

**The European
Dana Alliance
for the Brain**

PROGRESO DE LA INVESTIGACIÓN DEL CEREBRO

Actualización 2008

Introducción por Eve Marder, PhD

Relaciones entre arte y cognición

Ensayo por Michael S. Gazzaniga, PhD

Nuevas aplicaciones de la estimulación profunda del cerebro

por Mahlon R. DeLong, MD, y Thomas Wichmann, MD



**The European
Dana Alliance
for the Brain**

PROGRESO DE LA INVESTIGACIÓN DEL CEREBRO

Introducción por Eve Marder, PhD

Relaciones entre arte y cognición

Ensayo por Michael S. Gazzaniga, PhD

Nuevas aplicaciones de la estimulación profunda del cerebro

por Mahlon R. DeLong, MD, y Thomas Wichmann, MD

Actualización 2008

THE EUROPEAN DANA ALLIANCE FOR THE BRAIN EXECUTIVE COMMITTEE

William Safire, *Chairman*

Edward F. Rover, *President*

Colin Blakemore, PhD, ScD, FRS, *Vice Chairman*

Pierre J. Magistretti, MD, PhD, *Vice Chairman*

Carlos Belmonte, MD, PhD

Anders Björklund, MD, PhD

Joël Bockaert, PhD

Albert Gjedde, MD, FRSC

Sten Grillner, MD, PhD

Malgorzata Kossut, MSc, PhD

Richard Morris, Dphil, FRSE, FRS

Dominique Poulain, MD, DSc

Wolf Singer, MD, PhD

Piergiorgio Strata, MD, PhD

Eva Syková, MD, PhD, DSc

Executive Committee

Barbara E. Gill, *Executive Director*

La EDAB (European Dana Alliance for the Brain) está formada por aproximadamente 183 de los neurocientíficos más destacados de 27 países, entre los que se cuentan 5 premios Nobel, reconocidos por su labor de divulgación sobre la importancia de la investigación sobre el cerebro al público en general. Fundada en 1997, esta organización actúa como enlace entre el laboratorio, la investigación y el público en general.

Para obtener más información:

The European Dana Alliance for the Brain

Dr Béatrice Roth, PhD

Centre de Neurosciences Psychiatriques

Site de Cery

1008 Prilly / Lausanne

e-mail: Contact.Edab@hospvd.ch

Portada: Keystone

PROGRESO DE LA INVESTIGACIÓN DEL CEREBRO

Actualización 2008

Relaciones entre arte y cognición

- 5 Introducción
 por Eve Marder, PhD
 Presidenta, Society for Neuroscience
- 11 Relaciones entre arte y cognición
 por Michael S. Gazzaniga, PhD
- 17 Nuevas aplicaciones de la estimulación profunda del cerebro
 por Mahlon R. DeLong, MD, y Thomas Wichmann, MD

Progreso de la investigación del cerebro en 2007

- 25 Trastornos de la infancia
- 33 Trastornos del movimiento
- 41 Lesiones del sistema nervioso
- 49 Neuroética
- 57 Trastornos neuroinmunitarios
- 65 Dolor
- 71 Trastornos psiquiátricos, adictivos y de comportamiento
- 81 Trastornos sensoriales y funcionales
- 89 Células madre y neurogénesis
- 97 Trastornos del pensamiento y la memoria
- 107 Referencias
- 117 **Imagínese un mundo...**

Introducción

por **Eve Marder, PhD**

Presidenta, Society for Neuroscience



Voy a presentar las perspectivas de una científica, sin penas ni zozobras, que lee un Informe de Progresos sobre unos recientes hallazgos, importantes para nosotros y nuestras familias tanto en nuestra vida presente como futura.

Como científica, he tenido el privilegio de trabajar en el más básico de los problemas de la neurociencia, la regulación de la homeostasis (mantener estable el funcionamiento neuronal en el transcurso de la vida), y descubrir que científicos interesados en enfermedades tales como la epilepsia, lo consideran importante para sus estudios^{1, 2}. Al mismo tiempo, como hija, miré con asombro cómo mi padre se recuperó de una lesión traumática del cerebro, después de un accidente de tráfico. Hoy en día sigo asombrada en la forma como ese cerebro, viejo de 76 años, se reconstruyó. A tal punto que, casi siete años más tarde, nadie, que conoce a mi padre por primera vez, pensaría que tuvo ese accidente.

Eso dicho, su recobro es más un testimonio de la extraordinaria capacidad del cerebro humano de regenerarse después de una lesión, y de la habilidad de un cirujano, que a nuestra comprensión de cómo y porqué su recuperación fue tan completa. No hay nada más desconcertante para un neurocientífico que ver a un miembro cercano de su familia, o a un amigo, enfrentado a una lesión o a una enfermedad del cerebro; ya que sabe lo poco que conocemos hoy en día. Por eso le doy la bienvenida a todos los avances descritos en este volumen.

Como científica, trabajo en una universidad de humanidades. Doy un curso llamado «Principios de neurociencia», en el cual describo toda la neurociencia básica y sus aplicaciones para resolver problemas clínicos y humanos. Como educadora, encuentro extremadamente satisfactorio los innumerables casos en los que misterios resueltos por científicos que

estudiaban procesos básicos, permitieron comprender enfermedades clínicas. También, en esta compilación de ensayos, encuentro satisfactorio los numerosos casos en los cuales el trabajo realizado durante muchos años por los investigadores básicos ha permitido importantes avances que conducirán seguramente a una mejoría de la condición humana.

Uno de los grandes misterios de nuestras vidas es el porqué, y cómo, personas, criándose en distintas familias, se vuelven pintores, músicos, o bailarines. Todos nos hemos dado cuenta de cómo la aptitud, y la práctica de las artes, «es asunto familiar.» ¿Es debido a la genética, a un contacto y a un entrenamiento desde temprana edad, o a ambos? Hay leyendas urbanas que dicen que los matemáticos y los físicos son buenos músicos. ¿Existe realmente una conexión en las regiones corticales que permite que los individuos piensen abstractamente y hagan música al mismo tiempo? ¿Educar a nuestros niños en las artes puede mejorar otras formas de desarrollo cognitivo? Éstas son las clases de preguntas que el Dana Arts and Cognition Consortium han comenzado a resolver.

Los trastornos de la infancia, tales como el autismo, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, y el retraso mental, están entre las más desgarradoras enfermedades neurológicas. Igual de devastadoras, pero esta vez en adultos, están las enfermedades neurodegenerativas tales como la corea de Huntington, la enfermedad de Parkinson, y la enfermedad de Alzheimer. Recientes investigaciones demuestran la importancia de la genética para comprender las causas de algunos de estos trastornos. De hecho, estamos hoy en día cosechando los frutos de décadas de trabajo sobre los mecanismos genéticos básicos, ya que finalmente poseemos las herramientas para estudiar el papel de las interacciones de múltiples genes en las enfermedades humanas complejas. Lo mismo podemos decir de los recientes trabajos sobre los tumores de cerebro: tenemos mucha esperanza de poder desarrollar nuevos tratamientos para los gliomas y para otros tumores del cerebro, esto a partir de los estudios sobre la transducción celular de señales que controlan el crecimiento y la proliferación de toda clase de cánceres.

Fue una rápida intervención quirúrgica lo que salvó el cerebro de mi padre, y los recientes progresos, resaltados en este volumen, demuestran que una rápida intervención es crucial para la protección del cerebro después de un infarto, o de un ataque isquémico sin aparentes consecuencias neurológicas. Intervenir rápidamente después de un ataque isquémico

transitorio permite disminuir el riesgo de otro infarto, esta vez más serio, en las semanas que siguen el primer ataque.

En muchos trastornos humanos es particularmente difícil llevar a la práctica clínica las intuiciones y los resultados obtenidos con los modelos animales. Es necesario realizar excelentes y bien-controlados ensayos clínicos, lo cual a menudo no es el caso. En base a esto, la International Campaign for Cures of Spinal Cord Paralysis ha desarrollado nuevos criterios para la participación y el consentimiento de los pacientes en los ensayos clínicos sobre tratamientos para las lesiones de la médula espinal. Igual de importantes son los criterios para los ensayos clínicos que buscan evaluar tratamientos para los trastornos neurológicos o psiquiátricos.

El año pasado, hubo un considerable aumento de interés por una serie de temáticas, todas reunidas en el joven campo de la neuroética, al cual el *American Journal of Bioethics* le dedica tres ediciones cada año. En el 2007, la atención se centró sobre todo en cuatro aspectos: la comercialización de los detectores de mentiras, la estimulación profunda del cerebro para el tratamiento de la depresión, los estudios genéticos de la adicción, y la neuroimagen. Aquí se pueden ver las inesperadas y espinosas consecuencias del desarrollo de nuevas tecnologías para el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos del cerebro. Esto ocurre al mismo tiempo que algunos notables avances en la biología de las células madre; y que podría liberarnos de muchas de las controversias que existen sobre el uso de las células madre provenientes de embriones humanos.

Mientras tanto, las interacciones entre el sistema inmune y el sistema nervioso son cada vez más tangibles. Esto es evidente en la esclerosis múltiple, un trastorno en el cual ciertos factores genéticos y medioambientales incitan un ataque por parte del sistema inmune contra la capa de mielina que rodea la mayoría de las células nerviosas. Estudios recientes han mostrado que existe una relación entre varios genes del sistema inmune y el riesgo de desarrollar la esclerosis múltiple. Fascinantes resultados encontraron recientemente una importante relación entre la vitamina D, la exposición al sol (que produce la vitamina D), el sistema inmune, y la esclerosis múltiple. El sistema inmune es también importante para comprender algunos de los síndromes de dolor crónico.

Los mecanismos que causan los síndromes de dolor crónico son misteriosos, y entre ellos se pueden incluir las inadaptadas respuestas a las lesiones

que duran más tiempo de lo normal. Dado que el dolor crónico es muy incapacitante y a menudo difícil de tratar eficazmente, es necesario hacer progresos para comprender la organización y el funcionamiento de los circuitos del dolor. Nuevos tipos de tratamientos serían particularmente bienvenidos. Éste es el caso en la búsqueda de alternativas al prolongado uso de las drogas opiáceas fuertemente adictivas. Entre los nuevos y más prometedores tratamientos, aún en estudio, está la neuroestimulación con electrodos implantados cerca de la médula espinal, o en la periferia. Estos métodos buscan por medio de estimulación directa bloquear las señales de dolor antes de que lleguen al cerebro. Por otro lado, nuevos y fascinantes estudios amplían nuestro entendimiento sobre cómo el cerebro produce fiebre en respuesta a una infección³. Aportan elementos a nuestra comprensión de los mecanismos básicos de las señales celulares y a nuestra capacidad de manipularlos genéticamente en los modelos animales.

Desgraciadamente, los principales trastornos psiquiátricos tales como la esquizofrenia, la depresión, y la adicción siguen manifestándose en muchos individuos cuando estos son adolescentes o jóvenes adultos, es decir en el momento en el que están listos para entrar y contribuir, creativamente e independientemente, en la sociedad. La investigación en el 2007 está llevando a un cambio de paradigma de nuestra concepción de estos trastornos.

Durante mucho tiempo, los científicos se han concentrado en buscar una sola causa bioquímica o molecular. Ahora comprendemos que los trastornos del pensamiento y afectivos podrían ser la consecuencia de una conectividad defectuosa de los circuitos del cerebro, aún cuando las neuronas funcionan correctamente. Las nuevas técnicas de neuroimagen y los adelantos en las manipulaciones genéticas, están agilizando la búsqueda de los genes que juegan un papel en la elaboración, y en el mantenimiento, de los circuitos que nos permiten adaptarnos a la variedad de condiciones medio-ambientales. Además, este cambio de paradigma podría aportar nuevas formas de tratamientos para estos trastornos. Esto nos ayudaría a entender los tipos de trastornos cognitivos que resultan de la pérdida de componentes específicos en los circuitos cuando las neuronas mueren en enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer.

Una de las mayores dificultades para tratar los trastornos psiquiátricos es la importante heterogeneidad de la población, y una de las esperanzas

más grandes para el futuro es que el tipo de droga, o de tratamiento, seleccionado, sea el más eficaz para el individuo, esto basándose en su perfil genético.

Numerosos científicos jóvenes han aportado fascinación al campo de las neurociencias con preguntas realmente «grandes» tales como, la naturaleza de la conciencia, la estructura del pensamiento humano, y la relación entre estructuras específicas del cerebro y nuestra capacidad de utilizar el lenguaje, de apreciar música, y de relacionarnos con otros. Los trabajos realizados en el 2007 nos han acercado un poco más a comprender cómo el cerebro, compuesto de circuitos neuronales, funciona durante complejos actos cognitivos.

A pesar de los extraordinarios avances en el funcionamiento del cerebro en los campos de la salud y de la enfermedad, cada nuevo descubrimiento nos revela un poco más cuanto nos falta por comprender. Por ejemplo, todos sentimos fatiga mental, pero no conocemos cuáles son sus correlatos biológicos. Todos sabemos que el cerebro de cada uno es diferente, que cada uno de nosotros ha almacenado diferentes memorias, y que las utiliza en forma única para interactuar con los demás y con el mundo. Al mismo tiempo, creemos que las reglas esenciales que rigen el funcionamiento de nuestros cerebros son las mismas, no sólo en la mayoría de la población humana, pero también en el reino animal. Comprender nuestras cualidades humanas individuales en el contexto de nuestros sistemas bioquímicos, moleculares y genéticos es el principal desafío para el futuro.

Relaciones entre arte y cognición

por Michael S. Gazzaniga, PhD



En el 2004, el Dana Arts and Cognition Consortium reunió a neurocientíficos cognitivos de siete universidades a través de todo el territorio de los Estados Unidos, para abordar la cuestión de porqué la práctica de las artes está asociada a un alto rendimiento académico. ¿Es simplemente porque estas inteligentes personas tienen aptitudes para «hacer» arte —estudiar y practicar la música, la danza, el teatro—, o es porque la práctica de las artes

causa ciertos cambios en el cerebro que incrementan importantes aspectos de la cognición?

El consorcio puede ahora divulgar algunos resultados que permiten una mejor comprensión de cómo definir y evaluar las posibles relaciones causales que existen entre la práctica de las artes y la capacidad del cerebro de aprender en otros campos cognitivos.

Esta investigación incluye nuevos datos sobre los efectos de la práctica de las artes, que podrían estimular la investigación futura. Las conclusiones preliminares que hemos obtenido pronto nos llevarán a presentar premisas dignas de confianza sobre el impacto del estudio de las artes en el cerebro; esto será provechoso para los padres, los estudiantes, los educadores, los neurocientíficos, y para la toma de decisiones ya sea a nivel personal, institucional o político.

La información detallada de cada uno de los científicos que participó a este programa de investigación está en el apéndice, que puede ser descargado de www.dana.org. Aquí presento un resumen de lo que el grupo aprendió:

1. El interés por practicar un arte induce un elevado estado de «motivación». Esto a su vez produce la «atención sostenida», requerida para un

mejor desempeño. La práctica de la atención mejora otros aspectos de la cognición.

2. Los estudios genéticos han comenzado a localizar genes que podrían explicar las diferencias individuales del interés por las artes.
3. Existen relaciones específicas entre una intensa práctica musical y la capacidad de manipular la información en la memoria de trabajo y en la memoria a largo plazo; estas relaciones van más allá del campo de la práctica musical.
4. En niños, parecen haber relaciones específicas entre la práctica de la música y las capacidades de representación geométrica, aunque no las hay con las formas de representación numérica.
5. Existen correlaciones entre la práctica de la música y la adquisición de la lectura, y el aprendizaje secuencial. Uno de los principales predictores de la alfabetización temprana, el conocimiento fonológico, está relacionado tanto con la práctica musical que con el desarrollo de un circuito específico en el cerebro.
6. La práctica de la actuación mejora las capacidades de la memoria estimulando la habilidad para manipular información semántica.
7. El interés de los adultos por la estética está relacionado con un carácter abierto, que a su vez está influenciado por genes relacionados con la dopamina.
8. El aprendizaje de la danza por medio de la observación está fuertemente relacionado con el aprendizaje por práctica física, tanto a nivel del logro como de los substratos neuronales que permiten la ejecución de acciones complejas. El aprendizaje eficaz por observación puede ser transferido a otras habilidades cognitivas.

Los puntos arriba mencionados nos hacen progresar en nuestro conocimiento sobre la relación entre artes y cognición. Estos avances constituyen el primer paso hacia la respuesta neurocientífica de la pregunta sobre si la práctica de las artes modifica el cerebro y como esos cambios realzan las capacidades cognitivas en general. Este tema tiene un interés tan amplio que, al igual que en la investigación de algunas enfermedades orgánicas,

las especulaciones fantasiosas no faltarán. Pero, usualmente, las respuestas insoportables siempre ganan fuerza y terminan regresando como un bumerang.

Uno de los principales problemas de las correlaciones, que es la poca fiabilidad, e incluso la falsedad de algunos estudios de correlación, condujeron a la creación del consorcio. La «correlación» acompaña, establece paralelos, complementa, o dialoga, y es interesante de observar, pero solamente una comprensión de los mecanismos permite actuar y transformar.

Aunque los científicos deben constantemente advertir de la necesidad de distinguir entre correlación y causalidad, es importante darse cuenta que la neurociencia a menudo comienza con correlaciones –generalmente por el descubrimiento que cierta actividad del cerebro aparece conjuntamente con cierto tipo de comportamiento. Pero para poder decidir qué investigación será la más productiva, es importante saber si estas correlaciones son débiles o fuertes. Muchos de los estudios citados aquí realzan correlaciones que ya han sido observadas, aportando así las bases para desenterrar verdaderas explicaciones causales a través de una comprensión biológica de los mecanismos del cerebro implicados en estas relaciones.

Por otra parte, tal y como las correlaciones pueden ser fuertes o débiles, la causalidad también puede ser fuerte o débil. Teóricamente, podríamos afirmar una clara causalidad, semejante a «fumar causa cáncer,» por medio de prospectivos y aleatorios estudios que muestran que los niños que practican las artes son mejores en ciertas evaluaciones cognitivas. Aún así, un resultado tan neto tendría una débil causalidad, porque no habríamos encontrado ningún mecanismo de aprendizaje en el cerebro para mejorar nuestro «conocimiento,» y así optimizar la exposición a las artes. Tampoco habríamos encontrado cuáles mecanismos en el cerebro son responsables de ese aprendizaje, o cualquier cosa sobre las etapas del desarrollo durante las cuales el cerebro es particularmente sensible a desarrollarse ante ese tipo específico de experiencia.

Un extenso y valioso campo de investigación se sitúa en medio de fuertes correlaciones y explicaciones causales basadas en evidencia robusta. Aplicando a preguntas de índole teórica los métodos de la neurociencia cognitiva, se puede para ir más allá de las correlaciones medidas. Diseñando experimentos adecuados se puede demostrar cómo los cambios en el cerebro, que resultan de una práctica de las artes, enriquecen la vida de

una persona, y cómo esta experiencia afecta el aprendizaje académico. Estos estudios en posición intermedia podrían mejorar significativamente nuestro conocimiento aunque no estén localizados a un nivel de explicaciones celulares o moleculares.

El trabajo del consorcio sobre la danza es un buen ejemplo. Nuestra investigación indica que la práctica de la danza permite que los estudiantes se vuelvan muy buenos observadores. Encontramos que aprender a bailar observando puede ser muy eficaz; esto se asienta a un nivel neuronal por una fuerte superposición de las áreas del cerebro implicadas tanto en la observación de las acciones como en la realización de los movimientos. Utilizar simultáneamente estos substratos neuronales es crítico para la organización de acciones complejas en forma secuencial. En el futuro, vamos a evaluar si esta habilidad de observar puede ser transferida a otros campos académicos.

Determinar mecanismos causales en los complejos circuitos del cerebro es algo difícil de hacer. Los estudios sobre artes y cognición realizados por el consorcio de Dana en los últimos tres años establecieron la base para entender los mecanismos implicados en la acción; creemos que son suficientemente válidos para que futuros estudios se elaboren a partir de ellos.

Una dimensión llena de vitalidad se está abriendo en neurociencia. Descubrir cómo la práctica y el aprecio de las artes mejora las capacidades cognitivas nos permitirá dar un largo paso hacia adelante en nuestra comprensión de cómo aprender mejor y cómo vivir de forma más placentera y productiva. Tenemos varias sugerencias para profundizar la investigación presentada aquí:

1. Los trabajos anteriores lograron establecer que diferentes redes nerviosas están implicadas en las diversas formas de artes tales como la música, las artes visuales, el teatro, y la danza. Los estudios futuros deberán examinar el grado en que estas redes están separadas, y el grado en que se superponen.
2. También necesitamos evidencia de cómo la fuerte motivación por practicar una forma de arte agiliza los cambios en los circuitos neuronales, y necesitamos saber qué tanto estos cambios pueden influenciar otras formas de cognición.

3. Es necesario explorar con modernas técnicas de neuroimagen la relación entre la práctica de la música y las artes visuales, y aspectos específicos de las matemáticas tales como la geometría.
4. Es necesario investigar con técnicas comportamentales y de neuroimagen, la relación entre la motivación intrínseca por un arte en especial (ej. la música y las artes visuales) y la atención sostenida que requiere este arte, y así demostrar que los cambios en circuitos neuronales específicos son más importantes en presencia de una elevada motivación.
5. Hay que seguir buscando indicadores genéticos individuales del interés y de la influencia por la práctica de las artes, esto combinando una investigación basada en cuestionarios, en el estudio de genes ya identificados, y en una exploración completa del genoma.

La investigación futura también deberá considerar estas preguntas:

1. ¿Qué tan importante es la relación entre la práctica de la música, la lectura, y un causativo aprendizaje secuencial? ¿Si es causativo, cuál es la conectividad entre las áreas cerebrales implicadas?
2. ¿Es causativa la relación entre la práctica de la música y del teatro, y la memoria? ¿Si es así podemos utilizar las técnicas de neuroimagen para determinar cuál es el mecanismo?
3. ¿Cuál es el papel que juega la minuciosa observación e imitación en las artes de representación teatral? ¿Podemos preparar nuestro sistema motor para que ejecute los complejos movimientos de la danza simplemente observándolos, o imaginándolos? ¿La disciplina y la capacidad cognitiva requerida para realizar esto pueden ser transferidas?

Uno de los logros del Consorcio ha sido el de reunir algunos de los líderes en el campo de las neurociencias cognitivas para analizar las observaciones correlativas entre arte y cognición, y para evaluar si estas relaciones son causales. Los nuevos descubrimientos y los progresos conceptuales desarrollados por el Consorcio han permitido clarificar lo que falta por hacer. Las sugerencias específicas presentadas anteriormente crecieron del esfuerzo de este proyecto –probablemente otras son también posibles. Estas sugerencias representan el desarrollo de un campo recientemente accesible a la investigación. Resultados novedosos y nuevas ideas son

presentados en este informe sobre la forma de cómo continuar investigando esta temática.

A mi juicio, este proyecto ha identificado genes que podrían estar implicados en la predisposición a las artes, y también ha demostrado: que las mejorías cognitivas pueden ser causadas por mejorías de capacidades mentales específicas tales como el razonamiento geométrico; que se han identificado circuitos neuronales específicos en el cerebro que se modifican durante la práctica de las artes; que a veces no hay un cambio estructural en el cerebro sino una modificación de una estrategia cognitiva para resolver un problema; y que una práctica de la música desde temprana edad puede mejorar la cognición a través de un mecanismo nervioso aún desconocido. Todos esos resultados son a la vez extraordinarios y desafiantes.

Nuevas aplicaciones de la estimulación profunda del cerebro

por Mahlon R. DeLong, MD, y Thomas Wichmann, MD



Introducción

En el siglo pasado, en gran parte debido a la ausencia de tratamientos eficaces, los neurocirujanos, deseosos de ayudar a los desesperados pacientes afectados por la Enfermedad de Parkinson (EP), por temblores, y por otros trastornos del movimiento, estudiaron los efectos de lesionar ciertas estructuras del cerebro. Esta práctica tuvo su apogeo en los años 50 y 60, casi al mismo tiempo que el de la cirugía utilizada para aliviar los trastornos psiquiátricos y del comportamiento anormal. Después de la aparición de la levopoda para el tratamiento del Parkinson en los años 60, y en respuesta a una fuerte oposición del público contra los excesos de la psicocirugía, las intervenciones de neurocirugía declinaron fuertemente durante las décadas que siguieron.

A partir de este contexto, es sorprendente que en la última década haya habido un renacimiento de los tratamientos de neurocirugía, tanto para los trastornos neurológicos como psiquiátricos. El factor fundamental para ese resurgimiento fue el notable progreso que hizo la investigación científica básica sobre la organización del sistema motor, y sobre la neurobiología de trastornos tales como el de la enfermedad de Parkinson. La investigación, realizada en modelos animales de primates, demostró que los trastornos del movimiento, tales como el Parkinson, son causados

por una actividad anormal en ciertos circuitos del cerebro, y que la modulación de la actividad de estos circuitos por medio de precisas intervenciones quirúrgicas en varios puntos nodales puede aliviar eficazmente los síntomas de la enfermedad¹.

El ímpetu por el resurgimiento de las prácticas neuroquirúrgicas proviene de varios factores: las medicaciones disponibles no son eficaces para mejorar los síntomas del paciente en las etapas tardías de muchos trastornos neuropsiquiátricos crónicos, o tienen efectos secundarios inaceptables; el aumento de la concientización del público sobre la carga que representan estos trastornos para los pacientes y para las personas que los cuidan; y, sobre todo, con respecto a las enfermedades psiquiátricas, los procedimientos de consentimiento informado y otras protecciones de los derechos de los pacientes son ahora utilizados sistemáticamente.

Hoy en día, la mayoría de las zonas afectadas por la neurocirugía funcional son un grupo de estructuras del cerebro llamadas ganglios basales. Estas estructuras subcorticales son consideradas como componentes de una familia de circuitos anatómicos bien delimitados que conectan con la corteza cerebral y al tálamo. Estos circuitos están implicados en varios aspectos del comportamiento motor («circuito motor»), en la función cognitiva/comportamiento («circuito asociativo»), y en las emociones y la motivación («circuito límbico»).

Hablando de forma general, los trastornos del movimiento, tales como el Parkinson, son el resultado de una actividad neuronal anormal en el circuito motor; mientras que las anomalías en los circuitos límbico o asociativo, pueden causar algunos de los síntomas y de los signos de las enfermedades neuropsiquiátricas. Por lo tanto, las cirugías en pacientes con trastorno del movimiento tocan generalmente el circuito motor, mientras que las enfermedades neuropsiquiátricas se tratan con intervenciones que afectan el circuito límbico o asociativo.

En la nueva generación de estrategias quirúrgicas, hay que destacar la estimulación profunda del cerebro (EPC) por su capacidad de alterar la actividad eléctrica de ciertos circuitos. A finales de los años 70, los primeros ensayos con EPC fueron para tratar el temblor en los trastornos del movimiento. Se encontró más tarde que también era altamente eficaz para la enfermedad de Parkinson y para otros trastornos del movimiento, esto a medida que se identificaban zonas determinadas (dianas) más apropiadas.

Contrariamente a los efectos irreversibles de los tratamientos por lesión, con la EPC el cerebro no es alterado permanentemente; su actividad es modificada de forma reversible por la inyección local de una corriente eléctrica modulable.

Durante la cirugía de la EPC, electrodos de estímulo con cuatro contactos son implantados en regiones específicas del cerebro, y un generador programable de pulsos es implantado debajo de la piel a nivel de la clavícula, al igual que para los marcapasos cardíacos. El generador de pulso puede ser programado para producir una estimulación con una frecuencia, una amplitud, y una duración óptimas según la diana en el cerebro. La reversibilidad y la ajustabilidad de la estimulación son las mayores ventajas de la EPC. Al igual que su impacto localizado sólo en las regiones relevantes, lo que reduce los efectos secundarios observados con las drogas farmacéuticas que, contrariamente, actúan extensamente por todo el cerebro.

La estimulación profunda del cerebro ofrece notables ventajas a los pacientes con trastornos del movimiento y con otras enfermedades, pero aún no es claro porqué funciona. Al comienzo los científicos creyeron que simplemente imitaba los efectos de una lesión, pero estudios más recientes sobre la actividad del cerebro en animales y en pacientes, sugieren que la EPC altera los patrones de actividad eléctrica en las extensas redes del cerebro conectadas con la región estimulada; activando los axones que salen o que entran en esa región.

Trastornos del movimiento

La estimulación profunda del cerebro es utilizada principalmente en pacientes en una fase avanzada de la enfermedad de Parkinson, un trastorno progresivo caracterizado por una lentitud en los movimientos, temblores, y rigidez muscular. Los síntomas son causados por una disminución del neurotransmisor dopamina en los ganglios basales, lo que altera fuertemente la actividad neuronal en el circuito motor.

Mientras que las primeras fases del Parkinson pueden ser tratadas con terapias tradicionales, la aparición de movimientos involuntarios llamados diskinesias, causados por los medicamentos, y la rápida habituación a la medicación, limita la eficacia de los tratamientos en las fases más tardías de la enfermedad. La EPC de las regiones motrices de dos de los ganglios de la base, el núcleo subtalámico y el segmento interno del globo pálido, mejora muchos de los problemas motores del Parkinson, evitando al

mismo tiempo los efectos secundarios de las drogas^{2, 3}. Las complicaciones debidas a la cirugía son poco frecuentes, ocurren sólo en 1 a 2% de los pacientes, y en cambio las ventajas a largo plazo son sustanciales.

