* 45:381-438. 1932.
32. Cajal, S.R.: *Etude sur la Neurogénese de quelques Vertébrés*. Thomas:Springfield. 1929.
33. Harris, W. A.: *Neurogenetics*. In *Encyclopedia of Neuroscience* (ed. Adelman, G.), pp. 791-793. Birkhäuser:Basel. 1987.

34. Penfield, W. y Rasmussen, T.: *The cerebral cortex of man*. MacMillan:New York. 1950.
35. Mountcastle, V.B. y Hennemann, E.: *Pattern of tactile representation in thalamus of cat*. *J. Neurophysiol.* 12:85-100. 1949.
36. Mountcastle, V.B. y Hennemann, E.: *The representation of tactile sensibility in the thalamus of the monkey*. *J. Comp. Neurol.* 97:409-440. 1952.
37. Pellionisz, A. y Llinás, R.R.: *Space-time representation in the brain. The cerebellum as a predictive space-time metric tensor*. *Neuroscience.* 7:2949-2970. 1982.
38. Eckhorn, R.; Bauer, R.; Jordan, W.; Brosch, M.; Kruse, W.; Munk, M. y Reilbock, H.J.: *Coherent oscillations: A mechanism of feature linking in the visual cortex?* *Biol. Cybern.* 60:121-130. 1988.
39. Gray, C.M.; Konig, P.; Engel, A.K y Singer, W.: *Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties*. *Nature.* 338:334-337. 1989.
40. Gray, C.M. y Singer, W.: *Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 86:1698-1702. 1989.
41. Llinás, R.; Ribary U.; Contreras, D. y Pedroarena, C.: *The neuronal Basis for Consciousness*. *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B.* 353, 1929-33, 1998.
42. Llinás, R. R.; Grace, A. A. y Yarom, Y.: *In vitro neurons in mammalian cortical layer 4 exhibit intrinsic activity in the 10 to 50Hz frequency range*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 88:897-901. 1991.
43. Llinás, R.R.: *Intrinsic electrical properties of mammalian neurons and CNS function*. In *Fidia Research Foundation Neuroscience Award Lectures*, pp. 175-194. Raven Press:New York. 1990.
44. Steriade, M.; Parent, A. y Hada, J.: *Thalamic projections of nucleus reticularis thalami of cat: A study using retrograde transport of horseradish peroxidase and double fluorescent tracers*. *J. Comp. Neurol.* 229:531-547. 1984.
45. Steriade, M.; CurróDossi, R.; Paré, D. y Oakson, G.: *Fast oscillations (20-40Hz) in thalamocortical systems and their potentiation by mesopontine cholinergic nuclei in the cat*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 88:4396-4400. 1991.
46. Deschênes, M.; Madariaga-Domich, A. y Steriade, M.: *Dendrodendritic synapses in the cat reticularis thalami nucleus: A structural basis for thalamic spindle synchronization*. *Brain Res.* 334:165-168. 1985.
47. Yen, C.T.; Conley, M.; Hendry, S.H.C. y Jones, E.G.: *The morphology of physiologically identified GABAergic neurons in the somatic sensory part of the thalamic reticular nucleus in the cat*. *J. Neurosci.* 5:2254-2268. 1985.
48. Llinás, R.R.: *"Mindness" as a functional state of the brain*. In *Mind Waves* (eds. Blakemore, C. and Greenfield, S A.), pp. 339-358. Basil Blackwell:Oxford. 1988.
49. Lande, R.: *Quantitative genetic analysis of multivariate evolution, applied to brain-body size allometry*. *Evolution.* 33:400-416. 1979.
50. Llinás, R. y Ribary, U.: *Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans*. *PNAS USA.* 90:2078-2081. 1993.
51. Galambos, R.; Makeig, S.; y Talmachoff, P.J.: *A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 78:2643-2647. 1981.
52. Pantev, C.; Makeig, S.; Hoke, M.; Galambos, R.; Hampson, S. y Gallen, C.: *Human auditory evoked gamma-band magnetic fields*. *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* 88:8996-9000. 1991.
53. Kristofferson, A.B.: *Quantal and deterministic timing in human duration discrimination*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 423:3-15. 1984.
54. Steriade, M.: In: *Cerebral Cortex* (eds. Peters, A. and Jones, E.G.) 9:279-357. Plenum:New York. 1991.
55. Facon, E.; Steriade, M. y Wertheim, N.: *Hypersomnie prolongée engendrée par des lésions bilatérales du système activateur médial le syndrome thrombotique de la bifurcation du tronc basilaire*. *Rev. Neurol.* 98:117-133. 1958.
56. Castaigne, P.; Buge, A.; Escourolle, R. y Masson, M.: *Ramollissement pédonculaire médian, tegmento-thalamique avec ophtalmoplégie et hypersomnie*. *Rev. Neurol.* 106:357-367. 1962.
57. Steriade, M.; Curró Dossi, R. y Contreras, F.: *Neuroscience*. In press. 1993.
58. Ghose, G.M. y Freeman, R.D.: *Oscillatory discharge in the visual system: Does it have a functional role?* *J. Neurophysiol.* 68:1558-1574. 1992.
59. Bressler, S.L. y Freeman, W.J.: *Frequency analysis of olfactory system EEG in cat, rabbit and rat*. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 50:19-24. 1980.
60. Pinault, D. y Deschenes, M.: *Voltage-dependent 40-Hz oscillations in rat reticular thalamic neurons in vivo*. *Neuroscience.* 51:245-258. 1992.
61. Crick, F. y Koch, C.: *Some reflections on visual awareness*. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 55:953-962. 1990.

