



Lección inaugural del Acto de apertura del curso 2010-2011 de la UPM

Existen únicamente dos formas de llegar a conocer una máquina: una es que el maestro que la hizo nos muestre su artificio; la otra es desmantelarla y examinar sus partes más diminutas por separado y como una unidad combinada.

Nicolaus Stenonis, 1669

“Ingeniería, arquitectura cerebral y la neurociencia del siglo XXI”

*Javier DeFelipe, Laboratorio de Circuitos Corticales (CTB),
Universidad Politécnica de Madrid, Campus de Montegancedo
e Instituto Cajal (CSIC), Madrid*

Uno de los objetivos fundamentales de la neurociencia es comprender los mecanismos biológicos responsables de la actividad mental humana. No cabe duda de que el cerebro es el órgano más interesante y enigmático del ser humano, ya que no sólo gobierna nuestro organismo, sino que también controla nuestra conducta y nos permite comunicarnos con otros seres vivos y con nuestro entorno. En particular, el estudio del diseño estructural de los circuitos cerebrales y cómo estos circuitos contribuyen a la organización funcional de la corteza cerebral constituye el gran reto de la ciencia en los próximos siglos, ya que representa el fundamento de nuestra *humanidad*; es decir, la actividad de la corteza cerebral está relacionada con las capacidades que distinguen al hombre de otros mamíferos. Gracias al desarrollo y evolución de la corteza cerebral somos capaces de realizar tareas tan sumamente complicadas y específicamente humanas como escribir un libro, componer una sinfonía o desarrollar tecnología. Ciertamente, la ciencia ha avanzado de un modo espectacular en las últimas décadas, permitiendo el estudio del cerebro desde todos los ángulos posibles —genético, molecular, morfológico y fisiológico—, si bien tan sólo hemos comenzando a desentrañar algunos de los misterios que encierra.

Aunque parezca sorprendente, todavía no tenemos respuesta a algunas de las principales preguntas de la neurociencia, por ejemplo: ¿Cuál es el substrato neuronal que hace que las personas sean humanas? ¿Cómo se altera el cerebro y por qué se produce la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer o la depresión? ¿Cómo integra el cerebro simultáneamente la información procesada en distintas áreas corticales para producir una percepción unificada, continua y coherente? Todas estas preguntas fundamentales y otras muchas carecen aún de respuesta, a pesar de los grandes avances científicos actuales. Por estos motivos surgió el proyecto Blue Brain, cuyo origen se remonta al año 2005, cuando L'École Polytechnique Fédérale de Lausanne (Suiza) y la compañía IBM anunciaron conjuntamente el ambicioso proyecto de crear un modelo funcional del cerebro mediante ingeniería inversa del cerebro de los mamíferos (utilizando el superordenador Blue Gene, de IBM), con el objetivo de conocer su funcionamiento y disfunciones por medio de simulaciones detalladas. A finales de 2006, el proyecto Blue Brain había creado un modelo de la unidad funcional básica del cerebro, la columna neocortical. Sin embargo, las metas propuestas por el proyecto, que se marca un plazo de 10 años, imponían su conversión en una iniciativa internacional ("The Blue Brain Project", Nat Rev Neurosci. 7, 153-160, 2006).

En este contexto surge en enero de 2009 el proyecto Cajal Blue Brain, donde se materializa la participación española en el proyecto, liderada por la Universidad Politécnica de Madrid (UPM) y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). En términos generales, el proyecto Blue Brain se fundamenta en la idea que sostienen algunos científicos de que para comprender el funcionamiento del cerebro es necesario obtener primero un mapa detallado de las conexiones entre sus distintas regiones (conectoma), así como de las conexiones sinápticas entre poblaciones de neuronas o neuronas individuales (sinaptoma). Esta reconstrucción a gran escala y a diferentes niveles de los circuitos neuronales, "conectoma y sinaptoma", pronto será posible gracias a los recientes avances tecnológicos para la adquisición y procesamiento de datos experimentales. Aunque la comunidad científica está dividida en lo relativo a la viabilidad y validez de la hipótesis de partida, es importante hacer notar que ya surgieron objeciones similares cuando se propuso por primera vez el proyecto Genoma Humano, que ahora es considerado sin reservas como un logro científico de gran magnitud. Uno de los puntos fuertes del proyecto Cajal Blue Brain es que todos los laboratorios y grupos de investigación que participan están coordinados, de tal forma que el esfuerzo conjunto está canalizado hacia la consecución de un objetivo concreto, mediante la utilización estricta de criterios metodológicos comunes. Así, los datos generados en un laboratorio pueden ser utilizados de forma efectiva por el resto de los grupos de investigación. En definitiva, el proyecto Cajal Blue Brain se estructura y funciona como un gran laboratorio multidisciplinar. Este proyecto está permitiendo avances significativos en el conocimiento de la arquitectura y funcionamiento normal del cerebro, que sin duda servirán para explorar soluciones a problemas de salud mental y a enfermedades neurológicas intratables actualmente, como la enfermedad de Alzheimer.