Además del núcleo subtalámico y del globo pálido, actualmente se están explorando varias dianas alternativas para la EPC, por ejemplo el núcleo pedunculopontino, que parece prometedor para los casos severos de la enfermedad de Parkinson, resistentes a los tratamientos y con problemas de balanceo y de equilibrio. La EPC también se está utilizando con éxito en pacientes con otros trastornos del movimiento diferentes del temblor y del Parkinson. Por ejemplo, la estimulación está ahora siendo evaluada en diversas formas de distonía, un trastorno del movimiento muy variable caracterizado por torsiones involuntarias del cuerpo generalizadas, o locales, que provocan posturas anormales. Esto aporta esperanza a los pacientes que responden mal a los tratamientos existentes⁴.

Los trastornos neuropsiquiátricos

Debido al éxito de la estimulación profunda del cerebro en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y de otros trastornos del movimiento, y al descubrimiento de que varias enfermedades neuropsiquiátricas pueden ser causadas por patrones anormales de la actividad eléctrica en las redes neuronales, los neurocirujanos están comenzando a explorar, cautelosamente, el uso de la EPC para estas enfermedades. Actualmente, estos procedimientos son estrictamente experimentales.

Un campo prometedor es el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), una enfermedad caracterizada por la presencia de pensamientos intrusos y de comportamientos compulsivos. Los tratamientos neuroquirúrgicos a base de lesiones para el TOC han sido tradicionalmente dirigidos contra dianas empíricas, tales como el brazo anterior de la cápsula interna. Se ha reportado recientemente que la EPC de esa misma región⁵, o del cercano estriado ventral, también puede ser beneficiosa.

El síndrome de Tourette, frecuentemente asociado al TOC, y caracterizado por involuntarios, rápidos y estereotipados, movimientos y vocalizaciones (tics motor y vocal), los trastornos por déficit de atención con hiperactividad, la depresión, y las dificultades psicosociales también pueden ser tratados con la EPC⁶. Ya que los síntomas de estos trastornos se atenúan a menudo después de la adolescencia, el tratamiento es reservado a los casos más severos que no muestran mejorías. En base a los estudios

empíricos sobre lesiones, y teniendo en consideración la anatomía del circuito límbico, se ha evaluado la EPC en estos pacientes, en varias dianas quirúrgicas, incluyendo el núcleo talámico intralaminar mediano, o las porciones motrices y límbicas del globo pálido. Los estudios preliminares han demostrado mejorías sintomáticas en algunos casos.

Actualmente varios estudios evalúan el potencial terapéutico de la EPC en pacientes con depresión mayor que son insensibles a las terapias convencionales. Según estudios en neuroimagen, el área de la corteza subgenual del cíngulo, también llamada área 25, podría ser una estructura clave en la depresión. Un estudio reciente mostró que la EPC en esta área aporta significativas mejorías a nivel clínico en pacientes con depresión⁷. Después de una prolongada estimulación (por seis meses) se observó una significativa y duradera mejoría en dos tercios de los pacientes, todos habían mostrado ser resistentes a los tratamientos convencionales. Ahora es necesario realizar estudios complementarios, amplios y bien-controlados ensayos clínicos para confirmar estos resultados, y reunir datos sobre otras dianas, tales como el estriado ventral.

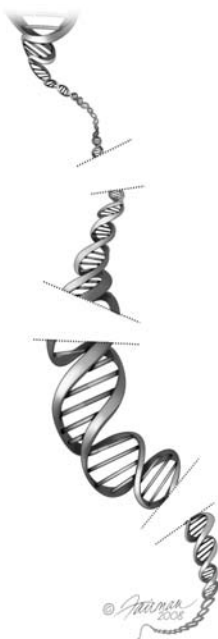
Conclusiones

La estimulación profunda del cerebro se ha convertido en el procedimiento neuroquirúrgico de elección para los pacientes con incapacitantes trastornos del movimiento; actualmente está siendo evaluada en los pacientes con una variedad de graves trastornos neuropsiquiátricos. Aunque las bases neurobiológicas de trastornos tales como el TOC, el síndrome de Tourette, y la depresión no se conocen tan bien como las de los trastornos del movimiento, todas estas enfermedades tienen en común una disfunción de los circuitos del cerebro, y la EPC ha demostrado ser eficaz en los pacientes resistentes a los tratamientos existentes.

*Progreso de
la investigación
del cerebro
en 2007*

Trastornos de la infancia

La genética del autismo	26
El trastorno por déficit de atención con hiperactividad	27
Progresos en el síndrome de Rett	29
Una enzima importante en el X frágil	31



En el 2007, los científicos identificaron algunas de las bases genéticas del trastorno del espectro autista y del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) –dos de los más frecuentes trastornos que aparecen durante el desarrollo. También, los investigadores comenzaron a batir las fundaciones que permitirán, probablemente, desarrollar una cura para el síndrome de Rett, el más incapacitante, a nivel físico, de los trastornos del espectro autista, y que es diagnosticado sobre todo en las niñas ya que los niños varones no sobreviven más de dos años; y para el síndrome del X frágil, que es la forma hereditaria más común de retraso mental, y que ocurre sobre todo en niños varones.

La genética del autismo

Aunque los estudios en gemelos han demostrado que los trastornos del espectro autista son altamente hereditarios, los investigadores no han logrado hasta ahora identificar los genes implicados. Por otra parte, la mayoría de las personas con autismo no tienen ningún antecedente familiar de la enfermedad, lo que sugiere que los factores de riesgo hereditarios son muy complejos. En el 2007, un equipo de científicos, dirigidos por Jonathan Sebat en el Cold Spring Harbor Laboratory, aportó nuevos descubrimientos sobre la genética de este trastorno.

En un artículo publicado en la revista *Science* en abril, Sebat y sus colegas mostraron que mutaciones genéticas, llamadas variaciones en el número de copias, y ausentes en los padres, aumentan el riesgo para el autismo, mucho más de lo que se creía inicialmente¹. Estas mutaciones típicamente provocan supresiones de minúsculos segmentos de los genes.

El equipo de Sebat buscó variaciones en el número de copias en 264 familias, incluyendo a 118 familias «simplex», es decir con un solo niño con autismo, 47 familias «múltiplex», es decir con varios niños afectados, y 99 familias control sin ningún caso de autismo.

Los investigadores encontraron que, entre los niños con trastornos del espectro autista, pero sin hermanos afectados por la enfermedad, 10% tenían supresiones de segmentos de genes. En comparación, 2,6% de los niños con trastornos del espectro autista en las familias múltiplex y 1% en las familias control, presentaban estas anomalías genéticas. Las supresiones aparecían en diversos sitios del genoma. Estos datos concuerdan con la hipótesis que hay muchos genes implicados en el autismo, y podrían

en parte explicar porqué los resultados de estudios genéticos anteriores parecen incoherentes.

El hecho de que muchos genes puedan estar implicados en un trastorno sugiere algo fundamental: quizás las características del autismo (deterioro de la interacción social, dificultad para comunicar, e intereses y comportamientos restringidos) son «comunes», no a causa de genes en común, sino a causa de un proceso biológico en común que involucra una gran diversidad de genes.

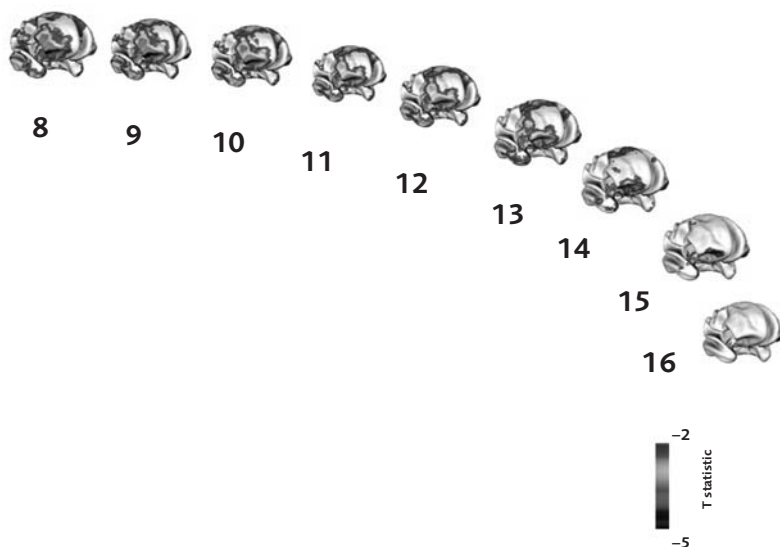
Estos resultados también tienen implicaciones para la clínica. Explorando las mutaciones espontáneas en los niños con trastornos del espectro autista, los médicos pueden informar a los padres sobre el riesgo que hay de tener un segundo niño con un trastorno del espectro autista –se piensa que es menor si la mutación espontánea está presente.

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad es caracterizado por varios rasgos: es muy común (afecta de 3 a 7% de los niños), es altamente hereditario, y tiende a disminuir a medida que los niños crecen.

En un estudio publicado en Agosto en la revista *Archives of General Psychiatry*, Philip Shaw y sus colegas en el National Institute of Mental Health, investigaron los efectos de uno de los más importantes factores genéticos de riesgo conocidos para este trastorno². Los investigadores estudiaron un gen relacionado con la forma menos frecuente del receptor para el neurotransmisor dopamina, llamado D4. Contrariamente a los otros receptores de la dopamina, este receptor tiene 7 repetidas variantes en una región del gen llamado axon 3. Esta variante genética está presente en cerca del 30% de casos hereditarios del trastorno, convirtiendo este gen en un fuerte candidato para este trastorno.

Los investigadores obtuvieron el ADN, los datos clínicos, e imágenes de resonancia magnética del cerebro de 105 niños con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad y de 103 niños sin el trastorno. Un análisis de los datos demostró que, entre los niños con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la presencia del gen con las 7 repetidas variantes estaba relacionado con un mejor estado clínico y una mayor inteligencia, en comparación a los niños sin ese gen. Estos resultados son



Los niños con un trastorno por déficit de atención con hiperactividad tienen una corteza cerebral más delgada que los que no sufren de este trastorno. Sin embargo escaneos del cerebro (los números corresponden a la edad) muestran que, en un 30% de los casos en que el TDAH está relacionado a una variante genética rara, esta anomalía desaparece a los 16 años.

muy específicos: no se encontró ninguna relación equivalente comparando tanto las evaluaciones clínicas como el desarrollo cortical, con otros dos factores genéticos de riesgo para el TDAH.

Los investigadores también encontraron que los niños que tenían las 7 repetidas variantes de este gen tenían un patrón de desarrollo cortical diferente: el espesor de la corteza en ciertas áreas implicadas en el control de la atención, era inicialmente delgado, pero crecía y volvía a tener un grosor normal alrededor de los 16 años.

En un estudio anterior, el mismo grupo de investigadores mostró que este patrón de desarrollo cortical estaba relacionado con mejores evaluaciones clínicas en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. El estudio del 2007 logró relacionar la genética tanto a una evaluación clínica como al desarrollo cortical, y aporta la esperanza que en el futuro, esta información genética pueda dirigir los esfuerzos de los médicos en el tratamiento de este trastorno.



Adrian Bird y sus colegas del Wellcome Trust Centre for Cell Biology en Escocia, manipularon la producción de una proteína llamada MeCP2 en un modelo de ratón del síndrome de Rett. Encontraron que al restaurar la producción de MeCP2, los síntomas de la enfermedad disminuyeron.

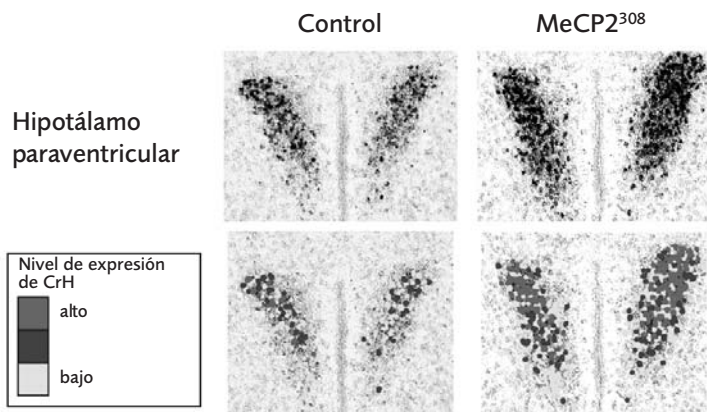
Progresos en el síndrome de Rett

El síndrome de Rett, causado por mutaciones en el gen de la proteína 2 de fijación de metil-CpG (MeCP2), afecta sobre todo a las niñas. Los síntomas aparecen tempranamente en la niñez, y se caracterizan por una pérdida de la voz, de los movimientos normales, y del uso de las manos. Es también frecuente observar patrones de respiración desordenados y temblores como en el Parkinson.

Las niñas con el síndrome de Rett tienen un gen mutado y un gen normal para el MeCP2. Por lo tanto, ratones hembra con ese gen silenciado en uno de sus cromosomas X son el mejor modelo genético que existe para este trastorno. Estos ratones manifiestan síntomas similares a los del Rett, tales como temblores y dificultades de movimiento y de marcha, entre los 4 y 12 meses de vida, y luego siguen presentando síntomas en forma crónica aunque su esperanza de vida sea normal.

Aunque sus neuronas tienen menos ramificaciones que lo normal, no hay evidencia de muerte neuronal en este modelo animal de ratón, o en los pacientes con Rett (a diferencia de los trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson, de Alzheimer, o la corea de Huntington). Dado que las neuronas culpables siguen vivas, investigadores en el Wellcome Trust Centre for Cell Biology en la universidad de Edinburgh se

La expresión de CrH es incrementada en los ratones MeCP2³⁰⁸



Mutaciones en la proteína MeCP2 son la causa del síndrome de Rett. Los ratones con estas mutaciones presentan niveles elevados de una hormona de control del estrés en el hipotálamo, llamada hormona liberadora de corticotrofina (CrH). Esta hormona contribuye al estrés y a la ansiedad que se observan en el síndrome de Rett.

preguntaron si restaurar la proteína normal MeCP2 permitiría recobrar el funcionamiento normal de los nervios y «curar» los ratones.

En un estudio publicado en febrero en la revista *Science*, Adrian Bird y sus colegas evaluaron esta hipótesis introduciendo una «cinta-silenciadora» en el gen MeCP2 de los ratones, esto detenía la producción de la proteína MeCP2³. Este gen podía ser reactivado a voluntad inyectándole al ratón la droga Tamoxifeno, lo que inducía una secuencia de acontecimientos moleculares que culminaban en la delección de la cinta silenciadora, y en consecuencia se reactivaba la producción de proteínas por el gen MeCP2.

Los científicos esperaron que los ratones hembras hubieran desarrollado completamente los síntomas antes de administrarles Tamoxifeno. De manera interesante, la restauración del gen MeCP2 y la consecuente producción de proteína MeCP2, eliminó los temblores y normalizó la respiración, la movilidad, y la marcha de los ratones que estaban, a veces, a pocos días de morir. Además, los ratones hembras también recuperaron un funcionamiento electrofisiológico, medido por la capacidad de las células nerviosas de responder a estímulos.

Los investigadores también administraron Tamoxifeno a ratones machos con los síntomas de la enfermedad. Nuevamente, la mayoría, o todos, de los síntomas desaparecieron en los ratones machos después de la reactivación del gen MeCP2; estos ratones vivieron con una esperanza de vida normal.

Estos resultados implican que los síntomas del síndrome de Rett son posiblemente reversibles, y pueden inspirar estudios similares en trastornos como el del espectro autista.

Una enzima importante en el X frágil

Un trabajo de investigación dirigido por el premio Nóbel Susumu Tonegawa en el Massachusetts Institute of Technology, obtuvo resultados prometedores con respecto al síndrome del X frágil, la forma hereditaria más común de retraso mental, que ocurre sobre todo en varones. Su investigación fue publicada en la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences* de julio⁴.

En el estudio, ratones modelo con el síndrome del X frágil presentaban síntomas similares a los de los pacientes humanos: hiperactividad, movimientos repetitivos, déficit de atención, y dificultades para aprender y memorizar.

Los animales experimentales también tenían anomalías estructurales similares a las observadas en los seres humanos. Estos varones tienen un número elevado de espinas dendríticas en las neuronas de sus cerebros, pero cada espina es más larga y delgada que lo normal, y transmite señales eléctricas más débiles que las observadas en individuos no afectados. Las espinas dendríticas son pequeñas salientes en las ramificadas dendritas de las neuronas que reciben las señales químicas de las otras neuronas y las comunican al cuerpo celular.

Los científicos hicieron la hipótesis que inhibir una cierta enzima en el cerebro podría ser una forma eficaz de contrarrestar estos cambios estructurales, y por consiguiente reducir los síntomas incapacitantes del síndrome del X frágil. La enzima, llamada quinasa activadora de p21, afecta el número, el tamaño, y la forma de las conexiones entre las neuronas en el cerebro.

Los investigadores encontraron que la inhibición de la actividad enzimática invertía las anomalías estructurales de las conexiones neuronales en los

ratones. Además, la inhibición de la enzima restauró la comunicación eléctrica entre las neuronas de los cerebros de los ratones, corrigiendo así las anomalías comportamentales.

Dado que la expresión del gen que inhibe la quinasa activadora de p21 ocurre después del nacimiento, es posible que los compuestos químicos que inhiben la actividad enzimática puedan ser un día utilizados para prevenir, o para invertir, el retraso mental en pequeños niños con el síndrome del X frágil.

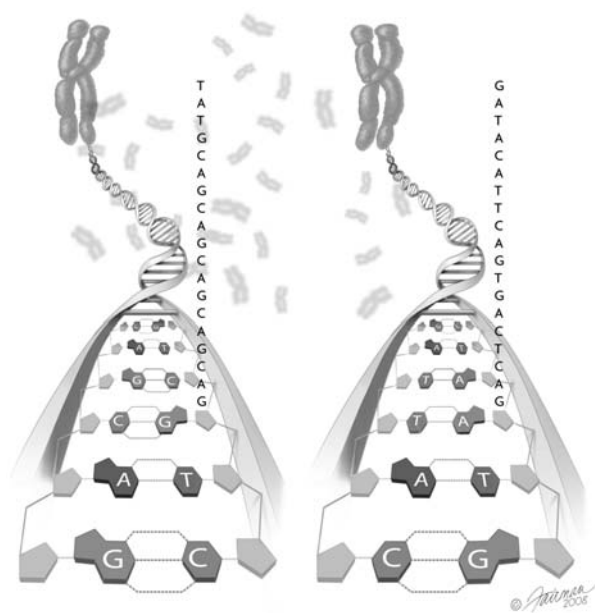
Trastornos del movimiento

La corea de Huntington

34

La enfermedad de Parkinson

37



En el 2007, la investigación científica sobre la corea de Huntington y sobre la enfermedad de Parkinson, no sólo clarificó los mecanismos genéticos y moleculares de estos trastornos del movimiento, sino también reveló su deslumbrante complejidad, moderando así el entusiasmo por los progresos en los tratamientos. Los investigadores dicen que una comprensión más profunda de ambas enfermedades depende de un mejor entendimiento de la actividad molecular que ocurre dentro de las células de cerebro.

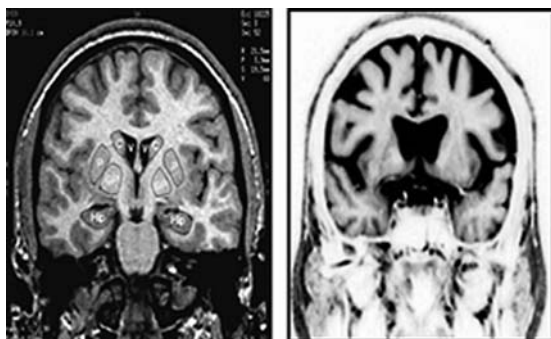
La corea de Huntington

Las personas que desarrollan la corea de Huntington nacen con una mutación en un gen, sin embargo muchas sólo presentan síntomas a partir de los 40 años. Esta latencia ha intrigado a los científicos, pero ahora empiezan a emerger explicaciones.

En uno de los más provocadores descubrimientos del 2007, relacionado con la corea de Huntington, Cynthia T. McMurray y sus colegas en la Mayo Clinic, le siguieron el rastro al proceso de la enfermedad, que va del grado de oxidación a la reparación del ADN, que se sabe desempeña un papel clave en el proceso de envejecimiento de las personas.

A lo largo de la vida, los átomos de oxígeno se fijan a los nucleótidos de los filamentos de ADN en las células. Las enzimas en la célula recortan estos fragmentos oxidados y así reparan el ADN. En un artículo publicado en la revista *Nature*, McMurray demostró que en las personas portadoras de la mutación de la corea de Huntington, este proceso provoca un incremento de repeticiones de una secuencia de tres bases –citosina, adenina, y guanina (CAG)– ya presentes desde el nacimiento en el cromosoma 4¹. Esta secuencia contiene las instrucciones para la fabricación de la proteína huntingtina, crucial para transportar a través del axón los neurotransmisores del cuerpo de la célula hasta las sinapsis, donde ocurre la comunicación entre las células nerviosas.

Normalmente, las personas tienen entre 10 y 35 repeticiones de CAG en el cromosoma 4. Las personas que tienen 40, o más, repeticiones de CAG eventualmente desarrollan síntomas de Huntington, y cuanto mayor es el número de repeticiones, más pronto los síntomas tienden a aparecer. Por ejemplo, un niño con 95 repeticiones presentó crisis epilépticas, disminución cognitiva, y trastornos neuromusculares a los 3 años, y falleció de la corea de Huntington a los 11 años.



Escaneos del cerebro que muestran las marcadas diferencias que hay entre sujetos sanos (izquierda) y pacientes con la enfermedad de Huntington (derecha).

Según McMurray, la reparación normal del ADN tiende a aumentar el número de repeticiones de CAG. Ella culpabiliza de esto a una sola enzima conocida como OGG1, que induce la producción, por las neuronas, de una forma tóxica de la proteína huntingtina, elaborada con demasiada glutamina, un aminoácido esencial para el metabolismo celular. La glutamina en exceso hace que la proteína huntingtina se vuelva pegajosa, esta se aglutina y produce escombros dentro del núcleo de la célula. Esto conlleva a una serie de disfuncionamientos de la célula que pueden eventualmente producir los síntomas de la corea de Huntington.

Esta observación coincide con la relación linear que existe entre el número de las repeticiones de CAG y la edad de inicio de la enfermedad. Las personas que nacen con una gran cantidad de repeticiones de CAG desarrollan síntomas desde temprana edad, mientras que los que nacen con un número inferior de repeticiones desarrollan los síntomas únicamente cuando el proceso de reparación del ADN ha aumentado el número de las repeticiones de CAG hasta un nivel tóxico.

En los ratones que carecen de la enzima OGG1, el incremento de repeticiones de CAG es bloqueado pero sin efectos adversos, sugiriendo que la reparación del ADN es realizada por enzimas «de reserva». Así, esta enzima parece ser específicamente responsable del aumento de repeticiones de CAG, sugiriendo que si se logra bloquear la OGG1 en los humanos, los daños provocados por la corea de Huntington podrían ser retrasados o aún prevenidos.

Adoptando otro punto de vista, investigadores en Cambridge y Harvard intentaron atenuar los efectos tóxicos de la proteína huntingtina mutante

estimulando las células para que evacuen los escombros tóxicos de manera más eficientemente.

En un artículo publicado en la revista *Nature Chemical Biology*, Stuart L. Schreiber, David C. Rubinsztein y sus colegas mostraron que si se administran, lo que ellos llaman «potenciadores de pequeñas moléculas», a la levadura, esto estimula la autofagia, un proceso por el cual las células eliminan proteínas defectuosas y mal plegadas tales como la huntingtina mutante². Los investigadores creen que si la autofagia es estimulada en las personas con la corea de Huntington, no retardaría o pararía la producción de huntingtina, pero si eliminaría los escombros tóxicos de las células con más eficacia, y así podría retardar la aparición de los síntomas.

Pero la proteína huntingtina mutada también parece causar numerosos otros problemas, que Elena Cattaneo y sus colegas en la universidad de Milano, están estudiando. Por ejemplo, la huntingtina normal estimula la producción del factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), una proteína de sostén vital para las neuronas, y que estimula el crecimiento de las sinapsis y de nuevas neuronas. En las personas con la corea de Huntington, las neuronas del cuerpo estriado mueren, causando espasticidad y muchos otros síntomas. En el 2001, Cattaneo y sus colegas encontraron que los niveles de BDNF son más bajos en las personas con Huntington³.

Los ratones con un modelo de la enfermedad de Huntington también presentaban una carencia de colesterol, y los investigadores atribuyeron esta deficiencia a la misma proteína de huntingtina mutante encontrada en las personas con Huntington.

En el 2007, ellos ampliaron este conocimiento descubriendo la disfunción de un locus de regulación genética que afecta el BDNF en las personas con la corea de Huntington⁴. Sin embargo, el locus está situado en una región de más de 1.000 genes; esto implica mucho más que sólo el BDNF y sugiere que otros genes neuronales podrían ser disfuncionales en las personas que sufren de Huntington. Actualmente, el equipo de Cattaneo está buscando las moléculas que miman la actividad de la huntingtina normal y que aumentan la expresión de BDNF y de los genes relacionados. Hasta ahora han identificado tres compuestos que aumentan la producción de BDNF en las células afectadas por la corea de Huntington⁵.

El BDNF también parece regular el desarrollo de las sinapsis aumentando la cantidad de colesterol en las vesículas sinápticas⁶. En el 2005, Cattaneo

y sus colegas encontraron que las células y los tejidos en las personas con Huntington tenían muy poco colesterol, y que añadir colesterol a las neuronas del cuerpo estriado afectadas por la enfermedad impedía que murieran⁷. En un artículo publicado en el 2007 en la revista *Human Molecular Genetics*, Cattaneo y sus colegas mostraron que los modelos de ratones de la corea de Huntington también presentaban una carencia de colesterol, y atribuyeron esta deficiencia a la misma proteína de huntingtina mutante encontrada en las personas con Huntington⁸.

Los investigadores sospechan que las señales del BDNF afectan directamente la biosíntesis de colesterol, una hipótesis que unificaría dos disfunciones aparentemente separadas.

Mientras que una cura para la corea de Huntington deberá esperar el desarrollo de una forma de ingeniería genética que podría reparar las repeticiones del ADN causantes de la mutación de la proteína huntingtina, un reciente estudio encontró que una molécula pequeña conocida como C2-8 puede inhibir la agregación de huntingtina mutante dentro de las células, lo que por lo menos retardarían la aparición de los síntomas⁹.

La enfermedad de Parkinson

En el 2007 los investigadores desarrollaron dos nuevas formas de tratar la enfermedad de Parkinson, aportando esperanzas de aliviar síntomas tales como los temblores y la rigidez muscular.

Los investigadores en la Northwestern University publicaron en la revista *Nature*, que lograron «rejuvenecer» las neuronas productoras de dopamina en una región del cerebro llamada la sustancia negra pars compacta. Estas neuronas mueren en las personas con Parkinson, privando el cerebro de la cantidad de neurotransmisor necesario para realizar movimientos normales¹⁰.

Estas células generalmente poseen canales de calcio para mantener un metabolismo normal. Sin embargo, James Surmeier y sus colegas encontraron que los ratones criados sin canales de calcio se movían normalmente ya que sus células productoras de dopamina continuaban a utilizar sus canales de sodio, que normalmente están activos únicamente en la juventud.

Utilizaron isradipina, un inhibidor de canales de calcio, para bloquearlos en las neuronas extraídas de ratones normales. Durante 30 minutos las células dejaron de funcionar y luego, una actividad rítmica reapareció a

medida que los canales inactivos de sodio se reactivaban. Cuando los investigadores implantaron gránulos de isradipina debajo de la piel de los ratones modificados para presentar los síntomas de la enfermedad de Parkinson, estos no desarrollaron el déficit motor característico de la enfermedad.

También hay evidencia de que la isradipina puede ser útil por el hecho de que es una droga usada para tratar la hipertensión. Un retrospectivo estudio sugiere que los pacientes con hipertensión tratados con estas drogas tienen una incidencia más baja de la enfermedad de Parkinson¹¹.

Un disfuncionamiento de las mitocondrias, las vesículas encargadas de la producción de energía en las células, podría ser una causa de la avería de las neuronas productoras de dopamina. Investigadores en Stanford, encontraron que una mutación de un gen conocido como pink1, esta correlacionada con una incidencia más elevada de la enfermedad de Parkinson¹². Al criar moscas de la fruta con una mutación de ese gen, los músculos implicados en el vuelo de las moscas, al igual que las neuronas productoras de dopamina, degeneraron. Anomalías en las mitocondrias, responsables de la producción de energía en las células, precedieron la degeneración muscular. Los autores sospechan una disfunción mitocondrial en la enfermedad de Parkinson, ya que se sabe que los pesticidas, que inhiben las mitocondrias, aumentan el riesgo de la enfermedad. Sin embargo, moscas criadas con una mayor expresión del gen parkin, una proteína implicada en la eliminación de las proteínas mal-plegadas, no desarrollaron problemas motores, sugiriendo que el pink1 y el parkin operan conjuntamente en la regulación del funcionamiento mitocondrial, y en la supervivencia de las células.

A nivel del tratamiento, la investigación en el 2007 aportó la esperanza de una terapia genética. En el primer estudio realizado sobre una terapia genética del Parkinson, se observó una mejoría significativa sin efectos adversos¹³. Investigadores, en el New York-Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical Center, implantaron un virus inofensivo cargado con un gen para una enzima llamada decarboxilasa del ácido glutámico (DAG) en 12 pacientes. La DAG produce GABA, un neurotransmisor que reduce la excesiva actividad neuronal y favorece así los movimientos coordinados.

Según el autor Michael Kaplitt, el inofensivo virus con la DAG fue implantado en el núcleo subtalámico en el centro del cerebro, región que regula



Yu-Hung Kuo, a la izquierda, observa cómo Michael Kaplitt del New York-Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical Center se prepara a inyectar una enzima para mejorar los movimientos de los pacientes con Parkinson.

el movimiento, con la esperanza de que incrementara la producción de GABA y así que restaurara un funcionamiento normal (en el 2003, Kaplitt realizó la primera cirugía de terapia génica en el mundo para el Parkinson).