La Fundación Alejandro Angel Escobar anuncia la apertura de inscripciones para sus concursos de Ciencias y Solidaridad, a partir del 17 de enero del 2000. Se cerrarán el 31 de marzo de este mismo año.

Tres premios en Ciencias

- Ciencias exactas, físicas y naturales
- Ciencias sociales y humanas
- Medio ambiente y desarrollo sostenible

Dos premios en Solidaridad

FUNDACION ALEJANDRO ANGEL ESCOBAR

Carrera 7 No. 71-52 Torre A of. 406 • Teléfonos: 3120150 - 3120151

Fax: 3120152 • A.A. 250097 • E-Mail: faae@faae.org.co -

URL: <http://faae.org.co> • Santafé de Bogotá, D.C., Colombia

Publicación de la Asociación Colombiana para el Avance de la Ciencia.
Suscripción por 1 año (4 ejemplares),
a partir del Vol. — No. —

Suscripción anual \$19.000 Precio ejemplar \$ 4.800 Socio ACAC: Gratuita
Ejemplar atrasado Vol. I - VI \$ 2.000 Ejemplar atrasado Vol. VI \$ 3.900
Fecha de suscripción
D | M | A

SUSCRIPCIÓN PERSONA NATURAL

Nombre _____ C.C. _____
Dirección _____ Tel.: _____
Ciudad _____ Depto. _____
Profesión _____ Especialidad _____
Entidad _____

SUSCRIPCIÓN INSTITUCIONAL

Entidad _____
Representante _____ Nit. _____
Dirección _____ Tel.: _____
Ciudad _____ Depto. _____

Forma de pago:

Efectivo Cheque Crédito
Consignación: Asociación Colombiana para el Avance de la Ciencia
 Colmena 010-4500246931
 Bco. Popular 160-203196
 Credencial Credibanco Diners
 Tarjeta N° _____
 Vence ____ / ____ / ____ N° cuotas ____
 N° Seguridad ____ / ____ / ____
 Tres últimos dígitos al respaldo de su tarjeta de crédito
 Acepto Renovación Automática: Sí No

 FIRMA
 C.C. _____

Envíe su comprobante de pago junto con este cupón al fax 315 0742, o por correo a la Asociación Colombiana para el Avance de la Ciencia. Carrera 50 # 27 - 70 Bloque C, Módulo 3 A.A. 92581 Santa Fe de Bogotá Tels. 315 0734 - 315 0742.

LLÁMENOS AL 315 0734 Y
ADQUIERA LA COLECCIÓN DE
INNOVACIÓN Y CIENCIA.