De hecho, puesto que la enfermedad de Alzheimer afecta principalmente a la corteza cerebral, creemos que la participación del equipo humano y tecnológico del proyecto Cajal

Blue Brain puede ser de gran valor para abordar su estudio globalmente. El impacto de esta enfermedad tiene muchas implicaciones, una de ellas, quizás no la más importante pero sí la más fácilmente cuantificable, es su coste económico en el sistema sanitario, y por consiguiente en la economía de un país, ya que el coste de la enfermedad no sólo depende de los costes sanitarios directos (hospitalización, medicación y tratamientos), sino también de los costes asistenciales directos (residencias, terapeutas y ayuda social) e indirectos (recursos familiares, económicos y humanos). De forma global, el impacto económico de la enfermedad de Alzheimer en España se estima en 15.000 millones de euros, casi el doble de los beneficios de algunas grandes empresas españolas, antes incluso de comenzar la crisis económica.

El curso de la enfermedad es muy variable, ya que las alteraciones neuropatológicas no son homogéneas entre los pacientes ni tampoco entre las distintas regiones de sus cerebros. Los síntomas clínicos y las lesiones neuropatológicas (placas seniles y ovillos neurofibrilares) se concentran principalmente en la corteza cerebral, pero debido a los escasos datos disponibles sobre los circuitos sinápticos del cerebro humano normal y del paciente con enfermedad de Alzheimer, el mecanismo (o mecanismos) básico del deterioro cognitivo sigue siendo desconocido. De hecho, la correlación entre el deterioro cognitivo y la presencia de placas y ovillos neurofibrilares parece ser escasa.

De este modo, la capacidad para abordar una investigación con el alcance suficiente para proponer soluciones para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer requiere la obligatoria vertebración de un proyecto ambicioso en sus planteamientos. Es necesario un abordaje interdisciplinar en el que la iniciativa pública y privada se alineen en la búsqueda de líneas de investigación y desarrollo novedosas e integradas que conduzcan a un conocimiento sobre los procesos de la propia enfermedad, su evolución, las terapias adecuadas y, en última instancia, su predicción precoz y su tratamiento preventivo.

Para articular una colaboración efectiva en el estudio de la enfermedad de Alzheimer, el proyecto Cajal Blue Brain se ha planteado una estrecha colaboración con el Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía, la Asociación AFALcontigo (Asociación Nacional de Alzheimer) y diversas instituciones, entre las que se incluyen el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM), el Centro de Tecnología Biomédica de la UPM, la Universidad Rey Juan Carlos, la Universidad Complutense de Madrid y la Universidad de Antioquia de Colombia. El principal objetivo es la creación de mapas microscópicos del cerebro completo de pacientes con enfermedad de Alzheimer que se integrarán con información detallada sobre los aspectos clínicos, genéticos, moleculares, funcionales y patológicos asociados a esta enfermedad. En definitiva, se pretende crear un vademécum digital del cerebro que permita analizar la enfermedad de forma global a partir de esta información multidisciplinar; para ello resulta necesario resolver nuevos retos tecnológicos y gestionar una serie de recursos singulares para poder conseguir:

1. El desarrollo de herramientas computacionales para la creación de un banco de datos que contenga información clínica (analítica, neurología, psiquiatría,

psicología), epidemiológica, de neuroimagen funcional (MRI, tractografía, EEG y MEG), morfológica (microscopía confocal y electrónica), todo ello a través de sistemas de información integrados.

2. El diseño de nuevos métodos y tecnologías para el desarrollo del software específico que permita gestionar, consultar y explorar de una forma interactiva e intuitiva este vademécum digital y la gran cantidad de información multimodal integrada.
3. La propuesta de nuevas técnicas de análisis computacional e integral de la información que permitan plantear nuevas hipótesis sobre la enfermedad de Alzheimer a partir de la información emergente del análisis de datos multivariantes, multidimensionales y multimodales integrados en este vademécum.

Aprovechando esta información sobre la enfermedad de Alzheimer obtenida y organizada en el vademécum digital, y gracias a las herramientas y a la tecnología desarrollada, el proyecto propone los medios necesarios para:

1. Diseñar y realizar estudios transversales sobre la enfermedad, usando información de diferentes fuentes.
2. Permitir plantear hipótesis sobre la evolución de la enfermedad y los aspectos más intrincados de su desarrollo.
3. Vincular a investigadores de esta enfermedad que trabajan con otros conjuntos de pacientes, muestras o métodos, que puedan complementar o aprovechar la información recopilada por el proyecto y las tecnologías de apoyo desarrolladas.
4. Simular y recrear por medio de diferentes técnicas modelos in-silico de la enfermedad y de posibles tratamientos.

Así pues, pretendemos que la estructura organizativa del proyecto Cajal Blue Brain sirva como modelo de investigación internacional, cumpliéndose así también nuestro objetivo de mostrar que el puente establecido entre la neurociencia y las tecnologías desarrolladas en la UPM es fundamental para incrementar la capacidad investigadora y avanzar de manera notable en el estudio de la arquitectura y funcionamiento normal y patológico del cerebro.