Para reducir al mínimo el riesgo, el inofensivo virus fue implantado solamente de un lado del cerebro, dado que los pacientes tienen síntomas en ambos lados de su cuerpo, este procedimiento permite detectar y medir cualquier mejoría. Tres meses después de la cirugía, los pacientes mostraron una mejoría del 25 al 30% en sus movimientos según la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (escala de evaluación de la enfermedad de Parkinson). Algunos pacientes mostraron una mejoría hasta del 40 al 65%.

Esta impresionante mejoría coloca mucho interés en esta terapia, al igual que en la terapia por estimulación profunda del cerebro, utilizada extensamente para controlar los problemas de marcha y de movimiento de la enfermedad de Parkinson (véase también Neuroética, página 51); esto en los pacientes que no toleran los tratamientos a base de drogas.

La estimulación profunda del cerebro es una terapia prometedora para los pacientes con Parkinson. Esta terapia consiste en implantar electrodos

profundamente dentro del cerebro, en una región llamada núcleo subtalámico. Estos electrodos son a su vez estimulados para que modifiquen la comunicación eléctrica entre las células nerviosas en, y a través de, los circuitos del cerebro. Por medio de este proceso, la estimulación profunda del cerebro bloquea las señales incontroladas causantes de los síntomas motores del Parkinson, en especial el temblor.

En el 2007, investigadores en Italia utilizaron la estimulación profunda del cerebro colocando los electrodos en una nueva región, el núcleo pedunculopontino, que desempeña un papel importante en la marcha¹⁴. Seis pacientes con Parkinson resistentes a la medicación, respondieron positivamente a la estimulación con electrodos del núcleo pedunculopontino a 25 hertzios y del núcleo subtalámico a 185 hertzios. Los pacientes mejoraron globalmente en más del 60% en base a la escala de evaluación –mucho más que cualquier mejoría obtenida por la estimulación de otra región del cerebro, o por medicación.

La estimulación profunda del cerebro ha sido ahora aprobada y aceptada como terapia para los pacientes de la enfermedad de Parkinson que no pueden seguir siendo tratados con L-DOPA, o para quienes los efectos secundarios de la medicación a largo plazo a base de L-DOPA se han vuelto debilitantes.

En relación con la estimulación profunda del cerebro, los científicos siguen estudiando en que región del cerebro los electrodos aliviarán los síntomas con la mayor eficacia. Otro reciente estudio encontró que la estimulación profunda del cerebro puede incluso tener un efecto neuroprotector en las células que producen dopamina en la sustancia negra, las cuales degeneran con la enfermedad¹⁵.

Lesiones del sistema nervioso

Actuar rápido después de un infarto cerebral 42

Alcanzar los tumores del cerebro con una precisión molecular 44

Lesión de la médula espinal:
pavimentar la carretera de los ensayos clínicos 47



Las lesiones del sistema nervioso involucran diversos trastornos que afectan el cerebro y la médula espinal; incluyen los infartos cerebrales, las lesiones de la médula espinal, y los tumores del cerebro. En el 2007, los investigadores reiteraron la importancia de actuar rápidamente después de un infarto cerebral, ensayaron nuevos tratamientos para los tumores del cerebro, y trabajaron para mejorar los ensayos clínicos de las lesiones de la médula espinal.

Actuar rápido después de un infarto cerebral

Ir al hospital a tiempo, y recibir el cuidado apropiado sigue siendo el mensaje que domina la investigación clínica sobre los infartos cerebrales. Nuevos datos provenientes de Europa confirman la necesidad de hacer cuidados de seguimiento a las personas con síntomas neurológicos transitorios.

En mayo, la American Heart Association (Asociación Americana del Corazón) y la American Stroke Association (Asociación Americana de los Infartos Cerebrales) actualizaron las pautas a seguir en caso de un ingreso por infarto cerebral, reafirmando la importancia capital de que el activador de tejido plasminógeno (tPA), un agente anticoagulante, sea administrado en un lapso de tres horas para reducir los daños ocasionados al cerebro por el infarto isquémico. (El infarto isquémico es provocado por una escasez de oxígeno en el cerebro, generalmente a causa de una obstrucción en las arterias que alimentan en sangre el cerebro)¹. Las pautas también incitan a una mejor preparación de las salas de urgencia en los hospitales y del personal médico que administra los primeros cuidados. Nuevos datos provenientes de los Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades) demuestran que menos de la mitad de los pacientes con infartos cerebrales llegan al hospital en un lapso de dos horas después de la aparición de los primeros síntomas neurológicos agudos².

Mientras que un infarto cerebral grave es a menudo caracterizado por síntomas visibles tales como una visión borrosa, un habla farfullada, un entumecimiento o la parálisis de un lado del cuerpo, el efecto de las isquemias también puede ser transitorio y no presentar ningún signo clínico perceptible. En este caso se habla de ataques isquémicos transitorios. Los estudios de neuroimagen muestran que muchos de los pacientes con síntomas neurológicos transitorios presentan daños en el cerebro, probablemente

causados por un infarto cerebral de tipo subclínico. Si la causa de la isquemia cerebral (en caso de un ataque isquémico transitorio o de un infarto cerebral leve) se ha vuelto activa, hay una fuerte probabilidad de que persista a menos que sea tratada apropiadamente, convirtiendo los ataques isquémicos transitorios y los infartos cerebrales leves en importantes factores de riesgo para un infarto cerebral grave.

Las intervenciones médicas después de un ataque isquémico transitorio buscan prevenir nuevos infartos en las semanas y los meses que siguen. Una extensa base de evidencia sugiere que reducir los factores de riesgo de los infartos cerebrales, tales como una tensión arterial alta y un colesterol elevado, pueden prevenir los infartos cerebrales. Dos artículos publicados en octubre muestran la importancia de iniciar un tratamiento inmediato en las personas víctimas de un ataque cerebral transitorio.

El primero, realizado por el neurólogo Peter Rothwell y sus colegas en la University of Oxford en Inglaterra, y publicado en la revista *Lancet*, demostró que para los pacientes tratados con terapias preventivas en un plazo de 24 horas después de un ataque isquémico transitorio, el riesgo de tener un infarto cerebral grave en los tres próximos meses se redujo fuertemente, esto en comparación a los pacientes que no recibieron inmediatamente cuidados de seguimiento³. En particular, el riesgo de tener un infarto cerebral recurrente fue disminuido del 10 al 2%, es decir hubo una reducción del 80%. Los autores indican que esto equivale a la prevención de 10.000 infartos cerebrales al año sólo en el Reino Unido. Este estudio examinó cerca de 600 personas, todas provenientes de un estudio más grande llevado a cabo en la Universidad de Oxford, que evalúa la incidencia de los infartos cerebrales y de los ataques isquémicos transitorios en unas 100.000 personas.

Un segundo estudio, publicado en la revista *Lancet Neurology*, y dirigido por el neurólogo experto en infartos cerebrales Pierre Amarenco del Bichat-Claude Bernard University Hospital en París, también confirmó los beneficios de una rápida intervención en la prevención de los infartos cerebrales⁴. Los investigadores evaluaron a 1.085 pacientes a los que se les sospechaba un ataque isquémico transitorio, y que fueron admitidos por 24 horas en el hospital. La urgente evaluación incluía la adquisición de imágenes del cerebro, de los vasos sanguíneos, y del corazón. Los pacientes con un confirmado, o posible, ataque isquémico transitorio, fueron inmediatamente tratados con un régimen terapéutico preventivo,

generalmente constituido con drogas para reducir la presión arterial y/o el colesterol, y aspirina para reducir la coagulación de la sangre.

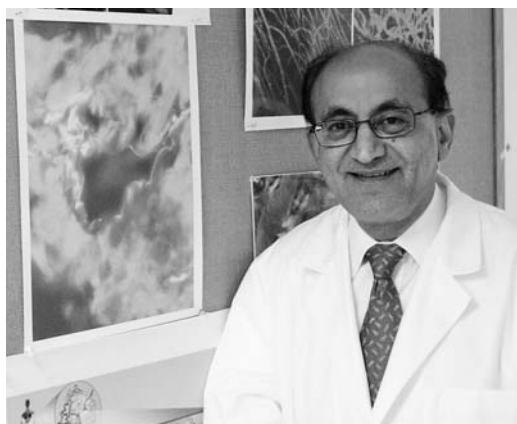
A 5% de los pacientes se les aplicó procedimientos para abrir la arteria carótida, la principal arteria en el cuello que alimenta en sangre al cerebro. Estos pacientes fueron sometidos a una cirugía abierta (endarterectomía de carótida), o se les colocó un stent transarterial para agrandar la arteria carótida (terapia endovascular). Otro 5% de los pacientes, que tenían fibrilación atrial, que es un ritmo cardíaco anormal, recibieron drogas anticoagulantes para reducir el riesgo de coágulos de sangre que se forman en el corazón. Estos coágulos pueden viajar del corazón al cerebro y causar un infarto cerebral.

Para los pacientes que fueron tratados rápidamente, el índice de infarto cerebral en un período de 90 días después del ataque isquémico transitorio fue sólo del 1%, en comparación a un índice de casi 6% calculado anteriormente por numerosas observaciones. Conjuntamente al artículo en la revista *Lancet*, estos resultados incitan a los especialistas de todo el mundo a definir un nuevo estándar para el cuidado de los pacientes que sufren de ataques isquémicos transitorios, acentuando la necesidad de una evaluación y un tratamiento urgentes necesario para prevenir infartos cerebrales más graves.

Alcanzar los tumores del cerebro con una precisión molecular

Mientras que los tumores de cerebro continúan evadiendo todo tipo de tratamiento eficaz, hay actualmente mucha expectativa del desarrollo de terapias moleculares para atacar los tumores, esto también es válido para toda la investigación sobre cáncer. También es cada vez más claro que una sola terapia no es suficiente para suprimir los cánceres más letales que afectan el cerebro. Esto incita a la investigación a combinar diferentes acercamientos y añadir nuevas terapias a los tratamientos estándares tales como la radioterapia y la quimioterapia.

Muchos investigadores están convencidos de que las terapias multimodales ofrecen una mayor esperanza para las personas confrontadas a un diagnóstico de glioma maligno, un tipo de tumores del cerebro que, aunque relativamente raro, tiene un alto índice de mortalidad. El glioblastoma multiforme, uno de los más agresivos cánceres de este tipo, es particularmente difícil de tratar.

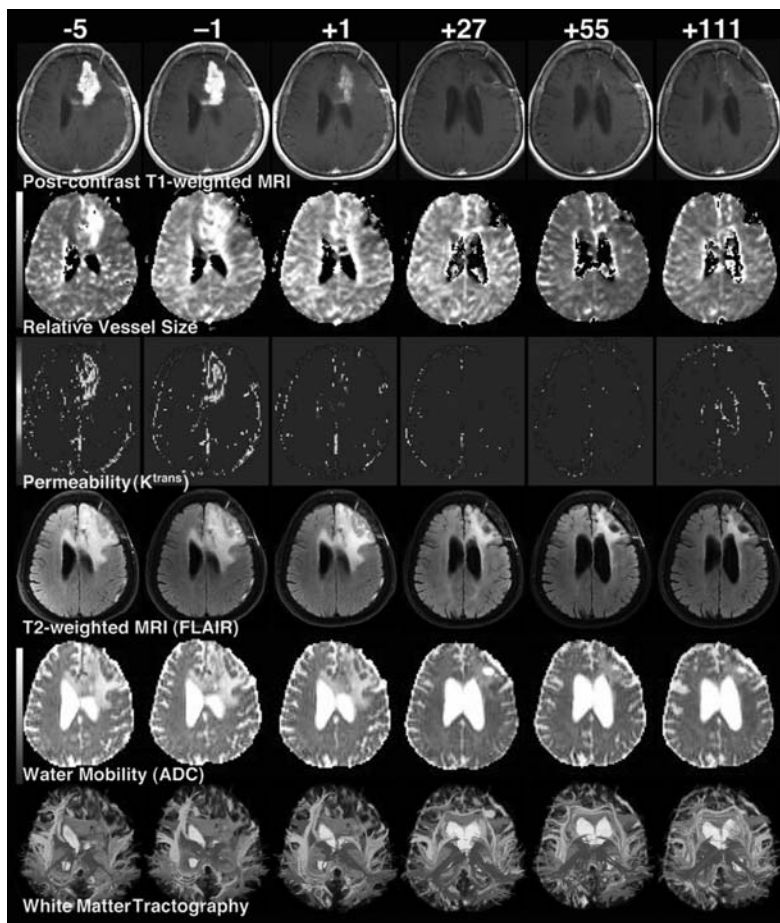


Rakesh Jain y sus colegas en el Massachusetts General Hospital Cancer Center, estudiaron una droga que inhibe el crecimiento de los vasos sanguíneos en los tumores del cerebro.

La investigación clínica en este campo está avanzando gracias a un mejor conocimiento de la patogénesis del desarrollo del tumor a nivel molecular, dado que los científicos están logrando desenredar los factores específicos de señalización y las vías que los tumores utilizan para crecer y propagarse. Las diferencias que existen entre los diferentes tumores eliminan la posibilidad de un tratamiento «talla única». No obstante, parecen haber concordancias en algunos elementos del desarrollo de los tumores, y los investigadores han concentrado muchos de sus esfuerzos en estas características comunes.

Una prometedora vía de tratamiento busca privar a los tumores de aporte sanguíneo, este acercamiento está siendo investigando para muchos tipos de cáncer. En enero del 2007, Rakesh Jain y sus colegas del Massachusetts General Hospital Cancer Center, publicaron resultados preliminares en la revista *Cancer Cell* sobre una novedosa droga que inhibe el crecimiento de los vasos sanguíneos que alimentan los tumores⁵. Esta droga, la AZD2171, bloquea los tres principales receptores para el VEGF, un poderoso factor de crecimiento de los vasos sanguíneos, que se sabe está presente en la vascularización que alimenta los tumores de tipo glioblastoma. (Los vasos sanguíneos maduros en los tejidos normales no necesitan el VEGF para su supervivencia.)

En un ensayo clínico de fase 2, 16 pacientes con un glioblastoma recurrente fueron tratados con AZD2171, los resultados mostraron que los tumores se encogieron en un 50%, o más, en la mitad de los pacientes, y por lo menos en un 25% en tres cuartos de los participantes al estudio.



La droga experimental parece prometedora cuando se observan los escaneos cerebrales del paciente que mejor respondió al tratamiento. En la hilera de arriba, se puede observar la disminución del tumor en el tiempo. Las otras hileras muestran la reducción del tamaño de los vasos sanguíneos, la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica y la tumefacción de las regiones alrededor del tumor. En la última hilera se puede ver cómo reaparece la materia blanca a medida que la tumefacción desaparece.

La neuroimagen mostró un rápido efecto de normalización de los vasos sanguíneos, esto fue observado en algunos pacientes después de la primera dosis de la medicación; y una disminución del edema cerebral, un problema común en los cánceres del cerebro. El ensayo clínico sigue y los investigadores esperan poder evaluar esta droga conjuntamente a las

terapias tradicionales de cáncer en las personas recientemente diagnosticadas con glioblastoma.

Los expertos en tumores del cerebro consideran que la clave para mejorar el tratamiento de los gliomas malignos consiste primero en lograr determinar cuál es la mejor terapia para cada paciente, y segundo en mejorar los tratamientos combinados.

Investigadores en la Duke University, combinaron otro inhibidor de vasos sanguíneos, el bevacizumab (Avastin), con la droga quimioterapéutica irinotecan, en un ensayo clínico de fase 2 en 32 pacientes con un glioma avanzado. Los resultados preliminares, publicados en la revista *Clinical Cancer Research* en febrero del 2007 por James Vredenburgh y sus colegas, sugieren que esta combinación es eficaz contra esta forma mortal de tumor, y que tiene una toxicidad «aceptable»⁶. En dos tercios de los pacientes, los tumores se contrajeron por lo menos en un 50%, y a los seis meses, los tumores no habían vuelto a crecer en 38% de los pacientes. En comparación, un tratamiento únicamente con quimioterapia retarda el crecimiento del glioma sólo por un período de seis semanas a tres meses.

Vredenburgh y otros expertos en tumores del cerebro consideran que la clave para mejorar el tratamiento de los gliomas malignos consiste primero en lograr determinar cuál es la mejor terapia para cada paciente, y segundo en mejorar los tratamientos combinados. También resaltan la necesidad de mejorar el diseño de los ensayos clínicos para obtener una máxima cantidad de información en el menor tiempo posible.

Lesión de la médula espinal: pavimentar la carretera de los ensayos clínicos

Mejorar el diseño de los ensayos clínicos siempre ha sido un elemento importante para la investigación de la médula espinal, ya que este campo progresa por la traslación de los descubrimientos de la ciencia básica a las terapias clínicas. En marzo del 2007, una comisión multidisciplinaria e internacional de investigadores, publicó las primeras pautas para los ensayos clínicos de lesiones de la médula espinal, en una serie de cuatro artículos publicados en la revista *Spinal Cord*⁷⁻¹⁰.

Este esfuerzo, iniciado por la International Campaign for Cures of Spinal Cord Paralysis (ICCP), es un intento por definir los criterios para realizar ensayos clínicos robustos, realistas, y útiles, y poder evaluar las diferentes terapias actualmente en estudio en fase preclínica. La comisión insistió en

la necesidad de rigor y de estandarización para las medidas del resultado, para los criterios de inclusión y de exclusión, y para la ética en el diseño y en el desarrollo de la investigación en humanos.

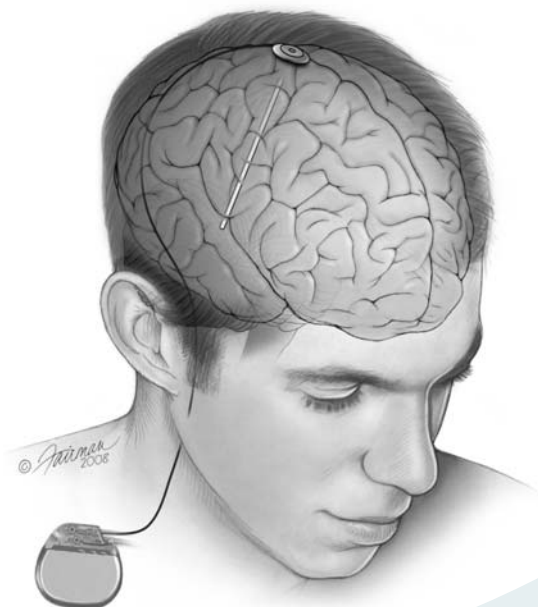
Por ejemplo, los autores dijeron que las medidas del resultado deben incluir una evaluación anatómica y neurológica para demostrar la «reconexión» de la médula espinal, medidas de la capacidad de los pacientes para realizar actividades de la vida cotidiana, y medidas de la calidad de vida. Con respecto a los criterios de inclusión/exclusión, la comisión dijo que los pacientes que participan a los estudios deben estar en una etapa de la lesión en la que existen datos provenientes de los estudios animales, o provenientes de otros estudios en humanos, para poder justificar un posible beneficio de la intervención; y que la severidad, el nivel, el tipo, y el tamaño de su lesión deben ser considerados en relación con la probabilidad de que el tratamiento experimental sea provechoso. Los autores dicen que los participantes en el estudio deben proveer un consentimiento informado que contenga una explicación clara y completa de los riesgos, las ventajas, y del razonamiento científico de la terapia.

El grupo dice que los eventuales ensayos, doble-ciego y aleatorios que utilizan a controles apropiados son óptimos, aunque reconocen que en algunas situaciones, otros procedimientos también pueden ser aplicados.

Estas pautas aconsejadas por el ICCP, parecen haber sido incitadas en parte por la frustración de los científicos occidentales en su intento de evaluar la eficacia de la investigación humana no-controlada. En un campo donde se sabe que ningún tratamiento es eficaz, los pacientes y sus familiares están desesperados por obtener un tratamiento para las lesiones de la médula espinal. Por consiguiente, están dispuestos a intentar cualquier cosa. Esto se ha convertido en un serio problema en los países en donde no existen reglamentos para la investigación clínica, incluyendo a China, donde hay récord de trasplantes de células madre en pacientes con lesiones de la médula espinal. La comisión también intenta evitar los problemas de diseño de los ensayos clínicos que han plagado el desarrollo de tratamientos para otros complejos trastornos neurológicos –en especial la ausencia de medidas suficientemente precisas del resultado, en los ensayos clínicos que investigan las nuevas terapias neuroprotectoras contra los infartos cerebrales.

Neuroética

La comercialización de los detectores de mentiras	50
La estimulación profunda del cerebro para tratar la depresión severa	51
Fundamentos genéticos de la adicción	52
La neuroimagen para el diagnóstico	54



Las implicaciones éticas de los rápidos avances de la neurociencia continúan fomentando el desarrollo de la neuroética; esta ocupa un lugar cada vez más prominente en el vasto campo de la bioética. En el 2007, la revista *American Journal of Bioethics* publicó doce números en vez de seis, en parte para poder dedicarle tres números al año a la neuroética. Estas ediciones especiales, llamadas *AJOB Neuroscience*, son ahora la revista oficial de la Neuroethics Society.

El año pasado, cuatro importantes avances provocaron discusiones y debates en la neuroética: la comercialización de los detectores de mentiras, las propuestas de utilizar la estimulación profunda del cerebro para tratar la depresión, los progresos en la genética de la adicción, y las mejoras en neuroimagen a fines de diagnóstico.

La comercialización de los detectores de mentiras

En los últimos años, los avances en el uso de la proyección de imágenes funcionales por resonancia magnética (IRMf) para medir la actividad en diversas regiones del cerebro, estimuló una investigación orientada a usar esta tecnología como detector de mentiras. Aunque la investigación es aún preliminar y los resultados problemáticos, dos compañías se apresuraron en desarrollar productos y servicios basados en detectores de mentiras por IRMf: Cephos Corporation y No Lie MRI. Las compañías anuncian posibles aplicaciones en investigaciones criminales, en audiencias para libertad condicional y para custodia de niños, en contrainteligencia, para los interrogatorios de las compañías de seguro y para la seguridad del estado.

En el 2007, la revista *American Journal of Law and Medicine* publicó un artículo, escrito por Henry Greely en Stanford, y por Judy Illes ahora en la University of British Columbia, que analiza los estudios sobre detectores de mentiras basados en IRMf, y que hace un llamado urgente para reglamentar esta tecnología¹. Los autores sostienen que aunque esta tecnología es prometedora, los estudios existentes no demuestran su fiabilidad en condiciones reales, en particular por el carácter artificial y trivial de las mentiras utilizadas en los experimentos.

Además, ninguno de estos estudios a pequeña escala ha sido replicado por otros investigadores, y ninguno de estos estudios examinó las contramedidas que podrían utilizar los sujetos para engañar al detector de mentiras. Los autores proponen un regulador, similar a la forma como la FDA (Food



En un artículo escrito con Henry Greely, Judy Illes hizo un llamamiento para que se reglamente la detección de mentiras basada en imágenes por resonancia magnética funcional. Ella considera que los estudios con esta tecnología no han demostrado que es eficaz.

and Drug Administration) controla la comercialización de los medicamentos, que requeriría que los vendedores de los detectores de mentiras prueben la exactitud y la eficacia de sus productos con ensayos a gran escala. De esta forma, la comercialización de esta tecnología sin una aprobación sería ilegal.

Illes también escribió (con Margaret Eaton de Stanford) un comentario en la revista *Nature Biotechnology* de abril del 2007, en el que discutía algunas cuestiones éticas, sociales, y políticas asociadas a la comercialización de la neurotecnología cognitiva². Estas preocupaciones incluyen la exactitud de la técnica, la privacidad y la confidencialidad del cerebro, y los posibles conflictos de interés de las personas que comercializan estas tecnologías.

Uno de los peligros de una industria no reglamentada de detectores de mentiras es el abuso de los miembros más vulnerables de la población, por ejemplo los que sufren de trastornos neurológicos o psiquiátricos. Los autores acentúan que nuestra sociedad está tan impaciente por tener dispositivos de detección de mentiras, que muchas personas están dispuestas a aceptar que funcionan sin pruebas reales.

La estimulación profunda del cerebro para tratar la depresión severa

Basándose en el éxito de la estimulación profunda del cerebro (EPC) para tratar los síntomas físicos del Parkinson, y en base a la identificación, con técnicas de neuroimagen, de una región específica del cerebro implicada en la depresión, los investigadores iniciaron ensayos clínicos de estimulación

profunda del cerebro en un pequeño número de pacientes con una depresión intratable. Los resultados de la notable mejoría de los síntomas en muchos de los pacientes fueron publicados en el 2005. Sin embargo, sólo en el 2007, ese tratamiento comenzó a ser examinado éticamente.

Dado lo novedoso que es el uso de la estimulación profunda del cerebro, aún para tratar la enfermedad de Parkinson, los investigadores están hasta ahora aprendiendo los riesgos inesperados de esta técnica. En el 2007, la revista *Acta Neuropsychiatrica* publicó un estudio que documenta cómo en dos pacientes con Parkinson, pequeños ajustes en el contacto de los electrodos, o en el voltaje, podían inducir una peligrosa depresión con tendencias suicidas³.

La seguridad siempre es importante, pero las personas están dispuestas a tomar riesgos para tratar debilitantes y a veces mortales, enfermedades tales como la de Parkinson. La depresión es más polémica: algunos grupos de apoyo para pacientes creen que es sobre-diagnosticada; algunos incluso dicen que si es real, las víctimas deben aprender a hacerle frente; y finalmente otros citan la existencia de muchas drogas antidepresivas.

Sin embargo, la estimulación profunda del cerebro es utilizada sólo para la depresión intratable, es decir la que no responde a las drogas; y, en casos en los que, careciendo de un tratamiento eficaz, los pacientes pueden debilitarse y a veces presentar un riesgo de suicidio. De manera a garantizar la seguridad del paciente, en el 2007, un grupo de científicos implicados en la investigación de la estimulación profunda del cerebro han reglamentado el uso experimental de esta técnica.

Otra preocupación ética es el consentimiento informado. El deterioro de la cognición y el desespero que suelen acompañar la depresión severa, pueden comprometer grandemente el juicio de los pacientes. Acercarse a ese debate es revivir el espectro de la terapia electroconvulsiva, aunque nadie refuta las ventajas terapéuticas que tiene, su uso es muy controvertido.

Fundamentos genéticos de la adicción

Varios artículos sobre los posibles genes responsables de la adicción fueron publicados en el 2007. Por ejemplo, Colin Haile y sus colegas, publicaron un artículo llamado «Genética de la Dopamina y su Contribución a la Adicción a la Cocaína» en la revista *Behavior Genetics*⁴. Joel Gelernter y sus colegas publicaron «Exploración del Genoma para la Dependencia a

la Nicotina: Identificación de Locus de Riesgo en el Cromosoma 5», en la revista *Biological Psychiatry*⁵.

La evidencia que sugiere que los genes predisponen a algunas personas a comportamientos adictivos, plantea ciertas cuestiones éticas.

Para el alcoholismo, según un comentario de Charles O'Brien⁶, publicado en la edición de noviembre del 2007 de la revista *Addiction*, hay cada vez más evidencia de que una variante del gen para el receptor opiáceo mu en el cerebro, está asociada a una mayor sensibilidad a la euforia del alcohol, al riesgo de alcoholismo, al riesgo de adicción a los opiáceos, y a la respuesta clínica a la naltrexona que sirve de tratamiento al alcoholismo.

La evidencia que sugiere que los genes predisponen a algunas personas a comportamientos adictivos, plantea ciertas cuestiones éticas. La discusión gira alrededor de un grupo de preguntas. ¿Si ciertos genes contribuyen a la adicción, pero no la determinan con certeza, debemos considerarlos? ¿Cuánto poder predictivo, o importancia en la elección de un tratamiento, deben tener los genes para que decidamos evaluarlos? ¿A qué edad la prueba debe realizarse? Por ejemplo, aprender que un niño es propenso a la adicción a la nicotina, puede ayudar a los padres a tomar las precauciones necesarias, por ejemplo una mejor educación y protección contra el cigarrillo —o este conocimiento puede inducir una sobreprotección y una innecesaria ansiedad de los padres. Saber sobre nuestra propia propensión a la adicción también podría hacer que la profecía se realice. Sin embargo, si la persona sufre ya de un problema de adicción, saber cuales son los genes que la predisponen, puede ayudar a encontrar el tratamiento adecuado.

Los consejeros también plantean otras preguntas: ¿Qué debe decirle un doctor al padre de un niño con genes que lo predisponen a volverse un fumador, un alcohólico, o un adicto a la heroína? La pregunta se vuelve aún más espinosa si la información genética es disponible en útero; algunos padres podrían reconsiderar el embarazo.

El conocimiento de la predisposición a la adicción también plantea preguntas tales como ¿las drogas contra-adictivas (tales como la naltrexona) deben administrarse profilácticamente, es decir antes de que la adicción se manifieste? Dado el elevado costo del tratamiento de la adicción, los patrones y las compañías de seguros están muy interesados en evaluar las personas —y así discriminar los portadores de estos genes. (Las leyes actuales

impiden el acceso no autorizado a la información genética por parte de las aseguradoras y de los patrones.)

Al igual que para cualquier anomalía genética, también hay que considerar el estigma social. Para los portadores podría ser más difícil casarse o reproducirse, y podrían sentirse culpables de transmitir malos genes, incluso si el niño no presenta ningún signo de adicción. La discusión alrededor de estas preguntas promete animarse a medida que aprendemos más sobre los factores de riesgo genéticos de la adicción.