Publicación de la Asociación Colombiana para el Avance de la Ciencia.
Suscripción por 1 año (4 ejemplares),
a partir del Vol. — No. —

Suscripción anual \$19.000 Precio ejemplar \$ 4.800 Socio ACAC: Gratuita
Ejemplar atrasado Vol. I - VI \$ 2.000 Ejemplar atrasado Vol. VI \$ 3.900
Fecha de suscripción
D | M | A

Si deseo regalar una suscripción de la Revista Innovación y Ciencia a :

Nombre _____ C.C. _____
Dirección _____ Tel.: _____
Ciudad _____ Depto. _____
Profesión _____ Especialidad _____
Entidad _____

De:

Nombre _____
Ident. C.C. _____ T.I. _____
Dirección _____ Tel.: _____
Ciudad _____ Depto. _____

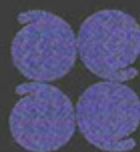
Forma de pago:

Efectivo Cheque Crédito
Consignación: Asociación Colombiana para el Avance de la Ciencia
 Colmena 010-4500246931
 Bco. Popular 160-203196
 Credencial Credibanco Diners
 Tarjeta N° _____
 Vence ____ / ____ / ____ N° cuotas ____
 N° Seguridad ____ / ____ / ____
 Tres últimos dígitos al respaldo de su tarjeta de crédito
 Acepto Renovación Automática: Sí No

 FIRMA
 C.C. _____

Envíe su comprobante de pago junto con este cupón al fax 315 0742, o por correo a la Asociación Colombiana para el Avance de la Ciencia. Carrera 50 # 27 - 70 Bloque C, Módulo 3 A.A. 92581 Santa Fe de Bogotá Tels. 315 0734 - 315 0742.

LLÁMENOS AL 315 0734 Y
ADQUIERA LA COLECCIÓN DE
INNOVACIÓN Y CIENCIA.



**ASOCIACION COLOMBIANA
PARA EL AVANCE DE LA CIENCIA
A.C.A.C.**

Misión

**Fomentar
una cultura
basada en el
conocimiento
para el
mejoramiento
de la calidad
de vida**

Actividades

Diseño de políticas científicas y tecnológicas

Programa Nacional de Actividades Científicas Juveniles:

Encuentro con el Futuro - Conferencias

Expociencia juvenil - Feria Nacional de la Creatividad

Clubes de ciencia y tecnología

Ferias de ciencia

Teatro de la ciencia

Correo de la ciencia

Campamentos y excursiones científicas

Encuentros de formación - Talleres y seminarios

Comunicación y publicaciones:

Revista Innovación y Ciencia

Programa de televisión - UNIVERSOS

Boletín Informativo

Centro de documentación

Eventos especiales:

Expociencia-Expotecnología

Convención Científica Nacional

Premio Nacional al Mérito Científico

Premio Nacional a la Innovación Tecnológica Empresarial

Cursos - seminarios - talleres

Programa Interciencia de Recursos Biológicos

Nuevos o Subutilizados - PIRB

Centro Interactivo de Ciencia y Tecnología - MALOKA

Sede: Cra. 50 N° 27-70
Ed. Camilo Torres, Bloque C
A.A. 92581 · Fax 2 21 69 50
Tels.: 221 73 48 - 221 67 69 - 221 33 13
e-mail: acac2@col1.telecom.com.co
Santa Fe de Bogotá - Colombia

Usted puede ser miembro de A.C.A.C.

Informes:

Servicio de atención al socio

Teléfono 221 99 53



FUNDACION FES
FUNDACION ANTONIO RESTREPO BARCO



Explorando el conocimiento y la formación social para el progreso

Libros y revistas con contenidos de alto nivel profesional en las áreas de:

- Educación
- Desarrollo social
- Medio ambiente
- Cultura
- Salud

**REVISTA
ALEGRIA DE
ENSEÑAR**

El material de consulta preferido por maestros e investigadores colombianos



El Largo y Sorprendente Viaje de las Pleyades



Manuales de Autoevaluación y Fortalecimiento de Instituciones de Protección



Evaluación de Proyectos Sociales



La Reforma Ambiental en Colombia

Solicite hoy mismo nuestro Catálogo de Publicaciones en las oficinas de FES en todo el país

Informes y ventas: CENTRO DE PUBLICACIONES

Calle 64 Nte. #5B-146, Telefax (92) 6652167, PBX. 6661700, FAX 6654300

Santiago de Cali, Valle