La neuroimagen para el diagnóstico

Aunque el uso de la neuroimagen para diagnosticar la mayoría de los trastornos psiquiátricos sigue siendo una lejana perspectiva, este año se han dado grandes pasos con el Alzheimer y con otras formas de demencia. En agosto del 2007, Agneta Nordberg publicó una revisión en la revista *Current Opinion in Neurology*⁷, en la que analiza los resultados obtenidos con una nueva técnica de proyección de imagen del amiloide usando la tomografía por emisión de positrones, y que permite observar claras diferencias entre los cerebros de los pacientes con Alzheimer y de controles sanos. Los resultados sugieren que el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer es posible. De manera semejante, un estudio de caso, publicado en la edición de marzo del 2007 de la revista *Archives of Neurology*⁸, mostró el exitoso uso del agente de neuroimagen Pittsburgh Compound B para detectar dificultades cognitivas leves.

Estudios como estos aportan la esperanza de que la neuroimagen pueda ayudar a diagnosticar los trastornos de ansiedad y del espectro autista. Pero uno de los campos más intensos en la búsqueda de un mejor diagnóstico, es el referente a los estados de conciencia reducidos, especialmente con el fin de distinguir a las personas que están en un estado vegetativo permanente de los que están en un estado de mínima conciencia.

Aunque no ha habido grandes avances técnicos en este campo en el 2007, el marco ético continuó desarrollándose. En junio, Judy Illes y Joseph Fins organizaron un exitoso seminario en la Stanford University, «Ethics, Neuroimaging, and Limited States of Consciousness» (Ética, Neuroimagen y Estados de Conciencia Reducidos), en el que numerosos expertos pudieron discutir sobre estas temáticas. Estuvieron de acuerdo en muchos aspectos, incluyendo: la investigación y los objetivos clínicos de los estudios en neuroimagen implicando a pacientes con estados de conciencia

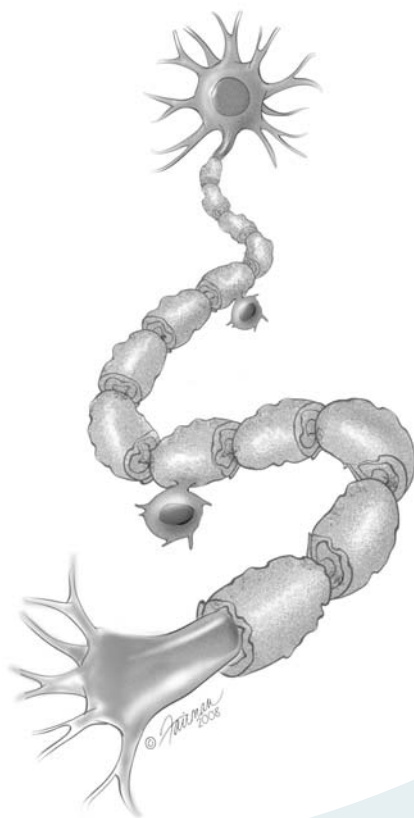
reducidos; las dificultades por obtener un consentimiento informado o la autorización para estos estudios; y los protocolos experimentales éticamente coherentes en cuanto a la selección de candidatos y al diseño de los exámenes. Una edición especial de la revista *American Journal of Bioethics Neuroscience* dedicada enteramente a este tema, será publicada próximamente.

Pero aunque los neuroéticos logren un consenso en cuanto a estas preguntas, y aunque la neuroimagen siga mejorándose, los investigadores y los médicos deberán seguir debatiendo preguntas mucho más delicadas tales como la interpretación de las imágenes del cerebro y de su valor en el pronóstico de pacientes con trastornos de la conciencia. En un artículo publicado en abril en la revista *Neurology*, Joseph Fins, Nicholas Schiff, y Kathleen Foley, recomendaron intentar definir la epidemiología del estado de mínima conciencia, clarificar los mecanismos de recuperación, e identificar marcadores clínicos para el diagnóstico y el pronóstico, que sean útiles para la toma de decisiones respecto a esos pacientes⁹.

Trastornos neuroinmunitarios

Convergiendo hacia el receptor IL-7 58

El sol ilumina la esclerosis múltiple 61



El sistema inmune utiliza un amplio y variado arsenal de células interdependientes, que comunican por medio de moléculas, para protegernos contra el constante ataque de los organismos causantes de enfermedad. Sin embargo, si estas células y moléculas del sistema inmune son mal dirigidas, o reguladas, también pueden causar enfermedad.

Aunque no está claro porqué el sistema inmune es el agresor en la enfermedad neurológica de la esclerosis múltiple. Los daños de la respuesta inmune a la capa aisladora de mielina alrededor de los axones de las células nerviosas en el cerebro y en la médula espinal, alteran la transmisión de los impulsos nerviosos de una célula a otra. La esclerosis múltiple puede presentar una gran variedad de síntomas, que van desde problemas de visión a una dificultad para caminar, y, a menudo, la enfermedad progresa con altos y bajos haciendo que los síntomas empeoren periódicamente.

La susceptibilidad a padecer la esclerosis múltiple depende de factores tanto genéticos como ambientales, pero es probable que numerosos genes y factores ambientales interactúen recíprocamente para influenciar el desarrollo y la progresión de la enfermedad. La evidencia de que el sistema inmune está implicado en la esclerosis múltiple es fuerte, y la investigación en el 2007 aportó nuevas pruebas sobre cómo los factores genéticos y ambientales afectan ese sistema.

Convergiendo hacia el receptor IL-7

En 1972, la genética relacionó un grupo de genes del sistema inmune llamados HLA (Human Leucocyte Antigen), con el riesgo de esclerosis múltiple. Desde entonces ha habido pocos adelantos en la identificación de otros factores genéticos de riesgo. Pero, la publicación en el 2001 de la secuencia del genoma humano (la serie completa de instrucciones del ADN en las células humanas), ha permitido grandes progresos en los análisis genéticos. Usando nuevas técnicas de laboratorio y potentes computadoras, los investigadores pueden ahora analizar inconcebibles cantidades de datos, buscando la evasiva aguja en el pajar genómico.

De los 3 mil millones de pares de bases que tiene el genoma humano, la mayoría de la variación genética está presente en unos 250.000 a 500.000 segmentos de ADN. El escaneo simultáneo de estos segmentos es posible con la tecnología de los microarreglos de ADN, o «chips genéticos.»

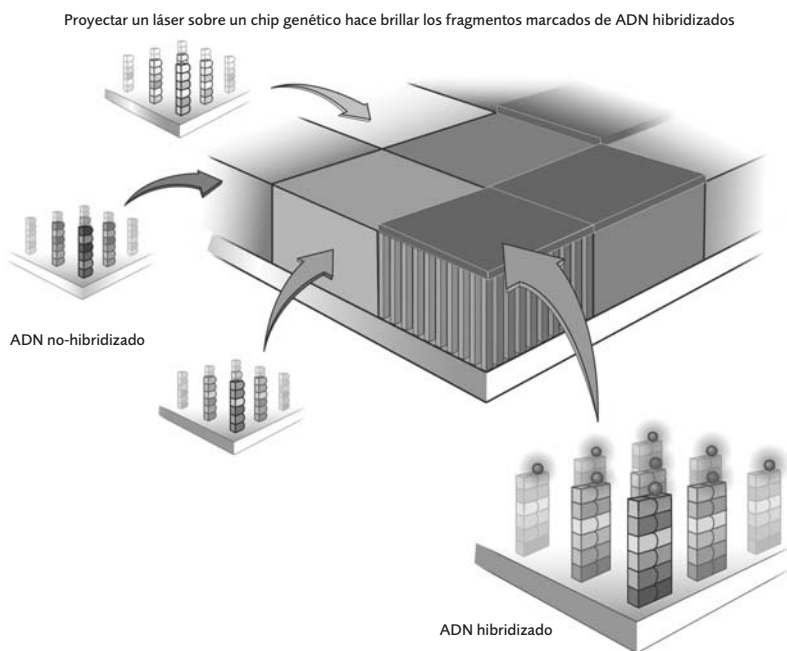


Microarreglo de ADN, o «chip genético». Gracias a ellos, se han logrado determinar los factores de riesgos genéticos de la esclerosis múltiple.

Los escaneos del genoma completo han revelado genes asociados con el cáncer de seno, las enfermedades cardíacas, y el diabetes¹. Estos escaneos requieren un gran número de muestras para revelar asociaciones estadísticamente significativas, ya que los múltiples factores genéticos tienen cada uno por separado un efecto muy pequeño. (Para más información sobre «asociaciones en el genoma completo,» vea también «Trastornos psiquiátricos, adictivos y de comportamiento,» página 71.)

Los resultados de un escaneo del genoma completo, en busca de los genes implicados en la esclerosis múltiple, fueron publicados en la edición del 30 de Agosto de la revista *New England Journal of Medicine*². Un consorcio internacional de investigadores utilizó la tecnología de los chips genéticos para examinar cientos de miles de variaciones genéticas en un total de 12.000 muestras. Sin ideas preconcebidas, los investigadores confirmaron la relación entre la región HLA y la enfermedad; y además lograron determinar dos otros marcadores: uno en el gen del receptor de la interleuquina-2 (IL-2) y uno en el gen del receptor de la interleuquina-7 (IL-7). Las interleuquinas son proteínas del sistema inmune que sirven para la comunicación entre las células; además de servir para comunicar, también pueden afectar el funcionamiento de ciertas células.

Estos receptores son importantes para las señales que se envían las células del sistema inmune. Al igual que las proteínas asociadas al gen HLA, los receptores IL-2 e IL-7 son importantes reguladores del sistema inmune. Por lo tanto tiene sentido que los genes de los receptores de estas



Los fragmentos de ADN hibridados brillan cuando la luz de un láser es proyectada sobre un microarreglo que contiene millones de fragmentos.

dos interleuquinas puedan estar implicados en la esclerosis múltiple. Sin embargo, en este estudio no hubo ningún intento de ir más allá que la simple asociación estadística.

A menudo, los estudios genéticos pueden revelar varios factores genéticos de riesgo para una enfermedad en particular, pero ninguno de ellos en sí es fuerte. Los subsecuentes esfuerzos para confirmar tales factores de riesgo a menudo fallan. Ahora, con la combinación de diversos métodos experimentales, que Michael Hauser de Center for Human Genetics en la Duke University apodó «convergencia genómica», los científicos pueden adentrarse en los candidatos genéticos más prometedores.

Un fuerte marcador genético puede emerger combinado los resultados de estudios que asocian genes a enfermedades presentes en familias, analizando cómo los genes son heredados, y examinando qué genes están activos en los tejidos afectados por la enfermedad. Este procedimiento ha sido utilizado para estudiar la genética de varias enfermedades neurológicas

complejas, incluyendo la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, así como la esclerosis múltiple.

Basándose en un procedimiento de convergencia genómica, dos estudios publicados en la edición de Septiembre del 2007 de la revista *Nature Genetics*, evaluaron los genes candidatos propuestos por estudios anteriores tanto genéticos como funcionales^{3,4}. Al igual que las investigaciones con escaneo genético, los estudios también implicaron al receptor IL-7. De hecho, ellos identificaron la misma variación de una sola base (polimorfismo de base única, o SNP) en el gen que produce el receptor para la IL-7.

Esta particular variación genética dificulta el ligamiento del receptor a la membrana celular, donde cumple su función de señalización. Además esto hace que el receptor esté presente en forma soluble y pueda ligar la IL-7, impidiendo que interactúe con las células. De hecho, así ocurre, tanto a nivel de laboratorio como en las personas con esclerosis múltiple. Esta variación reduciría teóricamente el efecto de la IL-7 en el cuerpo. Además, la expresión de los genes para los receptores de la IL-7 y de la IL-7 está alterada en el líquido cerebroespinal de las personas con la enfermedad.

Se sigue acumulando evidencia de que la IL-7 y su receptor, juegan un papel importante en el proceso de la enfermedad, aunque todavía no está claro cuál es. Aunque el incremento del riesgo de la enfermedad atribuido al gen del receptor de la IL-7 es pequeño, es cada vez más difícil de ignorar. Nuevos estudios sobre el receptor de la IL-7 podrían revelar su implicación en la esclerosis múltiple y proporcionar así nuevas formas de tratamiento⁵.

La implicación de la IL-7 en el desarrollo de la enfermedad sería solamente uno de los numerosos mecanismos que causan esta enfermedad. Su análisis, así como el de otros marcadores genéticos, permitirían establecer qué ocurre en los pacientes a nivel individual, mejorando los procedimientos de diagnóstico, y personalizando el tratamiento para cada uno de los pacientes.

El sol ilumina la esclerosis múltiple

El riesgo de desarrollar esclerosis múltiple está fuertemente asociado a la latitud; vivir lejos del ecuador aumenta el riesgo. Las personas que comparten un mismo ancestro tienen una susceptibilidad diferente en función

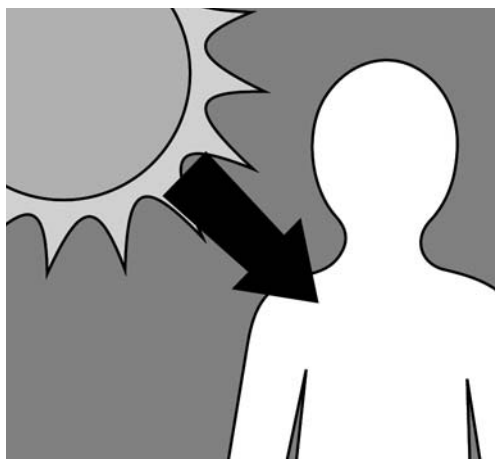
de la latitud donde habitan, especialmente cuando son jóvenes. Una reciente investigación considera el sol como el causante de este fenómeno.

Un estudio, publicado en la revista *Neurology*, examinó el efecto de la exposición al sol durante la infancia en pares de gemelos idénticos en América del Norte⁶. El estudio, dirigido por Thomas Mack de la Keck School of Medicine en la University of Southern California, demostró que, en los pares de gemelos, el que estuvo más tiempo al aire libre (por ejemplo ir a la playa, o practicar deportes en equipo), tenía un menor riesgo de padecer la esclerosis múltiple. Al estudiar a gemelos genéticamente idénticos, los investigadores pueden demostrar la implicación de factores ambientales sin tener que considerar las diferencias genéticas.

Otro estudio, realizado en Noruega y publicado en la revista *Journal of Neurology*, demostró que la exposición al sol durante la infancia reduce los riesgos de esclerosis múltiple⁷. El estudio también demostró que una dieta rica en pescado reduce el riesgo. Los autores, dirigidos por Margitta Kampman, sugieren que el alto contenido de vitamina D de los pescados es la causa protectora.

Existe evidencia de que la vitamina D tiene un efecto directo sobre el cerebro. Los estudios han demostrado que la vitamina D reduce el riesgo de infarto cerebral en los modelos animales. El efecto protector de la exposición al sol vendría de una exposición a la radiación ultravioleta, lo que indirectamente está relacionado con la producción de vitamina D. Obtenemos una parte de la vitamina D de los alimentos, pero la mayoría es producida por la piel al ser expuesta al sol, por eso la vitamina D también es llamada la vitamina del sol. En invierno, cuando los días son cortos y el sol está bajo en el cielo, las deficiencias en vitamina D son comunes. De hecho, las personas que viven en latitudes a nivel o más al norte de Boston, no obtienen vitamina D del sol entre los meses de noviembre y febrero.

Se sabe que la vitamina D es importante para mantener la densidad de los huesos. Sin embargo los efectos reguladores de la vitamina D sobre el sistema inmune son menos conocidos. Los receptores para la vitamina D están presentes en las células del sistema inmune, y la deficiencia en vitamina D está asociada a enfermedades autoinmunes, o inflamatorias, incluyendo el asma, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria del intestino, y la diabetes. Actualmente, los científicos están evaluando el papel protector de la vitamina D en modelos de ratón para la esclerosis múltiple.



La investigación en el 2007 mostró que la vitamina D, producida por la piel al ser expuesta al sol, puede reducir el riesgo de esclerosis múltiple.

Recientes estudios a nivel de la población han demostrado que los niveles de vitamina D en la sangre están inversamente correlacionados con el riesgo de ser diagnosticado con esclerosis múltiple. Un estudio realizado en Tasmania, Australia, demostró que las personas con esta enfermedad tenían niveles bajos de vitamina D en la sangre⁸. Un estudio del personal militar de los E.U., publicado el 20 de Diciembre del 2006 en la revista *Journal of the American Medical Association*, midió la evolución de los niveles de vitamina D a lo largo del tiempo, y encontró que una reducción de los niveles precedía los primeros síntomas de la esclerosis múltiple.

Estos descubrimientos apoyan la hipótesis de que una deficiencia en vitamina D es un factor que contribuye a la esclerosis múltiple, y no es el resultado de una disminución a la exposición al sol a causa de la invalidez que provoca la enfermedad⁹. Otro estudio, esta vez realizado en Finlandia y publicado en la revista *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, demostró que una disminución de los niveles de vitamina D en la sangre están asociados a un agravamiento de los síntomas de la enfermedad¹⁰.

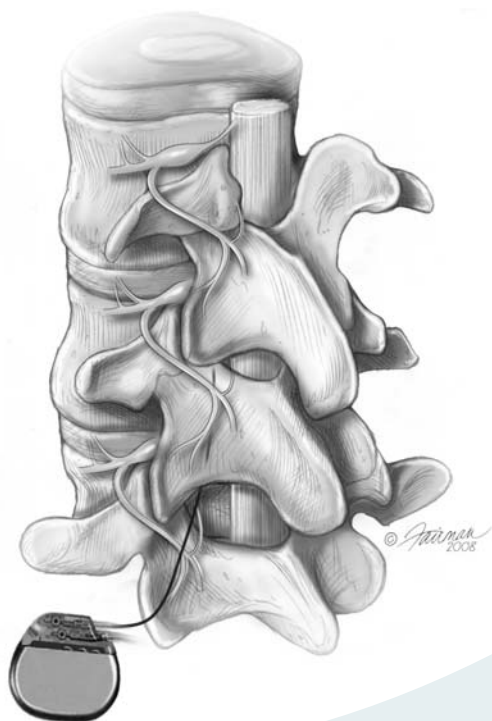
Debido al efecto que tiene la vitamina D sobre la esclerosis múltiple y sobre otras enfermedades, los investigadores recomiendan un consumo de vitamina D. Actualmente, el Institute of Medicine of the National Academy of Sciences considera que 200 unidades internacionales (UI), o 5 microgramos, de vitamina D al día, son recomendables para las personas menores de 50 años. En septiembre del 2007, la Canadian Paediatric

Society publicó una recomendación para que las mujeres embarazadas y las madres nodrizas, tomen un suplemento de 2.000 UI de vitamina D al día¹¹.

El grupo de investigadores también recomendó que los bebés exclusivamente amamantados tomen 400 UI de vitamina D, y que los bebés que viven por encima de 50 grados de latitud (tan al norte como Edmonton, Alberta) tomen 800 UI durante los meses de invierno. Los estudios animales sugieren que la vitamina D también puede ser utilizada para prevenir y para tratar la esclerosis múltiple, pero más estudios son necesarios antes de que esto pueda ser aplicado a los seres humanos.

Dolor

El dolor crónico y la adicción a los opiáceos	66
La señalización del dolor	67
Un alivio eficaz del dolor: la neuroestimulación	69



En los Estados Unidos, el dolor es la primera razón que incita a las personas a buscar asistencia médica. Sin embargo, los médicos continúan luchando para encontrar medios más eficaces de tratar y de aliviar, el dolor crónico y agudo.

Los investigadores del dolor adoptaron diferentes estrategias en el 2007. Algunos intentaron reducir la adicción a las poderosas drogas opiáceas, que son generalmente la mejor manera de aliviar el dolor. Otros identificaron un circuito crucial para el dolor, lo que abre la puerta a nuevos tratamientos para los pacientes que sufren de un dolor «fantasma», después de una lesión de la médula espinal. Finalmente, otros encontraron un tratamiento más eficaz para el dolor neuropático crónico, dando esperanza a millones de personas que sufren del incapacitante dolor de espalda.

El dolor crónico y la adicción a los opiáceos

Durante miles de años, el opio ha sido utilizado para aliviar el dolor y el sufrimiento. Hoy en día, numerosas drogas derivadas del opio, llamadas drogas opiáceas, son utilizadas tanto a fines legítimos como ilegítimos. La predisposición de estas drogas a la adicción, a causa de su efecto euforizante, genera un conflicto en los médicos, que deben buscar un equilibrio entre la necesidad de aliviar el dolor del paciente y el riesgo de provocar dependencia.

Investigadores en la Wake Forest University School of Medicine han descubierto que, si bien el dolor crónico reduce el efecto analgésico de muchas drogas opiáceas, también tiende a disminuir la tendencia a la adicción de algunas de estas; entre ellas está la morfina, la hidromorfona, y el fentanil. Los resultados, publicados el 27 de febrero del 2007 en la revista *Anesthesiology*, sugieren que si el dolor crónico no es tratado adecuadamente con las drogas apropiadas, los pacientes van a dejar de tomar las drogas prescritas y van a buscar otras alternativas, incluyendo la heroína y la metadona, que son más eficaces contra el dolor crónico pero que provocan las temidas adicciones¹.

Los investigadores en la Wake Forest implantaron catéteres en ratas, la mitad con los nervios espinales ligados o torcidos, y las entrenaron a autoadministrarse clonidina y adenosina, dos drogas opiáceas eficaces para contrarrestar la hipersensibilidad al dolor. Los investigadores encontraron que ninguna de estas drogas modificaba la conducta de búsqueda

de heroína en las ratas normales, ya que, según ellos, las regiones responsables del abuso de heroína están en el cerebro y no en la médula espinal.

Sin embargo, en las ratas con un dolor crónico, los investigadores observaron que una inyección de clonidina en la espina dorsal reducía drásticamente la conducta de búsqueda de heroína. La inyección de adenosina a nivel espinal no afectó la conducta de búsqueda de drogas en las ratas heridas, aunque se sabe que esta droga alivia la hipersensibilidad al dolor después de una lesión nerviosa. Estos resultados sugieren que, por lo menos en el modelo animal, la clonidina y la adenosina administradas conjuntamente pueden aliviar el dolor sin inducir el deseo de consumir heroína.

Un cierto tipo de pacientes con dolor crónico es propenso a una conducta de búsqueda de drogas.

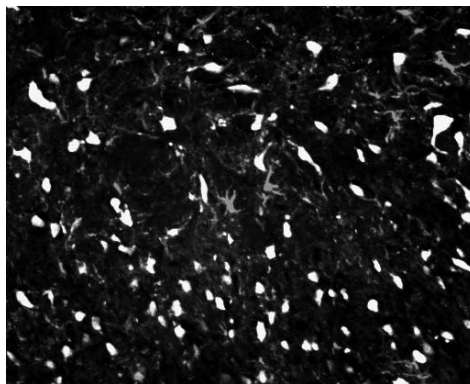
Otro estudio reveló que un cierto tipo de pacientes con dolor crónico es propenso a una conducta de búsqueda de drogas. Los investigadores en el Massachusetts General Hospital examinaron varios estudios para determinar cómo la adicción a los opiáceos está relacionada con el alivio del dolor crónico. Los investigadores afirmaron, en la revista *Pain* de junio, que la suposición de que la adicción es rara en los pacientes tratados para el dolor crónico es errónea². Más bien, la conducta de búsqueda de drogas y otros comportamientos problemáticos, ocurren en un pequeño grupo de pacientes con dolor crónico. Además, la forma cómo la adicción comienza es diferente para este subgrupo. Específicamente, en este subgrupo, la transición hacia la adicción es más sutil y más difícil de identificar.

Aunque los médicos poseen abundante información para prevenir la adicción a los opiáceos durante el tratamiento de los pacientes con dolor crónico, los investigadores insisten en que se necesitan mejores herramientas para poder determinar cuál de estos pacientes es más propenso a volverse adicto. Además dicen que, de esta forma, los médicos podrán desarrollar tratamientos estructurados con la ayuda de especialistas de la adicción; lo cual podrá requerir el uso de drogas alternativas a los opiáceos.

La señalización del dolor

Casi 80% de las personas que sufren de una lesión de la médula espinal manifiestan un dolor clínico, descrito como: sensaciones de quemaduras, o un dolor agudo y punzante. Además, muchos pacientes que han perdido completamente la sensación en alguna parte de sus cuerpos sufren de un dolor fantasma, es decir ellos «sienten» y experimentan dolor, en una parte

Las células microgliales, que aparecen aquí como puntos brillantes entre las neuronas del asta dorsal lumbar, son una de las causas del dolor crónico que surge después de una lesión de la médula espinal.



de su cuerpo que está por debajo de la lesión de la médula espinal y que ya no produce ninguna sensación.

Científicos en el Yale University Center for Neuroscience and Regeneration Research, consideran que un disfuncionamiento del sistema nervioso es el causante de este dolor anormal que aparece a menudo después de una lesión de la médula espinal. Los investigadores reportaron el 28 de febrero del 2007 en la revista *Journal of Neuroscience*, que habían encontrado, por primera vez, una vía de señalización directa en la médula espinal dañada, entre las neuronas y la microglia. La microglia son las células inmunes que residen en el sistema nervioso central y que organizan las respuestas inflamatorias para proteger el sistema nervioso; en ciertos casos estas respuestas pueden ser más dañinas que benéficas³.

Usando ratas adultas con una lesión por contusión de la médula espinal, los investigadores encontraron que una molécula llamada prostaglandina E2 es clave en el dolor crónico mediado por la microglia. Esta molécula es liberada por la microglia activa y contribuye a la sensibilización de las neuronas espinales después de la lesión.

Los investigadores de Yale consideran que, alterar este mecanismo de señalización entre la microglia y las neuronas podría exitosamente aliviar el dolor causado por una lesión de la médula espinal. Actualmente los investigadores examinan compuestos que bloquearían la vía de señalización en la médula espinal. Uno de estos compuestos es la minociclina, un antibiótico aprobado por la Food and Drug Administration para tratar numerosas infecciones, y que ahora está siendo evaluado con ensayos clínicos para

determinar su uso en el tratamiento de varios trastornos neurológicos tales como la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, y la esclerosis múltiple.

El equipo de Yale está utilizando una técnica de imagen cerebral, llamada tomografía de emisión de positrones, para confirmar que un mecanismo de dolor similar, o idéntico, también existe en los seres humanos. Si es así, evaluarían la eficacia de la minociclina en pacientes con lesiones de la médula espinal, con el fin de inhibir el mecanismo de señalización de dolor de la PGE2.

Un alivio eficaz del dolor: la neuroestimulación

El dolor de espalda es uno de los problemas médicos más frecuentes en los Estados Unidos, afecta cerca del 80% de la población en algún momento de sus vidas. Según un estudio de la Duke University del 2004, el dolor de espalda –dolor de espalda baja, dolor de cuello, o ciática– le cuesta a los Estados Unidos casi 100 mil millones de dólares al año en cuentas médicas, pensión por invalidez, y pérdidas de productividad. Aunque las terapias y la cirugía convencionales han probado ser eficaces en aliviar el dolor de espalda, los investigadores han encontrado que la neuroestimulación, un tratamiento que implanta un dispositivo médico para suministrar impulsos eléctricos, es aún mejor para aliviar el dolor neuropático crónico en la espalda y en las piernas. Los impulsos eléctricos son enviados en el espacio epidural en la espina dorsal para impedir que las señales de dolor lleguen al cerebro.

En el más grande, multicentrado, aleatorio y controlado ensayo clínico de neuroestimulación jamás realizado, un consorcio internacional de investigadores, dirigido por Krishna Kumar del Regina General Hospital en Canadá, mostró que la neuroestimulación proporciona un mejor alivio del dolor, una mejor calidad de la vida y una mejor capacidad funcional, que los tratamientos convencionales tales como las drogas para el dolor, los bloqueadores nerviosos farmacéuticos, las inyecciones de esteroides, la terapia física y la quiropráctica.

El estudio, publicado en la revista *Pain* de noviembre, demostró que seis meses después del tratamiento, la mitad de los pacientes que recibieron la neuroestimulación, además de los tratamientos convencionales, presentaron una reducción mayor del 50% del dolor en sus piernas, en comparación a los pacientes que recibieron únicamente una terapia convencional⁴.

Los pacientes que tuvieron al menos una cirugía de espalda a causa de una hernia discal, experimentaron un dolor moderado a intenso en una, o ambas piernas, y en la espalda durante los seis meses que siguieron la cirugía.

Dado que el incapacitante dolor neuropático es difícil de tratar, los investigadores consideran que la neuroestimulación debe formar parte de la lista de los tratamientos propuestos comúnmente a los pacientes con dolores crónicos de espalda.

En la costa oeste de los Estados Unidos, médicos en el Coast Pain Management en California reportaron en la edición de Julio de la revista *Neuromodulation*, que un tipo de neuroestimulación llamado estimulación nerviosa periférica de zona es una alternativa segura y eficaz para los pacientes con dolores de espalda baja⁵. Los médicos-científicos examinaron la eficacia de este tratamiento en seis pacientes con dolores crónicos de espalda baja resistentes a las terapias convencionales. A diferencia de la estimulación directa de la médula espinal o de nervio periférico, la estimulación nerviosa periférica de zona utiliza sondas colocadas en la piel en la zona del dolor para estimular los nervios implicados. Para cada uno de los seis pacientes, la estimulación nerviosa periférica de zona condujo a una reducción de la medicación para el dolor y a un aumento del nivel de actividad, mejorando así la calidad de vida.

Según los investigadores, la estimulación nerviosa periférica de zona tiene ventajas sobre otras formas de neuroestimulación, incluyendo menos complicaciones y una menor morbilidad. Este tratamiento es prometedor para completar las terapias existentes y por lo tanto merece que más estudios le sean dedicados.

Trastornos psiquiátricos, adictivos y de comportamiento

Depresión	72
El trastorno bipolar	76
El trastorno obsesivo-compulsivo	77
Esquizofrenia	77
Alcoholismo	78
Las futuras direcciones para la investigación y para los tratamientos	78



En el 2007, la investigación sobre la salud mental buscó, por un lado mejorar la comprensión del origen de ciertos trastornos, y por otro lado encontrar nuevos tratamientos eficaces. Aunque muchos científicos siguieron enfatizando la importancia de la genética en los trastornos psiquiátricos, los estudios que realizaron estuvieron más centrados sobre la implicación de los genes en la respuesta a los tratamientos. Por otro lado, los estudios neurobiológicos han ampliado su ámbito de investigación estudiando los circuitos neuronales y las conexiones entre las diferentes regiones del cerebro, en vez de focalizarse en regiones particulares; se ha comprendido cómo las señales neuronales, interrumpidas o desplazadas, pueden afectar la salud mental.

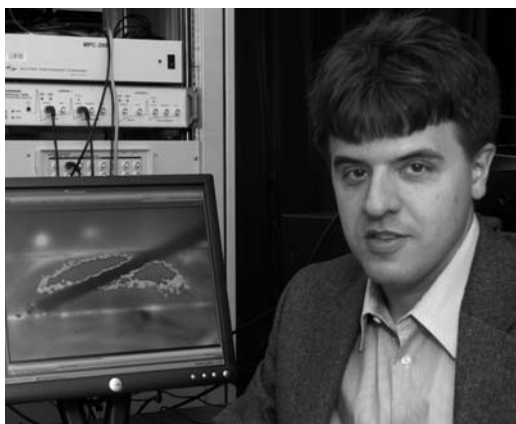
Recientes resultados de los estudios sobre la depresión han permitido determinar anomalías en circuitos nerviosos que podrían ser la causa del trastorno, así como de imaginar tratamientos sin drogas que podrían aliviar estos males. La investigación sobre el trastorno bipolar ha revelado un posible marcador genético y ha permitido desarrollar el primer modelo animal de ratón para ese trastorno, muy útil para futuros estudios. Finalmente, los estudios sobre esquizofrenia y alcoholismo han identificado nuevas drogas para el tratamiento de estas enfermedades.

Depresión

Hace ya bastante tiempo que el hipocampo, estructura completamente integrada en el sistema responsable de las emociones humanas –el sistema límbico–, ha sido relacionado con la memoria y el tratamiento de la información espacial. En base a los descubrimientos de que el hipocampo proyecta sus conexiones a regiones del cerebro implicadas en la depresión, y que un antidepresivo que estimula la neurogénesis en el hipocampo, está relacionado con el comportamiento positivo en respuesta a esta droga, esta región se ha vuelto un centro de interés en el estudio de la depresión.

En un artículo en la revista *Science* del 10 de Agosto, Karl Deisseroth y sus interdisciplinarios colegas en la Stanford University, identificaron un circuito neurofisiológico del hipocampo, que incluye el giro dentado, que estaría relacionado con la depresión¹. Este circuito puede ser interesante para futuras intervenciones.

El grupo sometió un grupo de ratas a situaciones estresantes tales como la privación del sueño, una intensa iluminación y fuertes ruidos.



El investigador Karl Deisseroth y sus colegas de la Stanford University, utilizaron una técnica de imagen ultra-rápida llamada imágenes por colorante sensible al voltaje, para determinar, en ratas, un circuito del hipocampo implicado en la depresión.

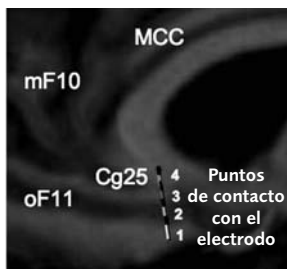
Contrariamente, el grupo control vivió en un ambiente relativamente libre de tensiones. Además, algunas de las ratas estresadas recibieron una medicación antidepresiva.

Después de varias semanas, ambos grupos de ratas fueron observados al ser sumergidos en agua. Las ratas estresadas sin antidepresivos nadaron menos vigorosamente que las ratas no estresadas y que las ratas con la medicación. Según los investigadores, la forma de nadar de las ratas representaría un sentimiento de desespero.

Después, los científicos utilizaron una técnica de neuroimagen muy rápida llamada, proyección de imagen por tinte sensible al voltaje, para medir la actividad eléctrica en la región del hipocampo del cerebro de las ratas, y en particular en las proyecciones a nivel del giro dentado. Encontraron que las señales eléctricas eran vehiculadas normalmente por el circuito en las ratas no-estresadas y en las que recibieron la medicación; pero que estaban interrumpidas en las ratas estresadas, hasta provocando, en ciertos casos, la deterioración del circuito.

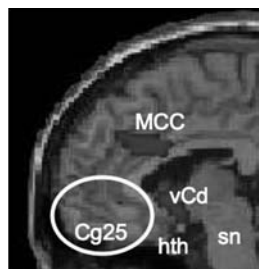
Estos resultados sugieren que puede que no haya una sola causa para la depresión, pero que un solo acontecimiento de la vida, como por ejemplo la muerte un familiar o un trabajo estresante, puede provocar una alteración del circuito y consecuentemente causar los síntomas de la depresión. Los autores también sugieren que este circuito podría ser una región de interés para tratamientos futuros.

Pre-op MRI



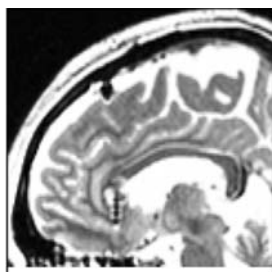
**Implantación del electrodo:
materia blanca Cg25**

Pre-op PET



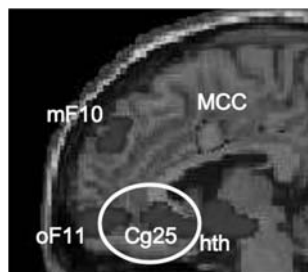
**Depresión:
Cg25 sobreactiva**

Post-op MRI



**Confirmación
implante del electrodo**

6 meses EPC TEP



**Recuperación con EPC
desactivación Cg25**

Estudios anteriores relacionaron un exceso de actividad en el área Cg25, que es parte de la corteza cingular subgenual, con la depresión. Los trabajos realizados en el 2007, sugieren que una estimulación profunda del cerebro en el área Cg25 tiene un efecto antidepresivo. Estas imágenes muestran una reducción de la irrigación sanguínea en el área Cg25 después de una estimulación profunda del cerebro con un electrodo implantado.

Otros circuitos nerviosos en el sistema límbico han sido relacionados con la depresión. Estos circuitos incluyen regiones del cerebro tales como la corteza prefrontal, la amígdala, y la corteza cingular subgenual, que están implicados en las emociones, en la producción de neurotransmisores relacionados con la tristeza, y en la respuesta a las drogas antidepresivas.

En una revisión publicada en septiembre en la revista *Nature Neuroscience* por Kerry J. Ressler y Helen S. Mayberg del Emory University's Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, se argumenta que los progresos

realizados en la identificación y en la comprensión de los circuitos nerviosos relacionados con la depresión, y en la localización de áreas específicas dentro de estos circuitos causantes, que en caso de malfuncionamiento, provocan los síntomas comportamentales, permiten hoy en día utilizar prometedoras terapias libres de drogas². Encontrar alternativas eficaces a las medicaciones antidepresivas es algo crítico para las personas depresivas que no responden correctamente a las medicaciones.

La más destacada de estas alternativas libres de drogas es la estimulación profunda del cerebro (véase también «Trastornos del Movimiento», página 33, y «Neuroética», página 49). Los estudios clínicos de la estimulación profunda del cerebro para la depresión se basaron en los estudios de neuroimagen de Mayberg; quien utilizando la técnica de emisión por positrones, relacionó la corteza subgenual del cíngulo (Cg25), con la depresión severa. La estimulación profunda del cerebro altera la comunicación dentro, y entre, los circuitos del cerebro asociados a esta región por medio de electrodos implantados que envían una estimulación a alta frecuencia.

Este tratamiento tuvo efectos antidepresivos. Se observó una reducción del flujo sanguíneo en el área Cg25 y cambios en numerosas regiones del cerebro implicadas en la regulación del humor y en la respuesta a los tratamientos. Otros estudios clínicos están siendo realizados con un número más grande de pacientes para poder comprobar la seguridad y la eficacia del tratamiento, para determinar cómo el circuito neuronal en esta región está relacionado con la depresión, y para evaluar cómo la estimulación profunda del cerebro altera el funcionamiento de este circuito.

Otras posibles alternativas a las medicaciones antidepresivas son la estimulación del nervio vago, la terapia electroconvulsiva, y la estimulación magnética transcranial repetitiva. La terapia electroconvulsiva sirvió en el pasado para tratar las depresiones que no respondían a las medicaciones y estos últimos años se a vuelto a aceptar. La capacidad de las otras terapias de modificar los circuitos anormales relacionados con el humor y las emociones está siendo evaluada.

Usando técnicas de neuroimagen tales como la tomografía por emisión de positrones y la proyección de imagen por resonancia magnética funcional, antes y después del tratamiento, los científicos pueden observar cambios

locales de la activación del cerebro, evaluando así el funcionamiento de los circuitos implicados. Una mejor comprensión de los circuitos nerviosos en el cerebro permitiría utilizar estas terapias como tratamiento para otros trastornos psiquiátricos, tales como el trastorno obsesivo-compulsivo.

Aunque la estimulación profunda del cerebro es ahora aceptada como tratamiento para los pacientes con la enfermedad de Parkinson que no toleran la medicación a base de L-DOPA, parece también ser prometedora en el tratamiento de las depresiones intratables. Ressler y Mayberg sugieren que más investigaciones son necesarias, no sólo para poder comprender el efecto a largo plazo sobre los pacientes, pero también para poder definir las condiciones óptimas del tratamiento.

El trastorno bipolar

Estudios anteriores sugieren que problemas en la regulación de los ritmos circadianos, es decir el reloj interno del cuerpo, desempeñarían un papel central en el trastorno bipolar; una enfermedad psiquiátrica también conocida como depresión maniaca. En un estudio publicado en la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, Colleen McClung y sus colegas crearon el primer modelo de ratón mutante para el trastorno bipolar. Consiguieron la mutación de un gen llamado clock (circadian locomotor output cycles kaput –bloqueador del funcionamiento locomotor en los ciclos circadianos) provocando así una alteración del ritmo circadiano del animal³.

Se cree que el gen clock produce una proteína necesaria para regular el complejo ciclo de retroalimentación que gobierna los ritmos circadianos en el cerebro. El mutante de ratón de McClung, sin el gen clock, mostró tener un comportamiento maniaco similar a los síntomas humanos del trastorno bipolar. Estos síntomas incluyen hiperactividad y una reducción del tiempo de sueño, así como un aumento de la respuesta a los estímulos nuevos y a estimulantes tales como la cocaína.

El ratón mutante, sin el gen clock, es el primer modelo animal de manía jamás creado, y ofrece una herramienta para estudiar cómo los ritmos circadianos son regulados neuralmente y genéticamente, y cómo un malfuncionamiento de estos ritmos puede provocar los síntomas bipolares. Además, el modelo ofrece a los investigadores la posibilidad de desarrollar nuevos y mejores tratamientos para los pacientes con el trastorno bipolar.

El trastorno obsesivo-compulsivo

En los últimos años, la investigación ha relacionado el cuerpo estriado con el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), este cuerpo es el centro de entrada del sistema de los ganglios de la base. Este sistema está implicado en el control motor, el aprendizaje, y el mecanismo de recompensa.

Guoping Feng y sus colegas evaluaron esta hipótesis. En un artículo publicado en la revista *Nature*, el equipo de Feng utilizó técnicas genéticas de knockout para desactivar en ratones el gen *sapap3*, que es indispensable para la comunicación sináptica a base del neurotransmisor glutamato entre las neuronas del cerebro⁴.

Estos descubrimientos permiten nuevos adelantos sobre las causas neurobiológicas subyacentes al trastorno obsesivo-compulsivo, y abren puertas para tratamientos futuros.

Los ratones mutantes, sin el gen *sapap3*, presentaron varios síntomas de tipo TOC, incluyendo una fuerte ansiedad y una higiene personal excesiva hasta el punto de arrancarse el pelo. Sin embargo, cuando los ratones fueron tratados con fluoxetina (Prozac), una droga utilizada comúnmente para tratar el TOC, o cuando el gen *sapap3* fue reactivado directamente en el estriado de los ratones, los síntomas disminuyeron.

Estos descubrimientos permiten nuevos adelantos sobre las causas neurobiológicas subyacentes al trastorno obsesivo-compulsivo, y abren puertas para tratamientos futuros. Los estudios y los tratamientos anteriores se centraban en el neurotransmisor serotonina, ahora bien, dado que este resultado implica al glutamato, se podrían imaginar nuevas terapias a base de drogas que alteran la neurotransmisión del glutamato.

Esquizofrenia

En el 2005 y en el 2006, estudios independientes demostraron que las medicaciones antipsicóticas atípicas, o de segunda generación, eran menos eficaces que las drogas más antiguas con mayores efectos secundarios. En un estudio, dirigido por Jeffrey Lieberman y publicado en el 2005 en la revista *New England Journal of Medicine*, la única excepción fue para la olanzapina, una droga atípica para la cual los pacientes redujeron su uso en una menor proporción que para las otras drogas⁵. Sin embargo, los pacientes mostraron un aumento de peso y otros efectos secundarios metabólicos. Los resultados de estos estudios causaron mucha

preocupación en los psiquiatras y en los investigadores ya que limitaban las opciones de tratamiento para los pacientes esquizofrénicos.

Otro grupo de investigadores, dirigido por Sandeep Patil de los Lilly Research Laboratories, probó una nueva droga llamada LY2140023, que reduce el neurotransmisor glutamato en el cerebro. En un artículo publicado en septiembre en la revista *Nature Medicine*, los investigadores compararon esta nueva droga con la olanzapina y con un placebo, durante cuatro semanas en 200 pacientes con esquizofrenia⁶.

Encontraron que más del 25% de los pacientes que tomaron LY2140023 respondieron positivamente al tratamiento, sin mostrar efectos secundarios negativos. Los resultados sugieren que las drogas que ayudarían al cerebro a adaptarse a las alteraciones de glutamato podrían ser un tratamiento seguro y útil en el futuro para quienes sufren de esquizofrenia.

Alcoholismo

Se han utilizado algunas drogas para el tratamiento del alcoholismo pero sin mucho éxito. Un estudio realizado por Lara Ray y Kent Hutchison, publicado en septiembre en la revista *Archives of General Psychiatry*, sugiere que la naltrexona, un antagonista de los receptores opiáceos, y generalmente prescrita para combatir alcoholismo, es más eficaz en el tratamiento de individuos con un cierto genotipo⁷.

Ray y Hutchison encontraron a las personas adictas al alcohol, con un cierto tipo de gen, llamado OPRM1, no solamente reportan tener mayores sensaciones de intoxicación después de beber, pero también son menos afectadas por el alcohol después de tomar naltrexona. Estos resultados abren puertas para nuevos estudios no sólo sobre indicadores genéticos del alcoholismo, pero también sobre cómo estos indicadores pueden interactuar con el tratamiento.

Las futuras direcciones para la investigación y para los tratamientos

La culminación en el 2005, del International HapMap Project (Proyecto Internacional HapMap), un catálogo de las variaciones genéticas humanas más comunes, proporcionó a los investigadores de la salud mental la oportunidad de emprender estudios del genoma completo para identificar los factores genéticos implicados en los complejos trastornos psiquiátricos. Estudios de «asociaciones del genoma-completo» para las enfermedades

cardíacas, la diabetes, y ciertos cánceres han permitido el descubrimiento y el desarrollo de nuevos tratamientos. Los científicos tienen esperanzas que estudios comparables también puedan ser realizados con la esquizofrenia, el trastorno bipolar, y el trastorno obsesivo-compulsivo.

Thomas R. Insel, director del National Institute of Mental Health (NIMH), y Thomas Lehner de la Division of Neuroscience and Basic Behavioral Science de este instituto, consideran en un editorial de la revista *Biological Psychiatry* de mayo, que el potencial de las asociaciones del genoma-completo es fuerte, pero que los investigadores deben tener ciertos requisitos para realizar con éxito estos análisis⁸. Primero se necesitan muchas muestras con unas características bien definidas, lo cual puede ser difícil de obtener para pequeños laboratorios de investigación que tienen acceso a pocos pacientes. También, los trastornos con amplios, o discutibles, criterios de diagnóstico pueden provocar dificultades en la búsqueda de los factores genéticos implicados.

Para contrarrestar estos problemas, los autores proponen compartir las bases de datos genómicos. Una de ellas es la base de datos del fenotipo de trastorno bipolar del NIMH. Los investigadores en ese instituto compilaron una base de datos de las variaciones genéticas de más de 5.000 personas con el trastorno bipolar⁹.

La base de datos es disponible para los laboratorios y los centros de investigación que buscan identificar indicadores genéticos y sus efectos. Mientras más bases de datos sean establecidas y puestas a disposición de los demás, una mejor comprensión del papel que juegan los genes en trastornos psiquiátricos será posible, al igual que nuevos y más eficaces tratamientos.

Trastornos sensoriales y funcionales

La fiebre	82
La universal apreciación de la música en los humanos	84
La compleja percepción del lenguaje hablado	85



En el 2007, los científicos continuaron explorando la forma cómo el cerebro procesa y responde a los estímulos externos. Investigadores en la Universidad de Harvard estudiaron el mecanismo que provoca la sensación de estar enfermo, y dieron un paso en la forma de reducir estas sensaciones en los pacientes víctimas de ciertas enfermedades. Investigadores en las universidades de Duke y de Johns Hopkins hicieron progresos en elucidar el complicado proceso de percepción de sonido, estudiando conjuntamente la música y el habla.

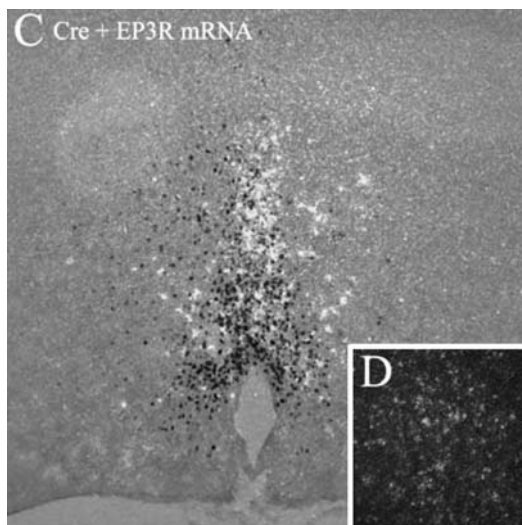
La fiebre

Las personas que sienten que se están enfermando, experimentan síntomas muy conocidos: dolores en el cuerpo, fatiga, reducción del apetito, y escalofríos y sofocos asociados a la fiebre. El cuerpo presenta fiebre en respuesta a ciertas amenazas; las infecciones bacterianas son las causas más comunes de fiebre. Algunas infecciones virales y las enfermedades no-infecciosas que implican el sistema inmune, tales como la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn, también incitan al cuerpo a elevar su temperatura por encima de 37 grados centígrados.

Aunque la fiebre es una experiencia desagradable, ayuda al cuerpo en su lucha contra la infección. Las células de sangre blancas, que son parte del sistema inmune del cuerpo, son más activas cuando la temperatura del cuerpo es elevada, fortificando la defensa contra los organismos invasores¹. También, para los agentes infecciosos es más difícil sobrevivir y multiplicarse en un cuerpo cada vez más caliente. Sin embargo hasta hace poco tiempo, los científicos no comprendían completamente el mecanismo que produce la fiebre.

Los científicos saben que la fiebre aparece cuando la prostaglandina E2 (PGE2), una hormona producida por los vasos sanguíneos a la periferia del cerebro, es liberada en la sangre. Esta penetra en el cerebro y se liga a los receptores de la prostaglandina (EP3Rs), situados en una región específica del hipotálamo llamada el núcleo EP3 preóptico mediano, y en otras regiones del sistema nervioso central.

La pregunta que Clifford B. Saper y su equipo de investigadores en Harvard, buscaron clarificar en el 2007 fue: ¿cuáles receptores de la hormona PGE2 desencadenan la fiebre en el cuerpo?



Los investigadores pueden prevenir la aparición de fiebre en los ratones bloqueando los receptores de prostaglandina EP3 (manchas blancas), localizados encima del tercer ventrículo, una cavidad normal en el cerebro. Las manchas negras son las células que fueron afectadas por la inyección de un gen que bloquea los receptores EP3. El encarte muestra un aumento de este proceso.

El equipo de Saper alteró la respuesta del receptor por medio de un vector viral –un virus benigno modificado para liberar un cierto tipo de material genético–, llamado virus adeno-asociado. En este caso, el virus adeno-asociado «tajaba» selectivamente el gen EP3, de tal modo que ninguna hormona PGE2 podía ligarse a los receptores. El grupo de investigadores, desactivó estos receptores en cerebros de ratones, en específicas y finas regiones, una a la vez; y evaluaron la fiebre.

Cuando los receptores EP3R localizados en el núcleo preóptico mediano fueron desactivados –es decir cuando los genes EP3 eran «tajados»– los ratones no presentaban fiebre en respuesta a una infección².

El equipo de Saper sospecha que la hormona PGE2 y sus receptores EP3R son responsables de toda la gama de síntomas que se sienten al estar enfermo, ya que justamente drogas tales como la aspirina o el ibuprofeno, que bloquean la síntesis de prostaglandinas, reducen la fiebre y el dolor. Ellos decidieron investigar la fiebre por dos razones. Primero, es relativamente fácil de medir la temperatura del cuerpo (más fácil que medir el dolor o la fatiga). Segundo, la investigación sobre la fiebre ha progresado más que la investigación sobre las otras respuestas a las infecciones. En el 2008, Saper y sus colegas planean utilizar otra vez ratones para explorar el papel que juegan la hormona PGE2 y sus receptores EP3R, en la generación de la sensación de dolor durante la enfermedad.

Si el mecanismo por el cual el cuerpo experimenta dolor cuando está enfermo es descifrado tan precisamente como el mecanismo de la fiebre, entonces el dolor podría ser controlado por medio de la hormona PGE2 y de sus receptores. Estos avances permitirían proporcionar a los médicos una alternativa a los narcóticos y a otros remedios contra el dolor, para tratar el malestar de los pacientes con enfermedades crónicas, o en fase terminal –en los cuales el dolor ya no es profiláctico o adaptativo. Idealmente, los médicos podrían simplemente «suavizar» el dolor en estos pacientes para mejorar su condición de vida.

La universal apreciación de la música en los humanos

El oído humano puede detectar una gran variedad de tonos, pero los musicólogos, que estudian la música en las diferentes culturas, han encontrado que las personas utilizan el mismo pequeño subconjunto de tonos, llamado escalas, para la creación de la música. Dale Purves y su equipo de investigación en la Duke University se preguntaron por qué, y plantearon la hipótesis de que esto estaba relacionado con los tonos presentes en el habla. En el 2007, este grupo de investigadores intentó descifrar la conexión entre el habla y los tonos musicales que los seres humanos consideran agradables.

Inicialmente, el equipo pensó que los intervalos musicales preferidos imitaban el ascenso y el descenso del tono cuando los seres humanos hablan. Ellos esperaban poder comparar trazados de las modulaciones tanto para la voz como para las escalas, pero los intervalos no fueron iguales. El equipo se concentró entonces en los así llamados formantes.

Cuando un instrumento produce una nota, esa nota puede ser representada como un espectro. Los formantes son los más importantes componentes de frecuencia medidos cuando un instrumento, incluyendo la voz humana, genera una nota. Cuando una persona pronuncia una vocal, son los tonos más fuertes, o formantes, los que permiten distinguir este sonido de las otras vocales.

Purves y sus colegas analizaron estadísticamente los espectros de la música y de las vocales habladas (los espectros fueron representados visualmente) y descubrieron que en 68% del tiempo, los intervalos de la música juzgada agradable, a través de las épocas y sin importar el país, también fueron observados cuando las personas pronunciaban vocales³. Los armónicos en el habla humana –las frecuencias que armonizan y que forman lo que reconocemos cuando una persona emite una vocal– son a

menudo iguales que nuestros intervalos musicales cromáticos. Es decir, los tonos musicales están contenidos en el habla.

El principio de eliminación en la evolución establece que el gusto estético de los seres humanos debe estar basado en algo práctico. Este descubrimiento sugiere que las armonías agradables para nuestro cerebro permitirían identificar importantes aspectos de nuestro medioambiente, o en todo caso lo fueron en alguna época de nuestra historia. Por ejemplo prestar atención al discurso de una persona explicando la diferencia entre la vida y la muerte puede implicar la vida o la muerte de quien escucha (aún hoy en día); los que escucharon, dado que el discurso les parecía agradable, aprovecharon esta información de supervivencia y lograron reproducirse. La teoría propone que los descendientes de estos seres humanos utilizaron estos mismos agradables intervalos para crear música.

Analizar la música de esta forma estimuló el interés de Purves; él planea ahora investigar la relación entre la música y las emociones. Los seres humanos evalúan la música interpretada en una escala mayor como brillante y llena de esperanza, mientras que un tono en una escala menor les parece melancólica. Purves propone que los cambios en la laringe, que ocurren en respuesta a la actividad en el sistema nervioso, producen los cambios de formante del habla lo que se refleja en estas escalas mayores y menores. Según esta teoría, el sistema nervioso de una persona alegre incita la laringe a producir formantes en escala mayor, y el sistema nervioso de una persona triste resultará en formantes en escala menor.

La compleja percepción del lenguaje hablado

En los años 1970, Murray Sachs y Eric D. Young de la Johns Hopkins University descubrieron el mecanismo con el cual el cerebro codifica, y por lo tanto comprende, el habla. Descubrieron que las células ciliadas en el oído vibran en respuesta al sonido, y que esta vibración es traducida en una señal eléctrica –un impulso nervioso– que los nervios auditivos vehiculan a ciertas regiones del cerebro.

En los años 1980, demostraron cómo el cerebro representa la variedad de información que transita por los oídos. Cada una de las 30.000 fibras auditivas nerviosas codifica para un número muy pequeño de frecuencias. Las frecuencias dominantes, o los formantes –los mismos patrones examinados por el equipo de Purves–, vehiculan por las fibras auditivas nerviosas hasta el núcleo coclear donde son extraídas e interpretadas.

Los intervallos entre las notas en la escala cromática musical (las teclas del piano marcadas), corresponden a los tonos claves del habla de los humanos (las crestas de la línea blanca). Estos picos nos permiten reconocer sonidos vocales y explican porque los humanos aprecian ciertos tonos musicales.



Xiaoqin Wang, quien desde entonces se ha unido al grupo de investigación, está interesado en saber cómo son procesados los estímulos del habla en la corteza auditiva del cerebro. Él comenzó utilizando monos tití para estudiar cómo los animales determinan qué estímulos auditivos requieren atención. El mono tití fue seleccionado por la riqueza de su repertorio vocal; logra transmitir mucha información social y práctica. Además siguen emitiendo sonidos con significado aún estando en cautiverio. Wang y su equipo presentaron grabaciones de llamados de mono al derecho (como los oyen normalmente) y al revés, y encontraron que los monos y los gatos procesan diferentemente los llamados de mono. La respuesta en los gatos a los llamados de mono era la misma si eran presentados al derecho o al revés; pero las neuronas de los monos de la misma especie respondieron más fuertemente a la grabación al derecho, es decir a la versión familiar del llamado. Por lo tanto esto significa que los animales procesan únicamente los sonidos de su propia especie, y esto en una región del cerebro llamada el colículo inferior.

El colículo inferior, que Young ha estudiado intensamente, introduce el tiempo como un factor para la comprensión del habla. Cuando escuchamos un discurso, oímos, desciframos, y almacenamos sonidos en nuestra memoria a corto plazo, y luego anticipamos los próximos sonidos. Cuando escuchamos simultáneamente numerosos oradores, como durante una discusión en grupo, cada flujo de palabras es comprendido por separado. La velocidad a la cual el cerebro le da sentido al discurso es lo

que hace de éste una forma práctica para vehicular información entre los seres humanos.

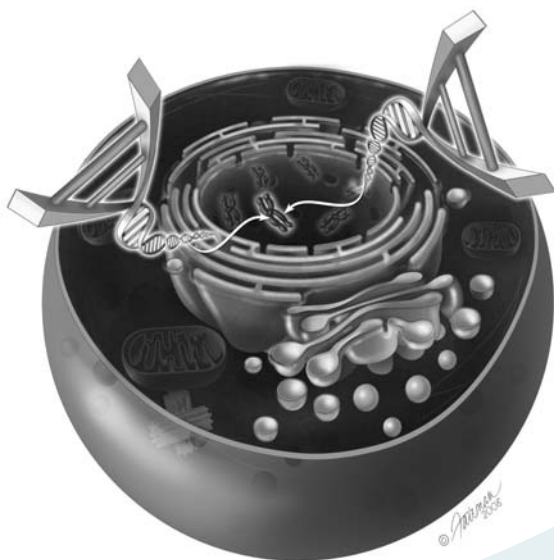
Actualmente, Young está investigando cómo el sistema auditivo utiliza la memoria a corto plazo, en conjunto con el procesamiento secuencial del sonido, para darle sentido al lenguaje. El siguiente paso en su investigación será estudiar los mecanismos que nos permiten anticipar lo que dirá una persona.

Sachs planea integrar el laboratorio de Young y Wang en el 2008, para estudiar cómo un mono tití distingue los llamados de otro mono específico cuando numerosos monos están emitiendo sonidos, ya sea que los este viendo o no. La separación de todos los sonidos provenientes de una misma fuente se llama «formación de un objeto auditivo». Los investigadores están buscando las neuronas en el colículo inferior que realizan este análisis, la misma clase de análisis que le permite a los seres humanos darle sentido a un discurso mezclado, o identificar el sonido de un instrumento en particular en medio de una orquesta.

El grupo de investigadores también planea estudiar el proceso de percepción de la música. Al igual que Purves, Sachs está interesado en cómo el sonido afecta las emociones.

Células madre y neurogénesis

Las células madre en la piel	90
Las células madre provenientes de embriones no viables	91
No todas las células madre nerviosas son iguales	92
Las células madre protegen las neuronas en la ELA	93
Nuevas y poderosas herramientas para estudiar las enfermedades	94



Los inmaduros y versátiles precursores de los tejidos humanos, conocidos como células madre, continúan aportando promesas para la comprensión y el tratamiento de las enfermedades –en particular de las neurodegenerativas, en las cuales poblaciones cruciales de células en el cerebro mueren. En el 2007, los investigadores encontraron nuevas formas de obtener las células madre en grandes cantidades, evitando problemas éticos, ya que utilizaron directamente células del cuerpo, incluyendo el cerebro. Además, numerosos estudios mostraron cómo las células madre pueden ayudar a aclarar los procesos de la degeneración nerviosa y cómo pueden ser una terapia eficaz para compensar la muerte de las células cerebrales.

Las células madre en la piel

En el 2007, la investigación de las células madre dio un paso gigante y se acercó al deseado objetivo de lograr que las células de los tejidos del humano adulto se comporten como las células madre embrionarias; eludiendo así los obstáculos éticos provenientes del uso de embriones. En un estudio publicado en la revista *Cell* del 20 de noviembre, Shinya Yamanaka y sus colegas en la Kyoto University, Japón, insertaron cuatro genes, que son activos durante el desarrollo embrionario, en un virus modificado. Luego, el virus fue introducido en fibroblastos de adultos, que son las células de la piel. Estos genes «reprogramaron» las células de la piel para convertirlas en una línea de células madre que podían renovarse a sí mismas y producir el mismo número de nuevas células que las células madre embrionarias¹. Otro equipo, dirigido por James Thompson de la University of Wisconsin, Madison, utilizó una combinación de genes un poco diferente para reprogramar las células de la piel obtenidas en recién nacidos. Sus resultados fueron puestos en línea el 19 de noviembre y publicados en la edición del 21 de diciembre de la revista *Science*².

Las células madre producidas con este método son igual de «pluripotentes» que las células madre embrionarias, lo que significa que pueden convertirse en cualquier tipo de tejido. Dos estudios, publicados en la revista *Nature* del 19 de julio, uno de Yamanaka y uno de Rudolph Jaenisch en el Whitehead Institute, Boston, obtuvieron, utilizando esta misma técnica, líneas de células pluripotentes a partir de células de la piel de ratón^{3,4}.

La primera aplicación de esta técnica será la de producir líneas de células que contengan los genes causantes de enfermedades específicas, tales

como las formas hereditarias de la enfermedad de Alzheimer o de Parkinson. Estas líneas de células pueden ser utilizadas para investigar cómo los genes provocan la neurodegeneración y para evaluar la eficacia de las nuevas terapias. Se espera, en última instancia, que esta técnica que permite obtener células madre, abra una nueva era de la medicina, en la cual muchas enfermedades del cerebro serán tratadas substituyendo las células nerviosas dañadas por una nueva población de neuronas derivadas de las células de la piel del paciente. Sin embargo, siguen habiendo muchos obstáculos. Por ejemplo, utilizar virus modificados para inyectar genes en las células de la piel puede provocar tumores. Además, las células madre derivadas de las células de la piel no son idénticas a las que son producidas en los embriones, y las diferencias pueden terminar siendo significativas. Aunque estos posibles problemas tienen que ser resueltos exitosamente, la capacidad de producir las células madre en gran cantidad sin tener que usar embriones humanos fertilizados es un gran paso hacia adelante.

Las células madre provenientes de embriones no viables

La exitosa clonación de la oveja Dolly en 1997, por medio de un proceso conocido como transferencia por microinyección de un núcleo de célula somática, trajo la esperanza de que esta misma técnica podría producir un ilimitado suministro de células madre –ya sean a partir de las células sanas de un paciente o, para fines de investigación, a partir de células con anomalías genéticas. Sin embargo, esta técnica necesita insertar el material genético obtenido del paciente en un ovocito. Y obtener ovocitos de seres humanos en suficiente número plantea importantes dificultades tanto técnicas como éticas.

Un estudio publicado el 7 de Junio en la revista *Nature*, muestra cómo eludir estas dificultades. Trabajando con ratones, Dieter Egli y sus colegas en la Harvard University, demostraron que es posible introducir el material de las células madre en embriones fertilizados, o cigotos –algo que nunca se había logrado antes.

En una fase del experimento, los investigadores tomaron cigotos con cromosomas extras –no son viables y no pueden convertirse en una prole viable– removieron los cromosomas anormales, e insertaron el ADN de las células madre que deseaban multiplicar. Aproximadamente de 3 a 5% de los cigotos humanos provenientes de fertilizaciones in vitro tienen esas anomalías y son desechados; esto según un informe, publicado en el 2000, de la American Society for Reproductive Medicine/Society for

Assisted Reproductive Technology Registry (Sociedad Americana para la Reproducción Médica/Sociedad para la Tecnología de Asistencia a la Reproducción)⁵. Este estudio demuestra por primera vez cómo estos cigotos inutilizables –son decenas de miles– pueden convertirse en un extenso abastecimiento de células madre.

Esta técnica no destruiría una vida potencial, puesto que las anomalías cromosómicas de estos embriones son incompatibles con la vida. Además, el material genético de las resultantes células madre no vendría de los donadores. Esta técnica podía proporcionar una manera éticamente aceptable de generar células madre en suficiente cantidad para investigar muchos trastornos genéticos humanos⁶.

No todas las células madre nerviosas son iguales

Para poder dominar el enorme potencial terapéutico de las células madre nerviosas, los investigadores deben tener una minuciosa comprensión de los factores que controlan el desarrollo de estas células. Generalmente se considera que las células madre nerviosas inician su vida en un estado uniforme y que pueden adoptar cualquier trayectoria de desarrollo.

Sin embargo, esta suposición se basa en estudios con cultivos de células; en cambio se sabe mucho menos sobre el comportamiento de las células madre en el cerebro. Un estudio publicado el 20 de Julio en la revista *Science* mostró que el destino de una célula madre dependía de su localización⁷.

Trabajando con ratones recién nacidos y con ratones adultos, Arturo Alvarez-Buylla y sus colegas de la University of California en San Francisco, le siguieron la pista a la progenie de pequeños grupos de células madre. Las células madre fueron marcadas selectivamente y permanentemente, con una proteína fluorescente verde. El equipo de investigación determinó el destino de las células madre localizadas en quince distintas regiones todas situadas en una amplia región «germinal» del cerebro en el adulto, en donde las neuronas y otras células cerebrales continúan generándose después del nacimiento del animal.

Las células nerviosas maduras, marcadas en verde, se formaron en todas las regiones, pero los tipos de neuronas eran diferentes y dependían del sitio de origen. Además, las células madre demostraron ser muy resistentes a un cambio de medioambiente. Incluso cuando eran extraídas del



Clive Svendsen y sus colegas de la University of Wisconsin, Madison, desarrollaron células madre que secretan un compuesto neuroprotector llamado factor neurotrófico derivado de la glía, o GDNF. Implantes, en ratas, de estas células madre impidieron que las neuronas motoras, afectadas por una ELA, murieran.

cerebro, colocadas en cultivo, y expuestas a una variedad de factores de crecimiento –o cuando eran trasplantadas en otros sitios de las regiones germinales de otros animales– las células madre si daban origen a neuronas y a otras células de cerebro, pero los tipos correspondían a los de la región de origen. Este descubrimiento sugiere que aunque las células madre son de hecho versátiles, el tipo de neurona que una célula madre va a generar es específico a la región del cerebro donde se encuentra y no es posible cambiarle su futura identidad al trasplantarla a otra región. Esta especificidad de la región puede restringir la utilidad terapéutica de una cierta población de células madre.

Las células madre protegen las neuronas en la ELA

Las células madre son muy llamativas por la capacidad que tienen de producir células sanas que reemplazarían las células que mueren en las enfermedades degenerativas. Pero también pueden ser utilizadas para liberar sustancias con un efecto terapéutico para las neuronas enfermas.

Trabajando con una línea de células madre embrionarias, Clive Svendsen y sus colegas de la University of Wisconsin, en Madison, modificaron las células madre para que secreten un compuesto llamado el factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), con el fin de alimentar y de proteger las neuronas. Publicado en la edición del 31 de julio de *PLoS One*, la revista en línea de la Public Library of Science, los investigadores implantaron las células madre que secretan el factor en las médulas espinales de ratas con una esclerosis lateral amiotrófica (ELA, o enfermedad de Lou Gehrig); enfermedad que ataca las neuronas motoras⁸.

Los trasplantes fueron exitosos y, en las ratas al inicio de la enfermedad hubo una protección de todas las neuronas dañadas. Las células madre modificadas mostraron tener una gran afinidad por las neuronas dañadas, se movieron directamente a las regiones afectadas y liberaron el GDNF.

El procedimiento no restauró la comunicación entre las neuronas motoras y los músculos, ni mejoró la capacidad de las ratas de utilizar sus miembros. De ser usado como tratamiento para la ELA, su papel se limitaría a mantener vivas las neuronas. Sin embargo, esto nos revela un nuevo uso de las células madre y podría ser útil para tratar una gran variedad de trastornos. Este procedimiento, que consiste en utilizar las células madre para viajar hasta los sitios de lesión en el cerebro, está actualmente siendo evaluado en tumores del cerebro, de manera a poder liberar un tratamiento únicamente en la región afectada.

Nuevas y poderosas herramientas para estudiar las enfermedades

Dos grupos de investigación interesados en la esclerosis lateral amiotrófica utilizaron células madre para determinar un elemento clave de esta misteriosa enfermedad. Más del 90% de los casos son esporádicos, lo que significa que el paciente no tiene ningún antecedente familiar de la enfermedad. Sin embargo, la mutación de un gen que codifica para una enzima llamada la superoxidasa dismutasa-1 (SOD1) ha sido identificado como causa de la enfermedad en algunas personas.

No se sabe cómo la mutación del gen daña las neuronas motoras. En especial, no se sabe si el gen dañado afecta directamente el funcionamiento de las neuronas motoras, o si otras células están implicadas. Recientes estudios han encontrado que incluso neuronas motoras sanas presentan características de la ELA cuando son cultivadas en presencia de células no-neuronales que llevan la mutación.

Los dos nuevos estudios, ambos publicados en mayo en la revista *Nature Neuroscience*, sugieren que la culpa la tienen las células en forma de estrella llamadas astrocitos, que desempeñan una función de apoyo en el cerebro. Investigadores dirigidos por Serge Przedborski en la Columbia University, trabajaron con neuronas motoras extraídas directamente de embriones de ratón, y con neuronas derivadas de células madre embrionarias de ratón. Ellos encontraron en su primer estudio que las neuronas

motoras con la mutación humana de la SOD mostraban algunas anomalías, pero no neurodegeneración⁹.

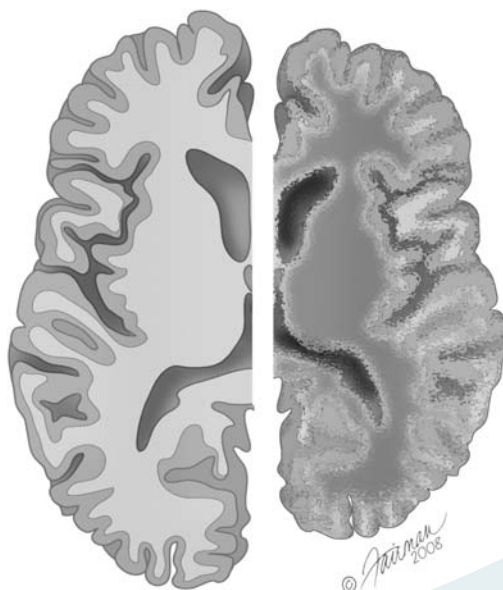
Sin embargo, los astrocitos con la mutación causaron la muerte de las neuronas motoras, con el mismo proceso degenerativo que el observado en la ELA. Además, el grupo de investigación encontró que los astrocitos provocan daños al liberar una sustancia que es selectivamente tóxica para las neuronas, en contraste a las sustancias no-dañinas liberadas por otros tipos de células de apoyo, tales como la glía.

En el segundo estudio, Kevin Eggan y sus colegas en la Harvard University y en la Universidad de Perugia (Italia), utilizaron células madre embrionarias provenientes de ratones para poder estudiar esta misma enfermedad¹⁰. Los investigadores extrajeron las células madre de ratones manipulados para expresar ya sea el gen humano normal de la SOD o la versión mutante; luego esperaron que se diferenciaron en neuronas motoras. Las células con la mutación pasaron por las diferentes etapas características de la enfermedad, terminando en la muerte de las neuronas motoras. Esto demuestra que el uso de células madre puede ser un modelo eficaz y duradero para la investigación de la ELA. Además, las neuronas motoras normales y mutantes presentaron signos de neurodegeneración cuando eran cultivadas en compañía de células de apoyo con la mutación de la SOD.

Ambos descubrimientos abren nuevas perspectivas para un tratamiento ya que demuestran que la ELA puede resultar de factores que no son intrínsecos a las neuronas motoras, tales como los astrocitos. También demuestran cómo las células madre pueden ser una nueva y poderosa herramienta para estudiar el proceso por el cual la enfermedad emerge –en el segundo estudio, el trabajo de investigación proporcionó un método basado en células para evaluar nuevas drogas.

Trastornos del pensamiento y la memoria

La beta-amiloide y el Alzheimer	98
Variantes genéticas	100
Otros blancos para los tratamientos	101
Prediciendo el Alzheimer	103
Recordar e imaginar	104



La investigación en el 2007 mejoró nuestra comprensión y el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo el Alzheimer. También, una acumulación cada vez mayor de evidencias nos permite adentrarnos en la comprensión de cómo el cerebro utiliza la memoria almacenada en el pasado para planificar el futuro.

Aún no se ha encontrado un tratamiento que permita modificar el curso de la enfermedad de Alzheimer, pero los investigadores están trabajando en numerosos frentes los cuales, al ser combinados, permiten el desarrollo de tratamientos, y quizá también, ayuden a la prevención de esta enfermedad. La investigación se concentra principalmente en una proteína llamada beta-amiloide, aunque también se estudian otros elementos relacionados con esta enfermedad.

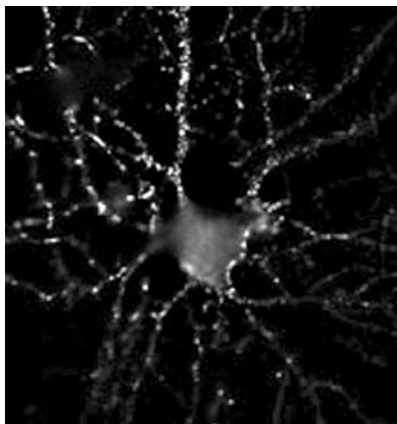
La beta-amiloide y el Alzheimer

Muchos de los progresos obtenidos por los trabajos de investigación están relacionados con las placas y las fibrillas de la proteína beta-amiloide, que se forman en el cerebro de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer. Las placas aparecen en los espacios entre las células cerebrales, y las fibrillas (enredos) se desarrollan dentro de las células del cerebro. Se ha observado que las neuronas se atrofian, y que las funciones del cerebro se deterioran, antes de que estas estructuras aparezcan.

Los resultados de numerosos estudios implicando péptidos sintéticos de beta-amiloide, cultivos de células, ratones transgénicos (manipulados genéticamente para expresar ADN humano), y el cerebro humano, convergen en una misma dirección: la acumulación progresiva de beta-amiloide es tóxica para las células mucho antes de que las placas visibles y las fibrillas se formen. Las subunidades, o elementos constituyentes, de la proteína beta-amiloide fueron el tema central de una gran parte de la investigación realizada en el 2007.

Un equipo dirigido por Lennart Mucke en la University of California, en San Francisco, estudió ratones transgénicos que expresaban una gran cantidad de subunidades de beta-amiloide en sus cerebros; los animales presentaban muchos de los síntomas del Alzheimer, incluyendo las carencias cognitivas¹.

Los investigadores observaron niveles altos de actividad eléctrica rítmica no epiléptica en el hipocampo y en la corteza; se sabe que estas



Las ADDL, que son proteínas tóxicas que aparecen en el cerebro y en el líquido cerebroespinal de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer, atacan las sinapsis de las células cerebrales implicadas en la memoria. Los investigadores estudiaron en el 2007 los efectos de las ADDL.

dos estructuras son importantes para la memoria. En esas regiones, las subunidades de beta-amiloide provocan un aumento de la frecuencia de descargas de ciertos circuitos neuronales de tipo excitatorio. En respuesta, los circuitos de tipo inhibitorio compensan y reducen esta tasa de descarga de los circuitos excitatorios.

El equipo de investigadores concluyó que el déficit cognitivo de la enfermedad de Alzheimer podría ser provocado por un exceso de descargas de las neuronas, a causa de las subunidades de beta-amiloide, y por la consecuente remodelación de los circuitos inhibitorios. Esta remodelación podría al final deteriorar el funcionamiento de los circuitos excitatorios.

Mucke sugiere que los tratamientos que inhiben la sobre-excitación de las neuronas causada por el beta-amiloide, podrían prevenir la activación de los circuitos inhibitorios y su remodelación; esto evitaría la aparición de las carencias cognitivas.

Por otra parte, un equipo de la Northwestern University dirigido por William Klein, investigó cómo las subunidades de beta-amiloide, llamadas ADDL, afectan la composición, la estructura y la abundancia de las sinapsis². Estas moléculas se acumulan en el cerebro y en el líquido cerebroespinal, y se unen a las sinapsis, donde interfieren con la plasticidad sináptica, es decir la capacidad que las sinapsis tienen de cambiar. Es posible que la degeneración de las sinapsis sea la causa de la pérdida de memoria observada en la enfermedad de Alzheimer.

Klein y su equipo investigaron las espinas dendríticas, que son pequeñas y ramificadas proyecciones, o extensiones, de las neuronas. En la mayoría de las neuronas, las dendritas vehiculan los impulsos eléctricos hacia el cuerpo de la célula nerviosa.

Klein y sus colegas utilizaron cultivos de neuronas del hipocampo, y encontraron que las ADDL se fijan a las espinas dendríticas de ciertas neuronas y causan un aumento de ciertos receptores relacionados con la memoria. Una prolongada exposición a esta sustancia altera las espinas dendríticas: se vuelven anormalmente largas, finas y, hasta pueden reducirse en número. En otras palabras, las sinapsis se deterioran. Los investigadores encontraron que la droga Anti-Alzheimer Memantina bloquea estos efectos.

En un estudio similar, un equipo de investigadores dirigido por Bernardo Sabatini en Harvard, encontró que las subunidades compuestas de dos y de tres moléculas (pero no las subunidades compuestas de una sola molécula), que forman las proteínas derivadas del beta-amiloide, causan una reducción del número de sinapsis en las células de hipocampo³. La densidad de espinas en las dendritas, y el número de sinapsis activas de las neuronas piramidales, disminuyeron después de la exposición a estas pequeñas moléculas solubles.

Anticuerpos específicos a la beta-amiloide, o el uso de una sustancia que previene la acumulación de pequeñas moléculas en unidades más grandes, impidieron la pérdida de espinas. Sabatini concluyó que las pequeñas subunidades solubles de la beta-amiloide provocan la pérdida de sinapsis.

La estructura molecular exacta de estas subunidades solubles y difusibles, que al combinarse forman placas y fibrillas visibles, aún está por confirmar. Sin embargo, actualmente se están desarrollando, y evaluando, terapias dirigidas a prevenir la producción de estas subunidades. El objetivo de estos tratamientos sería de frenar, o aún de detener, el deterioro de los circuitos neuronales antes de que los primeros síntomas del Alzheimer aparezcan⁴.

Variantes genéticas

La beta-amiloide se forma a partir de la proteína precursora de la amiloide (PPA) en varias regiones de la célula. Una importante etapa en la síntesis

de la beta-amiloide es durante el reingreso y el reciclaje de la PPA de la superficie al interior de la célula. Un gran equipo internacional de investigadores dirigido por Peter St. George-Hyslop de la Universidad de Toronto, consideró que las diferencias hereditarias en esta vía metabólica pueden afectar el reciclaje de la PPA y por consiguiente el riesgo de desarrollar Alzheimer.

Ellos publicaron en la revista *Nature Genetics* que las diferencias hereditarias en un gen llamado SORL1, estaban asociadas a la enfermedad de Alzheimer⁵. Las variantes ocurren en por lo menos dos grupos de ADN no-codificante dentro del gene SORL1. Estas variantes pueden regular la forma cómo el SORL1 es expresado en los tejidos del cerebro.

El equipo encontró que el SORL1 guía la PPA por las vías de reciclaje. Cuando hay una escasez de SORL1, la PPA se acumula en ciertos compartimientos y se forman proteínas de beta-amiloide. Los investigadores concluyeron que las variaciones adquiridas, o heredadas, en la expresión o en el funcionamiento del SORL1, son una de las causas de la enfermedad de Alzheimer.

Otros blancos para los tratamientos

Las proteínas de la beta-amiloide no son los únicos blancos en el tratamiento del Alzheimer. También está una proteína llamada tau.

Tau abunda en las neuronas. Esta proteína interactúa con la proteína tubulina para organizar y estabilizar los microtúbulos, que son estructuras cilíndricas y huecas que sirven de sostén a la célula y que permiten el movimiento de los materiales dentro de ella.

Sin embargo, ciertas formas anormales de tau podrían causar el enredo de filamentos observados en las neuronas de los pacientes con Alzheimer. Los investigadores buscan saber si un tratamiento dirigido contra tau podría mejorar los déficits cognitivos inducidos por la beta-amiloide.

Un equipo dirigido por Eric Roberson en el Gladstone Institute of Neurological Disease en San Francisco, utilizó ratones transgénicos para responder a esta pregunta. Los ratones fueron modificados para expresar altos niveles de la proteína precursora del amiloide. Sus capacidades de aprendizaje y de memoria fueron evaluadas en un laberinto de agua. Roberson

encontró que una reducción del nivel de tau en los tejidos le permitió a los animales memorizar el laberinto, aunque los niveles de beta-amiloide fueran elevados.

Otra posible terapia es a base de un péptido llamado NAP, que protege contra la muerte de las neuronas causada por la beta-amiloide.

Además, Roberson encontró que la reducción de la proteína tau protegió tanto a los ratones transgénicos como a los no-transgénicos de una disfunción neuronal llamada excitotoxicidad, que ocurre cuando un cierto tipo de aminoácido se vuelve tóxico para las neuronas. El estudio, publicado en la revista *Science*, concluyó que una reducción de tau puede impedir tanto los efectos nefastos de la beta-amiloide como la excitotoxicidad en las neuronas⁶. Así, una reducción de tau podría ser una estrategia eficaz para tratar tanto la enfermedad de Alzheimer como otras enfermedades similares.

Otra posible terapia es a base de un péptido llamado NAP, que protege contra la muerte de las neuronas causada por la beta-amiloide. El NAP parece impedir que la beta-amiloide se acumule y forme placas y fibrillas. También el NAP se liga a la tubulina y previene, de este modo, el desbaratamiento de los microtúbulos observados en el Alzheimer.

Paul Aisen y su equipo de investigación en la Georgetown University estudiaron ratones transgénicos con dos de las características del Alzheimer: la acumulación de la beta-amiloide y las formas anormales de tau relacionadas con el disfuncionamiento de los microtúbulos. El equipo les administró diariamente NAP a los ratones, durante tres meses, a partir de nueve meses de edad —es decir antes de que los primeros síntomas de la enfermedad aparezcan.

Ellos reportaron en la revista *Journal of Molecular Neuroscience*, que el tratamiento redujo significativamente los niveles de la beta-amiloide en el cerebro de los animales⁷. El NAP también disminuyó los niveles de la tau anormal. Los investigadores concluyeron que el NAP podría ser un tratamiento prometedor para el Alzheimer.

Mientras tanto, investigadores en el Massachusetts Institute of Technology, estudiaron ratones en los cuales se puede controlar la pérdida de neuronas en ciertas regiones del cerebro y durante ciertos períodos de tiempo. Algunos de estos ratones fueron colocados en «ambientes

estimulantes» –sus jaulas contenían ruedas, juguetes, túneles, y dispositivos que subían y bajaban. En estos ambientes estimulantes, los ratones recuperaron el comportamiento que habían aprendido y restablecieron el acceso a las memorias a largo plazo, incluso después de una atrofia cerebral y de una pérdida neuronal.

El equipo de investigadores estudió el material genético presente en el tejido cerebral de los ratones. Los científicos estaban particularmente interesados en las colas, compuestas de histonas, de la cromatina. La cromatina es el conjunto de ADN y de proteínas que forman los cromosomas. Los filamentos de cromatina contienen histonas, un tipo de proteína alrededor del cual el ADN se enrolla. Las histonas son los principales compuestos de las colas, o extremos, de los filamentos de cromatina.

Los investigadores encontraron que ocurren cambios químicos en las colas compuestas de histona cuando el ambiente es estimulante. Cuando estos mismos cambios son inducidos por una droga que inhibe la actividad de una enzima llamada HDAC, brotaron dendritas, el número de sinapsis aumentó, y el aprendizaje de comportamientos y el acceso a la memoria a largo plazo mejoraron. Los investigadores concluyeron, en su artículo publicado el 10 de mayo en la revista *Nature*, que las drogas que inhiben la enzima HDAC podrían ayudar en el tratamiento del Alzheimer y de otras formas de demencia⁸.

Otros investigadores están evaluando el funcionamiento de los inhibidores enzimáticos de la HDAC. ¿Estos alteran la expresión de numerosos genes y afectan de alguna forma los mecanismos de la memoria? ¿O tienen una acción precisa? Un estudio encontró dos efectos específicos de estos inhibidores. Uno relacionado con una proteína llamada CREB, que se forma dentro de las neuronas y que se sabe es importante para la formación de la memoria. El otro relacionado con la expresión de varios genes individuales durante la consolidación de la memoria⁹.

Prediciendo el Alzheimer

Un grupo de investigadores, dirigido por David Holtzman en la Washington University en Saint Louis, publicó en la revista *Archives of Neurology* de marzo del 2007, que las proporciones de ciertos tipos de beta-amiloide y de proteína tau permiten determinar si alguien con una capacidad cognitiva normal tiene depósitos de amiloide en el cerebro, aumentando así la probabilidad de que aparezca una demencia.

Los investigadores analizaron el líquido cerebroespinal y la sangre de 139 voluntarios, con edades entre 60 y 91 años, y que fueron evaluados como cognitivamente normales o con una demencia leve o mediana¹⁰. El equipo encontró que los individuos con un Alzheimer leve o mediano, tenían una menor cantidad de un cierto tipo de beta-amiloide y una mayor concentración de tau en su líquido cerebroespinal, que los controles sanos. Los niveles de este tipo de beta-amiloide permitieron predecir si había amiloide en el cerebro de las personas con o sin demencia.

Recordar e imaginar

En el 2007, un número creciente de investigadores exploró la relación entre recordar el pasado e imaginar el futuro. Arnaud D'Argembeau de la Universidad de Lieja en Bélgica, publicó en la revista *Journal of Abnormal Psychology*¹¹, que las personas con lesiones en el hipocampo tienen dificultades para recordar acontecimientos pasados y para imaginar escenarios futuros. Las personas con esquizofrenia también recuerdan muy pocos eventos pasados y casi no se proyectan en el futuro, esto en comparación a los sujetos normales.

Una de las consecuencias de la pérdida de la memoria episódica en las personas de tercera edad es que tienen dificultades para integrar la información y para establecer relaciones entre los elementos de los eventos a memorizar.

Resultados similares surgieron de un estudio en Harvard, y fueron publicados en la revista *Psychological Science*. Un equipo de investigadores estudió la memoria episódica de personas sanas en la tercera edad y de estudiantes universitarios. La memoria episódica es importante porque permite recordar los eventos personales que definen la vida de una persona. También permite que las personas se proyecten tanto hacia atrás como hacia adelante en el tiempo subjetivo.

Cuando el equipo de investigadores le pidió a los voluntarios generar eventos pasados y futuros, las personas en la tercera edad relataron eventos pasados con pocos detalles episódicos en comparación a los jóvenes. Lo mismo ocurrió para los acontecimientos futuros: los sucesos imaginados contenían menos información episódica¹². Una de las consecuencias de la pérdida de la memoria episódica en las personas de tercera edad es que tienen dificultades para integrar la información y para establecer relaciones entre los elementos de los eventos a memorizar.

Los estudios de neuroimagen muestran que son las mismas regiones del cerebro que están implicadas en recordar el pasado y en imaginar el futuro. Un estudio, con 21 voluntarios con una edad entre 18 y 32, utilizó la técnica de resonancia magnética para medir la actividad cerebral mientras los sujetos recordaban acontecimientos pasados o imaginaban acontecimientos futuros¹³. Los escaneos revelaron una destacada similitud de la actividad cerebral en ambos casos: los procesos implicados en recordar el pasado y en imaginar el futuro están relacionados con un mismo sistema cerebral que incluye la región prefrontal y el lóbulo temporal mediano, así como regiones posteriores (incluyendo el precúneo y la corteza retrosplenial) que se sabe son componentes de la red neuronal implicada en la recuperación de los elementos de la memoria.

Este tipo de resultados han originado el concepto de «cerebro prospectivo,» que es la idea de que el cerebro utiliza la información almacenada para imaginar, para simular, y para predecir posibles acontecimientos futuros. Daniel Schacter, Donna Rose Addis, y Randy Buckner, todos psicólogos en Harvard, sugieren que este concepto aporta una nueva forma de considerar y de estudiar la memoria¹⁴. Ya que propone que los procesos de recordar e imaginar, utilizan los mismos circuitos cerebrales implicados en la recuperación de la información almacenada.

Sin embargo, imaginar, requiere que los eventos sean re combinados de nuevas maneras, lo que necesita una activación de regiones adicionales del cerebro. La similitud de ambos procesos podría explicar porqué la memoria no es una grabación perfecta del pasado y que más bien funciona como un proceso constructivo. Schacter, Addis, y Buckner opinan que la capacidad de reorganizar y de manipular la información almacenada en la memoria es crucial para planificar el futuro.

Introducción

- ¹ Echegoyen J, Neu A, Graber KD, and Soltesz I. Homeostatic plasticity studied using in vivo hippocampal activity-blockade: Synaptic scaling, intrinsic plasticity, and age-dependence. *Public Library of Science* 1. 2007 2:e700.
- ² Howard AL, Neu A, Morgan RJ, Echegoyen JC, and Soltesz I. Opposing modifications in intrinsic currents and synaptic inputs in post-traumatic mossy cells: Evidence for single-cell homeostasis in a hyperexcitable network. *Journal of Neurophysiology*. 2007 97:2394-2409.
- ³ Lazarus M, Yoshida K, Coppari R, Bass CE, Mochizuki T, Lowell BB, and Saper CB. EP3 prostaglandin receptors in the median preoptic nucleus are critical for fever responses. *Nature Neuroscience*. 2007 10:1131-1133.

Nuevas aplicaciones de la estimulación profunda del cerebro

- ¹ Wichmann T and DeLong MR. Deep brain stimulation for neurologic and neuropsychiatric disorders. *Neuron*. 2006 52(1):197-204.
- ² Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, Daniels C, Deutschlander A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenz S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, Pinsker MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, and Voges J. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 2006 355(9):896-908.
- ³ Benabid AL, Deuschl G, Lang AE, Lyons KE, and Rezai AR. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Surgical technique and perioperative management. *Movement Disorders*. 2006 21 Suppl 14:S168-170.
- ⁴ Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, Lagrange C, Tezenas du Montcel S, Dormont D, Grand S, Blond S, Detante O, Pillon B, Ardouin C, Agid Y, Destee A, and Pollak P. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *New England Journal of Medicine*. 2005 352(5):459-467.
- ⁵ Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Okun MS, Goodman WK, and Rasmussen SA. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2006 31(11):2394.
- ⁶ Visser-Vandewalle V, Ackermans L, van der Linden C, Temel Y, Tijssen MA, Schruers KR, Nederveen P, Kleijer M, Boon P, Weber W, and Cath D. Deep brain stimulation in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurosurgery*. 2006 58(3):E590.
- ⁷ Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwab JM, and Kennedy SH. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005 45(5):651-660.

Trastornos de la infancia

- ¹ Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, Yamrom B, Yoon S, Krasnitz A, Kendall J, Leotta A, Pai D, Zhang R, Lee YH, Hicks J, Spence SJ, Lee AT, Puura K, Lehtimäki T, Ledbetter D, Gregersen PK, Bregman J, Sutcliffe JS, Jobanputra V, Chung W, Warburton D, King MC, Skuse D, Geschwind DH, Gilliam TC, Ye K, and Wigler M. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*. 2007 20;316(5823):445-449.
- ² Shaw P, Gornick M, Lerch J, Addington A, Seal J, Greenstein D, Sharp W, Evans A, Giedd JN, Castellanos FX, and Rapoport JL. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2007 64(8):921-931.
- ³ Guy J, Gan J, Selfridge J, Cobb S, and Bird A. Reversal of neurological defects in a mouse model of Rett syndrome. *Science*. 2007 23;315(5815):1143-1147.
- ⁴ Hayashi ML, Rao BS, Seo JS, Choi HS, Dolan BM, Choi SY, Chattarji S, and Tonegawa S. Inhibition of p21-activated kinase rescues symptoms of fragile X syndrome in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2007 104(27):11489-11494.

Trastornos del movimiento

- ¹ Kovtun IV, Liu Y, Bjoras M, Klungland A, Wilson SH, and McMurray CT. OGG1 initiates age-dependent CAG trinucleotide expansion in somatic cells. *Nature*. 2007 447(7143):447-452.
- ² Sarkar S, Perlstein EO, Imarisio S, Pineau S, Cordenier A, Maglathlin RL, Webster JA, Lewis TA, O'Kane CJ, Schreiber SL, and Rubinstein DC. Small molecules enhance autophagy and reduce toxicity in Huntington's disease models. *Nature Chemical Biology*. 2007 3:331-307.
- ³ Zuccato C, Ciammola A, Rigamonti D, Leavitt BR, Goffredo D, Conti L, MacDonald ME, Friedlander RM, Silani V, Hayden MR, Timmusk T, Sipione S, and Cattaneo E. Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science*. 2001 293(5529):493-498.
- ⁴ Zuccato C, Belyaev N, Conforti P, Ooi L, Tartari M, Papadimou E, MacDonald M, Fossale E, Zeitlin S, Buckley N, and Cattaneo E. Widespread disruption of repressor element-1 silencing transcription factor/neuron-restrictive silencer factor occupancy at its target genes in Huntington's disease. *Journal of Neuroscience*. 2007 27(26):6972-6983.
- ⁵ Rigamonti D, Bolognini D, Mutti C, Zuccato C, Tartari M, Sola F, Valenza M, Kazantsev AG, and Cattaneo E. Loss of Huntingtin function complemented by small molecules acting as repressor element 1/Neuron restrictive silencer element silencer modulators. *Journal of Biological Chemistry*. 2007 282(34):24554-24562.
- ⁶ Suzuki S, Kiyosue K, Hazama S, Ogura A, Kashihara M, Hara T, Koshimizu H, and Kojima M. Brain-derived neurotrophic factor regulates cholesterol metabolism for synapse development. *Journal of Neuroscience*. 2007 27(24):6417-6427.
- ⁷ Valenza M, Rigamonti D, Goffredo D, Zuccato C, Fenu S, Jamot L, Strand A, Tarditi A, Woodman B, Racchi M, Mariotti C, DiDonato S, Corsini A, Bates G, Pruss R, Olson JM, Sipione S, Tartari M, and Cattaneo E. Dysfunction of the cholesterol biosynthetic pathway in Huntington's disease. *Journal of Neuroscience*. 2005 25(43):9932-9939.
- ⁸ Valenza M, Carroll JB, Leoni V, Bertram LN, Bjorkhem I, Singaraja RR, DiDonato S, Lutjohann D, Hayden MR, and Cattaneo E. Cholesterol biosynthesis pathway is disturbed in YAC128 mice and is modulated by huntingtin mutation. *Human Molecular Genetics*. 2007 16:2187-2198.

- ⁹ Chopra V, Fox JH, Lieberman G, Dorsey K, Matson W, Waldmeier P, Housman DE, Kazantsev A, Young AB, and Hersch S. A small-molecule therapeutic lead for Huntington's disease: Preclinical pharmacology and efficacy of C2-8 in the R6/s transgenic mouse. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007 104(42):16685-16689.
- ¹⁰ Chan CS, Guzman JN, Ilijic E, Mercer JN, Rick C, Tkatch T, Meredith GE, and Surmeier DJ. "Rejuvenation" protects neurons in mouse models of Parkinson's disease. *Nature*. 2007 447:1081-1086.
- ¹¹ Rodnitzky RL. Can calcium antagonists provide a neuroprotective effect in Parkinson's disease? *Drugs*. 1999 57(6):845-849.
- ¹² Yang Y, Gehrke S, Imai Y, Huang Z, Ouyang Y, Wang JW, Yang L, Beal MF, Vogel H, and Lu B. Mitochondrial pathology and muscle and dopaminergic neuron degeneration caused by inactivation of *Drosophila* Pink1 is rescued by Parkin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007 103(28):10793-10798.
- ¹³ Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, Fitzsimons HL, Mattis P, Lawlor PA, Bland RJ, Young D, Strybing K, Eidelberg D, and During MJ. Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: An open label, phase I trial. *Lancet*. 2007 369(9579):2097-2105.
- ¹⁴ Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D, Pierantozzi M, Brusa L, Scarnati E, and Mazzone P. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculo-pontine and sub-thalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain*. 2007 130(6):1596-1607.
- ¹⁵ Wallace BA, Ashkan K, Heise CE, Foote KD, Torres N, Mitrofanis J, and Benabid AL. Survival of midbrain dopaminergic cells after lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. *Brain*. 2007 130(8):2129-2145.

Lesiones del sistema nervioso

- ¹ Adams HP Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch ED, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, and Wijdicks EF. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: Guidelines from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007 38(5):1655-1711. [Epub Apr. 12, 2007.]
- ² Centers for Disease Control and Prevention. Prehospital and hospital delays after stroke onset: United States, 2005-2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2007 56(19):474-478.
- ³ Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Carasco-Alexander F, Silver LE, Gutnikov SA, and Mehta Z. On behalf of the Early Use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) Study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): A prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007 Oct. 8. [Epub ahead of print.]
- ⁴ Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, Mazighi M, Nifle C, Niclot P, Lapergue B, Klein IF, Brochet E, Steg PG, Leseche G, Labreuche J, Touboul PJ, and Amarenco P. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): Feasibility and effects. *Lancet Neurology*. 2007 Oct. 8. [Epub ahead of print.]

- ⁵ Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, Zhang WT, Duda DG, Cohen KS, Kozak KR, Cahill DP, Zhu M, Ancukiewicz M, Mrugala MM, Plotkin S, Drappatz J, Louis DN, Ivy P, Scadden DT, Benner T, Loeffler JS, Wen PY, and Jain RK. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell*. 2007 11(1):83-95.
- ⁶ Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Wagner M, Bigner DD, Friedman AH, and Friedman HS. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clinical Cancer Research*. 2007 13(4):1253-1259.
- ⁷ Fawcett JW, Curt A, Steeves JD, Coleman WP, Tuszynski MH, Lammertse D, Bartlett PF, Blight AR, Dietz V, Ditunno J, Dobkin BH, Havton LA, Ellaway PH, Fehlings MG, Rivat A, Grossman R, Guest JD, Kleitman N, Nakamura M, Gaviria M, and Short D. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: Spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. *Spinal Cord*. 2007 45(3):190-205. [Epub Dec. 19, 2006.]
- ⁸ Steeves JD, Lammertse D, Curt A, Fawcett JW, Tuszynski MH, Ditunno JF, Ellaway PH, Fehlings MG, Guest JD, Kleitman N, Bartlett PF, Blight AR, Dietz V, Dobkin BH, Grossman R, Short D, Nakamura M, Coleman WP, Gaviria M, and Privat A. International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: Clinical trial outcome measures. *Spinal Cord*. 2007 45(3):206-221. [Epub Dec. 19, 2006.]
- ⁹ Tuszynski MH, Steeves JD, Fawcett JW, Lammertse D, Kalichman M, Rask C, Curt A, Ditunno JF, Fehlings MG, Guest JD, Ellaway PH, Kleitman N, Bartlett PF, Blight AR, Dietz V, Dobkin BH, Grossman R, and Privat A. International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: Clinical trial inclusion/exclusion criteria and ethics. *Spinal Cord*. 2007 45(3):222-231. [Epub Dec. 19, 2006.]
- ¹⁰ Lammertse D, Tuszynski MH, Steeves JD, Curt A, Fawcett JW, Rask C, Ditunno JF, Fehlings MG, Guest JD, Ellaway PH, Kleitman N, Blight AR, Dobkin BH, Grossman R, Katoh H, Privat A, and Kalichman M. International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: Clinical trial design. *Spinal Cord*. 2007 45(3):232-242. [Epub Dec. 19, 2006.]

Neuroética

- ¹ Greely HT, and Illes J. Neuroscience-based lie detection: The urgent need for regulation. *American Journal of Law and Medicine*. 2007 33(2 and 3):377-431.
- ² Eaton ML, and Illes J. Commercializing cognitive neurotechnology: The ethical terrain. *Nature Biotechnology*. 2007 25(4):393-397.
- ³ Balash Y, Merims D, and Giladi N. Suicidal thoughts in patients with Parkinson's disease treated by deep brain stimulation of the subthalamic nuclei: Two case reports and review of the literature. *Acta Neuropsychiatrica*. 2007 19(3):208-210.
- ⁴ Haile CN, Kosten TR, and Kosten TA. Genetics of dopamine and its contribution to cocaine addiction. *Behavior Genetics*. 2007 37(1):119-145.
- ⁵ Gelernter J, Panhuysen C, Weiss R, Brady K, Poling J, Krauthammer M, Farrer L, and Kranzler HR. Genomewide linkage scan for nicotine dependence: Identification of a chromosome 5 risk locus. *Biological Psychiatry*. 2007 61(1):119-126.

- ⁶ O'Brien C. Treatment of addiction in the era of genomic medicine. *Addiction*. 2007 102(11):1697-1699.
- ⁷ Nordberg A. Amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Neurology*. 2007 20(4):398-402.
- ⁸ Bacskai BJ, Frosch MP, Freeman SH, Raymond SB, Augustinack JC, Johnson KA, Irizarry MC, Klunk WE, Mathis CA, Dekosky ST, Greenberg SM, Hyman BT, and Growdon JH. Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: A case report. *Archives of Neurology*. 2007 64(3):315-316.
- ⁹ Fins JJ, Schiff ND, and Foley KM. Late recovery from the minimally conscious state: Ethical and policy implications. *Neurology*. 2007 68(4):304-307.

Trastornos neuroinmunitarios

- ¹ Topol EJ, Murray SS, and Frazer KA. The genomics gold rush. *Journal of the American Medical Association*. 2007 298(2):218-221.
- ² International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genome-wide study. *New England Journal of Medicine*. 2007 357(9):851-862.
- ³ Gregory SG, Schmidt S, Seth P, Oksenberg JR, Hart J, Prokop A, Caillier SJ, Ban M, Goris A, Barcellos LF, Lincoln R, McCauley JL, Sawcer SJ, Compston DAS, Dubois B, Hauser SL, Garcia-Blanco MA, Pericak-Vance MA, and Haines JL, for the Multiple Sclerosis Genetics Group. Interleukin 7 receptor α chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. *Nature Genetics*. 2007 39(9):1083-1091.
- ⁴ Lundmark F, Duvefelt K, Iacobaeus E, Kockum I, Wallström E, Khademi M, Oturai A, Ryder LP, Saarela J, Harbo HF, Celius EG, Slater H, Olsson T, and Hillert J. Variation in interleukin 7 receptor α chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis. *Nature Genetics*. 2007 39(9):1108-1113.
- ⁵ Harley JB. IL-7R α and multiple sclerosis risk. *Nature Genetics*. 2007 39(9):1053-1054.
- ⁶ Islam T, Gauderman WJ, Cozen W, and Mack TM. Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins. *Neurology*. 2007 69(4):381-388.
- ⁷ Kampman MT, Wilsford T, and Mellgren SI. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to multiple sclerosis risk above the Arctic Circle. *Journal of Neurology*. 2007 254(4):471-477.
- ⁸ Van der Mei IAF, Ponsonby A-L, Dwyer T, Blizzard L, Taylor BV, Kilpatrick T, Butzkueven H, and McMichael AJ. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *Journal of Neurology*. 2007 254(5):581-590.
- ⁹ Munger KL, Levin LL, Hollis BW, Howard NS, and Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Journal of the American Medical Association*. 2006 296(23):2832-2838.
- ¹⁰ Soilu-Hänninen M, Laaksonen M, Laitinen I, Erälinna J-P, Lilius E-M, and Mononen I. A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact PTH levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2007 doi:10.1136/jnnp.2006.105320.
- ¹¹ Godel JC. Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatrics and Child Health*. 2007 12(7):583-589.

Dolor

- 1 Martin TJ, Kim SA, Buechler NL, Porreca F, and Eisenach JC. Opioid self-administration in the nerve-injured rat. *Anesthesiology*. 2007 106(2):312-322.
- 2 Ballantyne JC and LaForge KS. Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain*. 2007 129(3):235-255.
- 3 Zhao P, Waxman SG, and Hains BC. Extracellular signal-regulated kinase-regulated microglia-neuron signaling by prostaglandin E2 contributes to pain after spinal cord injury. *Journal of Neuroscience*. 2007 27(9):2357-2368.
- 4 Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, Thomson S, O'Callaghan J, Eisenberg E, Milbouw G, Buchser E, Fortini G, Richardson J, and North RB. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: A multicentre randomized controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain*. 2007 132(1-2):179-188.
- 5 Paicius RM, Bernstein CA, and Lempert-Cohen C. Peripheral nerve field stimulation for the treatment of chronic low back pain: Preliminary results of long-term follow-up: A case series. *Neuromodulation*. 2007 10(3):279-290.

Trastornos psiquiátricos, adictivos y de comportamiento

- 1 Airan RD, Meltzer LA, Madhuri R, Gong Y, Chen H, and Deisseroth K. High-speed imaging reveals neurophysiological links to behavior in an animal model of depression. *Science*. 2007 317:819-823.
- 2 Ressler KJ and Mayberg HS. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: From the laboratory to the clinic. *Nature Neuroscience*. 2007 10(9):1116-1123.
- 3 Roybal K, Theobald D, Graham A, DiNieri JA, Russo SJ, Krishnan V, Chakravarty S, Peevey J, Oehrlein N, Birnbaum S, Vitaterna MH, Orsulak P, Takahashi JS, Nestler EJ, Carlezon, Jr. WA, and McClung CA. Mania-like behavior induced by disruption of clock. *Proceedings of the National Association of Sciences USA*. 2007 104(15):6406-6411.
- 4 Welch JM, Lu J, Rodriguiz RM, Trotta NC, Peca J, Ding J-D, Feliciano C, Chen M, Adams JP, Luo J, Dudek SM, Weinberg RJ, Calakos N, Wetsel WC, and Feng G. Cortio-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature*. 2007 448:894-899.
- 5 Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, and Hsiao JK. Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) investigators: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine*. 2005 353(12):1209-23.
- 6 Patil ST, Zhang L, Martenyi F, Lowe SL, Jackson KA, Andreev BV, Avedisova AS, Bardenstein LM, Gurovich IY, Morozova MA, Mosolov SN, Neznanov NG, Reznik AM, Smulevich AB, Tochilov VA, Johnson BG, Monn JA, and Schoepp DD. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: A randomized Phase 2 clinical trial. *Nature Medicine*. 2007 13(9):1102-1107.
- 7 Ray LA and Hutchison KE. Effects of naltrexone on alcohol sensitivity and genetic moderators of medication response. *Archives of General Psychiatry*. 2007 64(9):1069-1077.
- 8 Insel TR and Leuner T. A new era in psychiatric genetics? *Biological Psychiatry*. 2007 61:1017-1018.
- 9 Potash JB, Toolan J, Steele J, Miller EB, Pearl J, Zandi PP, Schulze TG, Kassem L, Simpson SG, and Lopez V. The bipolar disorder phenome database: A resource for genetic studies. *American Journal of Psychiatry*. 2007 164:1229-1237.

Trastornos sensoriales y funcionales

- ¹ Schaffer A. Research identifies brain site for fever. *New York Times* online August 7, 2007:1.
- ² Lazarus M, Yoshida K, Coppari R, Bass CE, Mochizuki T, Lowell BB, and Saper CB. EP3 prostaglandin receptors in the median preoptic nucleus are critical for fever responses. *Nature Neuroscience*. 2007 10(9):1131-1133.
- ³ Ross D, Choi J, and Purves D. Musical intervals in speech. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007 104(23):9852-9854.

Células madre y neurogénesis

- ¹ Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, and Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007 131(5): 1-12.
- ² Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, and Thomson JA. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*. 2007 318(5858):1917-1920.
- ³ Okita K, Ichisaka T, and Yamanaka S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature*. 2007 448(7151):260-262.
- ⁴ Wernick M, Meissner A, Foreman R, Brambrink T, Ku M, Hochedlinger A, Bernstein BE, and Jaenisch R. In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. *Nature*. 2007 448(7151):318-324.
- ⁵ Anonymous. Assisted reproductive technology in the United States: 2000 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertility and Sterility*. 2004 81:1201- 1220.
- ⁶ Egli D, Rosains J, Birkhoff G, and Eggan K. Developing reprogramming after chromosome transfer into mitotic mouse zygotes. *Nature*. 2007 447(7145):679-685.
- ⁷ Merkle FT, Mirzadeh Z, and Alvarez-Buylla A. Mosaic organization of neural stem cells in the adult brain. *Science*. 2007 317(5836):381-384.
- ⁸ Suzuki M, McHugh J, Tork C, Shelley B, Klein SM, Aebischer P, and Svendsen CN. GDNF-secreting human neural progenitor cells protect dying motor neurons, but not their projection to muscle, in a rat model of familial ALS. *Public Library of Science 1*. 2007 2:e689.
- ⁹ Nagai M, Re DB, Nagata T, Chalazonitis A, Jessel TM, Wichterle H, and Przedborski S. Astrocytes expressing ALS-linked mutated SOD1 release factors selectively toxic to motor neurons. *Nature Neuroscience*. 2007 10(5):608-614.
- ¹⁰ Di Giorgio FP, Carrasco MA, Siao MC, Maniatis T, and Eggan K. Non-cell autonomous effect of glia on motor neurons in an embryonic stem cell-based ALS model. *Nature Neuroscience*. 2007 10(5):615-622.

Trastornos del pensamiento y la memoria

- ¹ Palop JJ, Chin J, Roberson ED, Wang J, Thwin MT, Bien-Ly N, Yoo J, Ho KO, Yu G-Q, Kreitzer A, Finkbeiner S, Noebels JL, and Mucke L. Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron*. 2007 55(5):697-711.

- 2 Lacor PN, Buniel MC, Furlow PW, Clemente AS, Velasco PT, Wood M, Viola KL, and Klein WL. Beta-amyloid oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*. 2007 27(4):796-807.
- 3 Shankar GM, Bloodgood BL, Townsend M, Walsh DM, Selkoe DJ, and Sabatini BL. Natural oligomers of the Alzheimer amyloid- β protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway. *Journal of Neuroscience*. 2007 27(11):2866-2875.
- 4 Walsh DM and Selkoe DJ. Beta-amyloid oligomers: A decade of discovery. *Journal of Neurochemistry*. 2007 101(5):1172-1184.
- 5 Rogaeve E, Meng Y, Lee JH, Gu Y, Kawai T, Zou F, Katayama T, Baldwin CT, Cheng R, Hasegawa H, Chen F, Shibata N, Lunetta KL, Pardossi-Piquard R, Bohm C, Wakutani Y, Cupples LA, Cuenco KT, Green RC, Pinessi L, Rainero I, Sorbi S, Bruni A, Duara R, Friedland RP, Inselberg R, Hampe W, Bujo H, Song Y-Q, Andersen OM, Willnow TE, Graff-Radford N, Petersen RC, Dickson D, Der SD, Fraser PE, Schmitt-Ulms G, Younkin S, Mayeux R, Farrer LA, and St. George-Hyslop P. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nature Genetics*. 2007 39(2):168-177.
- 6 Roberson ED, Searce-Levie K, Palop JJ, Yan F, Cheng IH, Wu T, Gerstein H, Yu G-Q, and Mucke L. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid β -induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science*. 2007 316(5825):750-754.
- 7 Matsuoka Y, Gray AJ, Hirata-Fukae C, Minami SS, Waterhouse EG, Mattson MP, LaFerla FM, Gozes I, and Aisen PS. Intranasal NAP administration reduces accumulation of amyloid peptide and tau hyperphosphorylation in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease at early pathological stage. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2007 31(2):165-170.
- 8 Fischer A, Sananbenesi F, Wang X, Dobbin M, and Tsai L-H. Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. *Nature*. 2007 447:178-182.
- 9 Vecsey CG, Hawk JD, Lattal KM, Stein JM, Fabian SA, Attner MA, Cabrera SM, McDonough CB, Brindle PK, Abel T, and Wood MA. Histone deacetylase inhibitors enhance memory and synaptic plasticity via CREB: CBP-dependent transcriptional activation. *Journal of Neuroscience*. 2007 27(23): 6128-6140.
- 10 Fagan AM, Roe CM, Xiong C, Mintun MA, Morris JC, and Holtzman DM. Cerebrospinal fluid tau/ β -amyloid42 ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Archives of Neurology*. 2007 64(3):343-349.
- 11 D'Argembeau A, Raffard S, and Van der Linden M. Remembering the past and imagining the future in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* (in press for December 2007 or January 2008).
- 12 Addis DR, Wong AT, and Schacter DL. Age-related changes in the episodic simulation of future events. *Psychological Science* (in press for January 2008). Prepublication copy available at http://www.wjh.harvard.edu/~dsweb/pdfs/inpress_DRA_ATW_DLS.pdf
- 13 Szpunar KK, Watson JM, and McDermott KB. Neural substrates of envisioning the future. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2007 104(2):642-647.
- 14 Schacter DL, Addis DR, and Buckner RL. Remembering the past to imagine the future: The prospective brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2007 8(9):657-661.

- P. 5: Photo courtesy of Mike Lovett
- P. 11: Photo courtesy of Michael S. Gazzaniga
- P. 17: Above photo courtesy of Mahlon R. DeLong, MD
Down photo courtesy of Thomas Wichmann, MD
- P. 25: Illustration by Jennifer E. Fairman
- P. 28: Image courtesy of Philip Shaw / NIH
- P. 29: Photo courtesy of Adrian Bird, University of Edinburgh
- P. 30: Image courtesy of Adrian Bird, University of Edinburgh
- P. 33: Illustration by Jennifer E. Fairman
- P. 35: Image courtesy of Cynthia McMurray
- P. 39: Photo courtesy of New York Presbyterian / Weill Cornell Medical College
- P. 41: Illustration by Jennifer E. Fairman
- P. 45: Photo courtesy of Rakesh Jain
- P. 46: Image courtesy of Rakesh Jain
- P. 49: Illustration by Jennifer E. Fairman
- P. 51: Photo courtesy of Judy Ills
- P. 57: Illustration by Jennifer E. Fairman
- P. 59: Photo courtesy of Affymetrix
- P. 60: Image courtesy of Affymetrix
- P. 65: Illustration by Jennifer E. Fairman
- P. 68: Photo courtesy of Bryan Hains, Yale University
- P. 71: Illustration by Jennifer E. Fairman
- P. 73: Photo courtesy of School of Engineering, Stanford University
- P. 74: Image courtesy of Helen Mayberg
- P. 81: Illustration by Jennifer E. Fairman
- P. 83: Image courtesy of Clifford B. Saper
- P. 86: Image courtesy of Dale Purvis
- P. 89: Illustration by Jennifer E. Fairman
- P. 93: Photo courtesy of Clive Svendsen
- P. 97: Illustration by Jennifer E. Fairman
- P. 99: Image courtesy of William Klein

*Imagínese
un mundo ...*

... en el cual las enfermedades de Alzheimer, de Parkinson, de Lou Gehrig (ALS, por sus siglas en Inglés), y la retinitis pigmentosa así como otras formas de ceguera, detectadas fácilmente cuando aparecen, y tratadas rápidamente con medicamentos que detengan la degeneración y así prevengan daños significativos en el sistema nervioso.

... en el cual las lesiones de la médula espinal no signifiquen una vida de parálisis, ya que el sistema nervioso puede ser programado para que forme nuevos circuitos nerviosos y así se reestablezcan los movimientos musculares.

... en el cual la adicción a las drogas y el alcoholismo no esclavicen más a las personas, dado que existen tratamientos que pueden interrumpir fácilmente las modificaciones en las vías nerviosas que, durante la abstinencia, inducen el deseo por esas sustancias adictivas.

... en el cual los mecanismos genéticos y los factores del medio ambiente que predisponen ciertas personas a las enfermedades mentales, sean conocidos. De tal forma que los diagnósticos apropiados y las terapias –incluyendo medicamentos, consejos e intervenciones preventivas– sean fácilmente disponibles y frecuentemente utilizados.

... en el cual los nuevos conocimientos sobre el desarrollo del cerebro sean utilizados para aprovechar los primeros y más cruciales, años de aprendizaje, y para combatir las enfermedades ligadas al envejecimiento.

... en el cual la vida cotidiana de las personas no se vea afectada por ataques de depresión o de ansiedad, ya que mejores medicamentos contra estas enfermedades han sido desarrollados.

Aunque esta visión pueda parecer irrealista y utópica, estamos en un período extraordinariamente excitante de la historia de las neurociencias. Durante la última década, los progresos de la investigación han ido más allá de lo que habíamos imaginado. Hemos profundizado nuestra comprensión de los mecanismos básicos del funcionamiento del cerebro, y hemos llegado a un punto en el cual podemos utilizar el potencial curativo de este conocimiento.

Ya hemos comenzado a idear estrategias, nuevas tecnologías, y tratamientos para combatir una amplia gama de enfermedades y de trastornos neurológicos. Imponiéndonos objetivos terapéuticos, y aplicando lo que sabemos, lograremos desarrollar tratamientos eficaces –y, en algunos casos, obtendremos una curación definitiva.–

Con todo lo que hemos aprendido recientemente en neurociencia, estamos descubriendo cuánto nos falta aún por saber. Esto revela la urgencia de continuar con la investigación básica que examina las cuestiones más generales del funcionamiento de los organismos vivientes. Esto ayudará a formular las complejas preguntas que conducen a los descubrimientos científicos.

El trabajo coordinado de miles de científicos y de médicos en múltiples disciplinas, que incluyen el estudio de la estructura de las moléculas y el diseño de drogas, la genética, la neuroimagen, las ciencias cognitivas, y la investigación clínica, ha aportado una gran cantidad de información que ahora podemos utilizar para el desarrollo de terapias para las enfermedades y los trastornos neurológicos. Como científicos, continuaremos avanzando, no sólo como individuos, explorando nuestros propios temas de interés, sino también en equipo, trabajando con nuestros colegas de todas las áreas de la ciencia y fomentando así la colaboración interdisciplinaria.

La confianza del público en la ciencia es esencial si queremos lograr nuestra misión. Por lo tanto reconocemos que el diálogo entre los investigadores y el público es fundamental para la evaluación de las consecuencias éticas y sociales de los progresos de la investigación sobre el cerebro.

La Dana Alliance for Brain Initiatives y la European Dana Alliance for the Brain representan una comunidad de neurocientíficos dispuestos a asumir metas ambiciosas. Así se vio en 1992 en Cold Spring Harbor, Nueva York, donde se estableció una agenda Americana para la investigación; y nuevamente en 1997 cuando el grupo Europeo, recién formado, definió sus propias metas y objetivos. Ambos grupos están ahora evaluando todos los logros alcanzados, y fijando nuevas metas tanto a corto, como a largo plazo. Imaginándonos las ventajas que esta nueva era de las neurociencias aporta a la humanidad, podemos acelerar los progresos y alcanzar más rápidamente nuestras metas.

Los objetivos

Combatir el devastador impacto de la enfermedad de Alzheimer. En la enfermedad de Alzheimer, pequeños trozos de la proteína amiloidea se acumulan; estos son tóxicos para las neuronas. El mecanismo responsable de esta acumulación ha sido elucidado bioquímicamente y en estudios genéticos en animales. Usando modelos animales, se están desarrollando nuevas drogas terapéuticas y una potente vacuna, para prevenir la acumulación de este material tóxico, o para mejorar su eliminación. Estas nuevas terapias, que muy pronto serán evaluadas en humanos, aportan la esperanza de que esta enfermedad pueda ser tratada con eficacia.

Determinar cuál es el mejor tratamiento para la enfermedad de Parkinson. Las drogas que

actúan en las vías de la dopamina en el cerebro mejoran las anomalías motrices de la enfermedad de Parkinson. Desgraciadamente, para muchos pacientes este efecto terapéutico desaparece al cabo de 5 a 10 años. Actualmente se están desarrollando nuevas drogas para prolongar la acción de los tratamientos basados en la dopamina y para frenar la pérdida selectiva de neuronas. Para los pacientes resistentes a las drogas, cirugías, tales como la estimulación profunda del cerebro, pueden ser benéficas. Nuevas técnicas de neuroimagen permiten determinar si estos tratamientos están rescatando a las células nerviosas y si están restaurando los circuitos nerviosos.

Disminuir la incidencia de infartos cerebrales y mejorar las terapias post-infarto. Las enfermedades del corazón y los infartos pueden ser notablemente reducidos cuando las personas dejan de fumar, mantienen sus niveles de colesterol bajos, y conservan un peso normal por medio de dietas y de ejercicio; también cuando se detecta y se trata la diabetes. Para las personas que sufre de un infarto cerebral, una evaluación y un tratamiento rápidos mejoran prácticamente la recuperación y reducen la posterior invalidez. Nuevos tratamientos serán desarrollados para reducir aún más el grave impacto del infarto en las células del cerebro. Las nuevas técnicas de rehabilitación, basadas en cómo el cerebro se adapta a la lesión, mejorarán la recuperación de los pacientes.

Desarrollar mejores tratamientos para los trastornos afectivos tales como la depresión, la esquizofrenia, el trastorno obsesivo compulsivo, y el trastorno bipolar. Aunque en la pasada década los investigadores no lograron identificar los genes responsables de estas enfermedades, el secuenciamiento del genoma humano revelará los genes implicados en estos males. Las nuevas técnicas de

neuroimagen, acopladas al nuevo conocimiento de las acciones de estos genes en el cerebro, permitirán establecer cómo ciertos circuitos del cerebro se estropean en estos trastornos afectivos y del pensamiento. Esto proporcionará la base para un mejor diagnóstico de los pacientes, un uso más eficaz de los medicamentos actuales, y el desarrollo de nuevas drogas terapéuticas.

Descubrir las causas genéticas y neurobiológicas de la epilepsia y mejorar su tratamiento. Comprender las causas genéticas de la epilepsia y de los mecanismos nerviosos que provocan las convulsiones brindará nuevas oportunidades para el diagnóstico preventivo y para los tratamientos terapéuticos. Los progresos en las terapias electrónicas y quirúrgicas prometen la aparición de valiosas opciones terapéuticas.

Descubrir nuevas y eficaces formas de prevenir y de tratar la esclerosis múltiple. Por primera vez, tenemos drogas que modifican el curso de esta enfermedad. Las nuevas drogas, destinadas a alterar las respuestas inmunes del cuerpo, disminuyen el número y la severidad de los ataques autoinmunes en la esclerosis múltiple. Nuevas terapias van a ser utilizadas para detener la progresión de esta enfermedad causada por la atrofia de las fibras nerviosas.

Desarrollar mejores tratamientos para los tumores del cerebro. Muchos tipos de tumores del cerebro, especialmente los que son malignos o los que crecen a partir de células provenientes de cánceres fuera del cerebro, son difíciles de tratar. Las técnicas de neuroimagen, los tratamientos a base de irradiaciones, diversas formas de administrar las drogas al tumor, y la identificación de marcadores genéticos que apoyen los diagnósticos, proporcionan la base para el desarrollo de innovadoras terapias.

Mejorar la recuperación después de lesiones traumáticas del cerebro y de la médula espinal. Actualmente se están evaluando tratamientos que disminuyen la cantidad de tejido fino dañado justo después de una lesión. Otras drogas buscan, en cambio, promover la reconexión de las fibras nerviosas. Las técnicas que facilitan la regeneración celular en el cerebro para reemplazar las neuronas muertas y dañadas, pasarán muy pronto de los modelos animales a ensayos clínicos en humanos. Se están desarrollando prótesis electrónicas, basadas en una tecnología de microchips, para controlar los circuitos nerviosos y permitir que miembros paralizados recobren el movimiento.

Crear nuevos enfoques para la gestión del dolor. Es necesario que el dolor, como condición médica, sea mejor tratado. La investigación de las causas del dolor y de los mecanismos nerviosos relacionados, aportará las herramientas que los neurocientíficos necesitan para desarrollar terapias más eficaces para calmar el dolor.

Tratar los orígenes cerebrales de la adicción. Los investigadores han identificado los circuitos nerviosos implicados en el abuso de todas las drogas conocidas y han clonado los principales receptores de estas drogas. Los progresos en neuroimagen, identificando los mecanismos neurobiológicos que transforman un cerebro normal en un cerebro adicto, permitirán desarrollar terapias que puedan invertir, o compensar, estos cambios.

Comprender los mecanismos subyacentes de la respuesta del cerebro al estrés, a la ansiedad, y a la depresión. Una buena salud mental es un requisito para una buena calidad de vida. Estrés, ansiedad, y depresión no sólo afectan la vida cotidiana de las personas, sino también tienen un impacto devastador en la sociedad. A medida que comprendemos la

respuesta del cuerpo al estrés y los circuitos cerebrales implicados en la ansiedad y en la depresión, podremos desarrollar maneras más eficaces de prevenirlas, y mejores tratamientos para disminuir su impacto.

La estrategia

Utilizar los descubrimientos de la investigación genómica. La secuencia completa de todos los genes que constituyen el genoma humano pronto estará disponible. Esto significa que podremos, en los próximos 10 a 15 años, determinar qué genes están activos en cada una de las regiones del cerebro durante diferentes estados funcionales, y en cada una de las etapas de la vida –de la vida embrionaria temprana, pasando por la infancia, la adolescencia, y durante la edad adulta.– Será posible identificar qué genes están alterados, lo que significa que sus proteínas están ausentes o tienen un funcionamiento anormal, en una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos. Este enfoque ha permitido que los científicos establezcan la base genética de trastornos como la enfermedad de Huntington, la ataxia de la médula espinal, la distrofia muscular, y el retraso mental por el síndrome X-frágil.

El proceso implicado en el descubrimiento de genes, y su uso en el diagnóstico clínico, prometen transformar la neurología y la psiquiatría; es uno de los más grandes desafíos de las neurociencias. Afortunadamente la disponibilidad de los microarreglos (del Inglés, microarrays), o de los «chips genéticos», acelerará fuertemente este esfuerzo y proporcionará una nueva herramienta para el diagnóstico y diseño de nuevas terapias.

Aplicar nuestro conocimiento del desarrollo del cerebro. De la concepción hasta la muerte de un individuo, el cerebro pasa por una serie de etapas muy específicas de

desarrollo y por momentos de vulnerabilidad y de crecimiento, que pueden ser estimulados o atrofiados. Para mejorar el tratamiento de los trastornos del desarrollo tales como el autismo, el trastorno por déficit de atención, y las dificultades de aprendizaje, la neurociencia tiene que elaborar un cuadro detallado del desarrollo del cerebro. Dado que el cerebro también está en el centro de los problemas asociados a otras etapas del desarrollo, como la adolescencia y el envejecimiento, mejorar nuestra comprensión sobre los cambios del cerebro durante estos períodos nos permitirá desarrollar tratamientos innovadores.

Aprovechar el inmenso potencial de la plasticidad del cerebro. Aprovechando el poder de la neuroplasticidad –la capacidad del cerebro de modelarse y de ajustarse a sí mismo,– los neurocientíficos podrán mejorar los tratamientos para las enfermedades neurológicas degenerativas, y podrán ofrecer formas de mejorar el funcionamiento del cerebro tanto sano como enfermo. En los próximos 10 años, las terapias que favorecerán el reemplazo celular y la formación de nuevas células cerebrales, permitirán nuevos tratamientos para los infartos cerebrales, las lesiones de la médula espinal, y la enfermedad de Parkinson.

Mejorar nuestro conocimiento de lo que nos hace humanos. ¿Cómo funciona el cerebro? Los neurocientíficos están en un punto en el que pueden formular –y empezar a con- testar– las grandes preguntas. ¿Cuáles son los mecanismos y los circuitos nerviosos subyacentes que nos permiten construir memorias, que prestemos atención, que sintamos y que expresemos nuestras emociones, que tomemos decisiones, que utilicemos un lenguaje, y que seamos creativos? Los esfuerzos por desarrollar una «teoría unificada» del cerebro ofrecerán grandes oportunidades de mejorar el potencial humano.

Las herramientas

Reemplazo celular. Las células nerviosas de los adultos no tienen la capacidad de duplicarse para compensar una pérdida de células causada por una enfermedad o por una lesión. Las tecnologías que utilizan la capacidad de las células madre neurales (las células progenitoras de las neuronas) de diferenciarse en nuevas neuronas, tienen el potencial de revolucionar el tratamiento de los trastornos neurológicos. Los trasplantes de células madre neurales, actualmente realizados en modelos animales, pronto alcanzarán el estado de ensayo clínico en humanos. Cómo controlar el desarrollo de estas células, dirigir las al lugar correcto, y permitir que hagan las conexiones apropiadas, son campos de investigación muy activos.

Mecanismos de reparación nerviosa. Utilizando la propia capacidad de reparación del sistema nervioso —en algunos casos por regeneración de nuevas neuronas y en otros por restauración de las conexiones— el cerebro tiene el potencial de «repararse» sí mismo. La posibilidad de amplificar estos procesos aporta una esperanza de recuperación en pacientes con lesiones de lesión de la médula espinal o del cerebro.

Tecnologías que pueden detener o prevenir la neurodegeneración. Muchas enfermedades, tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington, y la ALS, son causadas por la degeneración de ciertas poblaciones de neuronas en regiones específicas del cerebro. Los tratamientos actuales, que mejoran los síntomas en enfermedades como el Parkinson, no reducen la pérdida progresiva de células nerviosas. Las técnicas que emergen de nuestro conocimiento de los mecanismos de la muerte celular probablemente ofrecerán métodos para prevenir la neurodegeneración

y, de esta forma, detener la progresión de estas enfermedades.

Tecnologías que modifican la expresión genética en el cerebro. Es posible estimular o bloquear la acción de ciertos genes en el cerebro de animales de laboratorio. Las mutaciones de los genes humanos que causan enfermedades neurológicas, tales como la corea de Huntington y la ALS, están siendo utilizadas en modelos animales para facilitar el desarrollo de nuevas terapias para prevenir la neurodegeneración. Tales técnicas también han aportado una valiosa información sobre los procesos normales implicados, por ejemplo, en el desarrollo del cerebro, el aprendizaje, y la formación de nuevas memorias. Estas tecnologías aportan un nuevo enfoque al estudio de los procesos normales y anormales del cerebro. Son más eficaces que todo lo que existía antes y, con el tiempo, podrán ser utilizadas en tratamientos clínicos para los trastornos del cerebro.

Técnicas avanzadas de neuroimagen. Ha habido notables progresos en la obtención de imágenes tanto de la estructura como del funcionamiento del cerebro. Desarrollando técnicas que producen imágenes del funcionamiento del cerebro rápida y certeramente, podemos obtener imágenes «en tiempo real» del funcionamiento cerebral. Estas tecnologías permitirán que los neurocientíficos vean exactamente que regiones del cerebro se activan cuando pensamos, aprendemos, o vivimos emociones.

Ayudas electrónicas para sustituir las vías atrofiadas del cerebro. Pronto será posible sobrepasar las vías dañadas en el cerebro. Implantando un sistema de múltiples electrodos y utilizando un dispositivo por ordenador —que supervisa la actividad en el cerebro y la traduce en señales en la médula espinal, en los nervios motores, o en el músculo,—

esperamos brindar la esperanza de una recuperación funcional a las personas paralizadas.

Nuevos métodos para el descubrimiento de drogas. Avances en la biología estructural, en la genética, y en la química computacional permiten que los científicos elaboren un sinnúmero de nuevas drogas, muchas de las cuales serán muy valiosas en la práctica clínica. El desarrollo de los nuevos y rápidos procedimientos de exploración, el uso del «chip genético» y otras tecnologías de alto rendimiento, reducirán el tiempo entre el descubrimiento de una nueva droga y su evaluación clínica, en algunos casos, de varios años a apenas algunos meses.

Nuestro Compromiso: del Laboratorio a la Práctica Clínica

Hoy en día, la investigación neurocientífica beneficia de un sin número de oportunidades. Hemos mejorado nuestra comprensión sobre el funcionamiento del cerebro, y sobre el inicio y la progresión de las enfermedades; y poseemos un sofisticado arsenal de herramientas y de técnicas que nos permite aplicar nuestro conocimiento y acelerar los avances de la investigación sobre el cerebro.

Como científicos, tenemos el compromiso de realizar progresos «en el laboratorio». Para combatir los graves trastornos del cerebro tales como el Alzheimer, los infartos cerebrales, y el Parkinson, se requiere una continua investigación básica que sirva de base al desarrollo de nuevos tratamientos y terapias. Tenemos la responsabilidad de continuar esta investigación y de obtener el apoyo del público.

También tenemos la obligación de exponer los campos de la investigación que puedan tener, en el futuro, aplicaciones en los seres humanos. Para progresar más allá de la investigación en el laboratorio, necesitamos realizar

ensayos clínicos en colaboración con el público —traduciendo la ciencia en verdaderos y genuinos beneficios «en la práctica clínica»—.

A medida que nuestras herramientas y técnicas se hacen cada vez más sofisticadas, estas pueden ser percibidas como amenazantes si son mal utilizadas. Es importante reconocer el miedo que puede provocar la investigación sobre el cerebro, ya que tenemos el potencial de modificar algunos de los aspectos más importantes de nuestras mentes y de nuestro comportamiento; es decir podemos alterar algunas de las características que hacen que seamos humanos. La confianza que tiene el público en la integridad de los científicos, en la fiabilidad de los ensayos clínicos —la piedra angular de la investigación aplicada— y en la garantía de la privacidad del paciente, debe ser constantemente mantenida.

Siempre ha sido un desafío introducir la investigación en la vida cotidiana. Las personas no sólo desean saber cómo y porqué se realiza investigación, también quieren saber qué puede aportarles. Es particularmente importante despejar las inquietudes del público sobre un eventual uso nefasto, y éticamente incorrecto, de los descubrimientos de la ciencia sobre el cerebro. Resolver estos dos desafíos es crucial para que las víctimas de los trastornos psiquiátricos y neurológicos, puedan aprovechar plenamente de las ventajas de la investigación del cerebro.

Nuestra misión, como neurocientíficos, va más allá de la investigación sobre el cerebro. Aceptamos nuestra responsabilidad de explicar, en un lenguaje claro, adónde, nuestra ciencia con sus nuevas herramientas y técnicas, nos lleva. Los miembros de la Dana Alliance y de la European Dana Alliance, aceptan esta misión en el comienzo de esta nueva década de esperanza, de arduo trabajo, y de partenariado con el público.

Members of EDAB

AGID Yves* *Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France*

AGUZZI Adriano *University of Zurich, Switzerland*

ANDERSEN Per* *University of Oslo, Norway*

ANTUNES João Lobo *University of Lisbon, Portugal*

AUNIS Dominique *INSERM Strasbourg, France*

AVENDAÑO Carlos *University of Madrid, Spain*

AZOUZ Rony *Ben-Gurion University of the Negev, Israel, TM*

BADDELEY Alan *University of York, UK*

BARDE Yves-Alain* *University of Basel, Switzerland*

BATTAGLINI Paolo *University of Trieste, Italy, TM*

BELMONTE Carlos *Instituto de Neurociencias, Alicante, Spain*

BENABID Alim-Louis *INSERM and Joseph Fourier University of Grenoble, France*

BEN-ARI Yehezkel *INSERM-INMED, Marseille, France*

BENFENATI Fabio *University of Genova, Italy*

BERGER Michael *University of Vienna, Austria*

BERLUCCHI Giovanni* *Università degli Studi di Verona, Italy*

BERNARDI Giorgio *University Tor Vergata-Roma, Italy*

BERTHOZ Alain* *Collège de France, Paris, France*

BEYREUTHER Konrad* *University of Heidelberg, Germany*

BJÖRKLUND Anders* *Lund University, Sweden*

BLAKEMORE Colin* *University of Oxford, UK*

BOCKAERT Joel *CNRS, Montpellier, France*

BORBÉLY Alexander *University of Zurich, Switzerland*

BRANDT Thomas *University of Munich, Germany*

BRUNDIN Patrik *Lund University, Sweden*

BUDKA Herbert *University of Vienna, Austria*

BUREŠ Jan* *Academy of Sciences, Prague, Czech Republic*

BYSTRON Irina *University of Saint Petersburg, Russia*

CARLSSON Arvid *University of Gothenburg, Sweden*

CASTRO LOPES Jose *University of Porto, Portugal*

CATTANEO Elena *University of Milan, Italy*

CHANGEUX Jean-Pierre *Institut Pasteur, Paris, France*

CHERNISHEVA Marina *University of Saint Petersburg, Russia*

CHVATAL Alexandr *Institute of Experimental Medicine ASCR, Prague, Czech Republic*

CLARAC François *CNRS, Marseille, France*

CLARKE Stephanie *University of Lausanne, Swiss Society for Neuroscience, TMP*

CLEMENTI Francesco* *University of Milan, Italy*

COLLINGRIDGE Graham* *University of Bristol, UK British Neuroscience Association president, P*

CUÉNOD Michel* *University of Lausanne, Switzerland*

CULIC Milka *University of Belgrade, Yugoslavia*

DAVIES Kay* *University of Oxford, UK*

DEHAENE Stanislas *INSERM, Paris, France*

DELGADO-GARCIA José Maria *Universidad Pablo de Olavide, Seville, Spain*

DEXTER David *Imperial College London, UK, TM*

DE ZEEUW Chris *Erasmus University, The Netherlands, TM*

DICHGANS Johannes *University of Tübingen, Germany*

DIETRICHES Espen *University of Oslo, Norway, TM*

DOLAN Ray *University College London, UK*

DUDAI Yadin* *Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel*

ELEKES Károly *Hungarian Academy of Sciences, Tihany, Hungary*

ESEN Ferhan *Osmangazi University, Eskisehir, Turkey*

EYSEL Ulf *Ruhr-Universität Bochum, Germany*

FERRUS Alberto* Instituto Cajal, Madrid, Spain

FIESCHI Cesare University of Rome, Italy

FOSTER Russell University of Oxford, UK

FRACKOWIAK Richard* University College
London, UK

FREUND Hans-Joachim* University of Düsseldorf,
Germany

FREUND Tamás University of Budapest,
Hungary

FRITSCHY Jean-Marc University of Zurich,
Switzerland

GARCIA-SEGURA Luis Instituto Cajal, Madrid,
Spain

GISPEN Willem* University of Utrecht,
The Netherlands

GJEDDE Albert* Aarhus University Hospital,
Denmark

GLOWINSKI Jacques Collège de France, Paris,
France

GRAUER Ettie Israel Institute of Biological
Research, Israel, TM

GREENFIELD Susan The Royal Institution of Great
Britain, UK

GRIGOREV Igor Institute of Experimental Medicine,
Saint Petersburg, Russia

GRILLNER Sten* Karolinska Institute, Stockholm,
Sweden

HAGOORT Peter F.C. Donders Centre for Cognitive
Neuroimaging, Nijmegen, The Netherlands, TM

HARI Riitta* Helsinki University of Technology,
Espoo, Finland

HARIRI Nuran University of Ege, Izmir, Turkey

HERMANN Anton University of Salzburg, Austria

HERSCHKOWITZ Norbert* University of Bern,
Switzerland

HIRSCH Etienne Hôpital de la Salpêtrière, Paris,
France, French Neuroscience Society, P

HOLSBOER Florian* Max-Planck-Institute of
Psychiatry, Germany

HOLZER Peter University of Graz, Austria

HUXLEY Sir Andrew* University of Cambridge, UK

INNOCENTI Giorgio Karolinska Institute,
Stockholm, Sweden

IVERSEN Leslie University of Oxford, UK

IVERSEN Susan* University of Oxford, UK

JACK Julian* University of Oxford, UK

JEANNEROD Marc* Institut des Sciences
Cognitives, Bron, France

JOHANSSON Barbro Lund University, Sweden

KACZMAREK Leszek Nencki Institute of
Experimental Biology, Warsaw, Poland

KASTE Markku University of Helsinki,
Finland

KATO Ann Centre Médical Universitaire, Geneva,
Switzerland

KENNARD Christopher Imperial College School
of Medicine, UK

KERSCHBAUM Hubert University of Salzburg,
Austria

KETTENMANN Helmut Max-Delbrück-Centre for
Molecular Medicine, Berlin, Germany

KORTE Martin Technical University Braunschweig,
Germany

KOSSUT Malgorzata* Nencki Institute of
Experimental Biology, Warsaw, Poland

KOUVELAS Elias University of Patras, Greece

KRISHTAL Oleg* Bogomoletz Institute of
Physiology, Kiev, Ukraine

LANDIS Theodor* University Hospital Geneva,
Switzerland

LANNFELT Lars University of Uppsala, Sweden

LAURITZEN Martin University of Copenhagen,
Denmark

LERMA Juan Instituto de Neurociencias, Alicante,
Spain

LEVELT Willem* Max-Planck-Institute for
Psycholinguistics, Nijmegen, The Netherlands

LEVI-MONTALCINI Rita* EBRI, Rome, Italy

LIMA Deolinda University of Porto, Portugal

LOPEZ-BARNEO José* University of Seville, Spain

LYTHGOE Mark University College London, UK, TM

MAGISTRETTI Pierre J* University of Lausanne, Switzerland

MALACH Rafael Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel

MALVA Joao, University of Coimbra, Portugal, Portuguese Society for Neuroscience, TMP

MARIN Oscar Universidad Miguel Hernandez-CSIC, Spain

MATTHEWS Paul University of Oxford, UK

MEHLER Jacques* SISSA, Trieste, Italy

MELAMED Eldad Tel Aviv University, Israel

MOHORKO Nina University of Ljubljana, Slovenia, TM

MOLDOVAN Mihai University of Copenhagen, TM

MONYER Hannah* University Hospital of Neurology, Heidelberg, Germany

MORRIS Richard* University of Edinburgh, Scotland; President of FENS

MOSER Edvard Norwegian University of Science and Technology

NALECZ Katarzyna Nencki Institute of Experimental Biology, Warsaw, Poland

NALEPA Irena Polish Academy of Sciences, TM

NEHER Erwin Max-Planck-Institute for Biophysical Chemistry, Göttingen, Germany

NIETO-SAMPEDRO Manuel* Instituto Cajal, Madrid, Spain

NOZDRACHEV Alexander State University of Saint Petersburg, Russia

OERTEL Wolfgang* Philipps-University, Marburg, Germany

OLESEN Jes Glostrup Hospital, Copenhagen, Denmark; Chairman European Brain Council

ORBAN Guy* Catholic University of Leuven, Belgium

PARDUCZ Arpad Institute of Biophysics, Biological Research Centre of the Hungarian Academy of Sciences, Szeged, Hungary

PEKER Gonul University of Ege Medical School, Izmir, Turkey. Turkish Neuroscience Society, P

PETIT Christine Institut Pasteur & Collège de France, Paris

POCHET Roland Université Libre de Bruxelles, Belgium

POEWE Werner Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck, Austria

POULAIN Dominique Université Victor Segalen, Bordeaux, France

PROCHIAN TZ Alain CNRS and Ecole Normale Supérieure, France

PYZA Elzbieta Jagiellonian University, Krakow, Poland

RAFF Martin* University College London, UK

RAISMAN Geoffrey Institute of Neurology, UCL, London, UK

REPOVS Grega University of Ljubljana, Slovenia. Slovenian Neuroscience Association (SINAPSA), TMP

RIBEIRO Joaquim Alexandre University of Lisbon, Portugal

RIZZOLATTI Giacomo* University of Parma, Italy

ROSE Steven The Open University, Milton Keynes, UK

ROTHWELL Nancy University of Manchester, UK

RUTTER Michael King's College London, UK

SAKMANN Bert Max-Planck-Institute for Medical Research, Heidelberg, Germany

SCHWAB Martin* University of Zurich, Switzerland

SEGAL Menahem Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel

SEGEV Idan Hebrew University, Jerusalem, Israel

SHALLICE Tim* University College London, UK

SINGER Wolf* Max-Planck-Institute for Brain Research, Frankfurt, Germany

SKALIORA Irini Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens, TM

SMITH David University of Oxford, UK

SPERK Günther University of Innsbruck, Austria

STAMATAKIS Antonis University of Athens, Greece, TM

STEWART Michael The Open University, UK

STOERIG Petra* Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany

STOOP Ron University of Lausanne, Switzerland, TM

STRATA Pierogiorgio* University of Turin, Italy

SYKOVA Eva Institute of Experimental Medicine
ASCR, Prague, Czech Republic. Czech Neuroscience
Society, P

THOENEN Hans* Max-Planck-Institute for
Psychiatry, Germany

TOLDI József University of Szeged, Hungary

TOLOSA Eduardo University of Barcelona, Spain

TSAGARELI Merab Beritashvili Institute of
Physiology, Tblisi, Republic of Georgia

VETULANI Jerzy Institute of Pharmacology, Krakow,
Poland

VIZI Sylvester* Hungarian Academy of Sciences,
Budapest

WALTON Lord John of Detchant* University of
Oxford, UK

WINKLER Hans* Austrian Academy of Sciences,
Austria

ZAGREAN Ana-Maria Carol Davila University of
Medicine and Pharmacy, Romania, TM

ZAGRODZKA Jolanta Nencki Institute of
Experimental Biology, Warsaw, Poland, TM

ZEKI Semir* University College London, UK

ZILLES Karl* Heinrich-Heine-University,
Düsseldorf, Germany

* Original signatory to the EDAB Declaration

P = Full Member and NSS president

TMP = NSS president term member

TM = BAW Term member

BANDTLOW Christine Austrian Neuroscience
Association, Innsbruck Medical University, Austria

DE SCHUTTER Erik Belgian Society for
Neuroscience, University of Antwerp, Belgium

DI CHIARA Gaetano Italian Society for
Neuroscience (SINS) University of Cagliari, Italy

EFTHYIOPOULOS Spyros Hellenic Neuroscience
Society, University of Athens, Greece

FRANDSEN Aase Danish Society for Neuroscience,
Copenhagen University Hospital, Denmark

GALLEGO Roberto Spanish Neuroscience Society,
Instituto de Neurociencias/Universidad Miguel
Hernández, Spain

GORACCI Gianfrancesco European Society for
Neurochemistry, University of Perugia, Italy

JOELS Marian Dutch Neurofederation, University of
Amsterdam, The Netherlands

KHECHINASHVILI Simon Georgian Neuroscience
Association, Beritsashvili Institute of Physiology,
Tblisi, Republic of Georgia

KOSTOVIC Ivica Croatia Society for Neuroscience,
Institute for Brain Research, Zagreb, Croatia

NUTT David, European College of
Neuropharmacology, University of Bristol, UK

PITKANEN Asla FENS Secretary General University
of Kuopio, Finland

ROTSHENKER Shlomo Israel Society of
Neuroscience, The Hebrew University of Jerusalem

SAGVOLDEN Terje Norwegian Neuroscience
Society, University of Oslo, Norway

SKANGIEL-KRAMSKA Jolanta Polish Neuroscience
Society, Nencki Institute of Experimental Biology,
Warsaw, Poland

STENBERG Tarja Finnish Brain Research Society,
Institute of Biomedicine/Physiology Biomedicum
Helsinki, Finland

ZAGREAN Leon National Neuroscience Society of
Romania, Carol Davila University of Medicine,
Bucharest, Romania

Federation of European Neuroscience Societies Presidents

ANTAL Miklós Hungarian Neuroscience Society,
University of Debrecen, Hungary

BÄHR Mathias German Neuroscience Society,
University Hospital Göttingen, Germany

June 2008

A Dana Alliance for the Brain Inc Publication prepared by EDAB,
the European subsidiary of DABI

Impreso en Suiza 6.2008