

PREMIOS NOBEL 2014



EDWARD MÁLAGA-TRILLO

EL CEREBRO NAVEGANTE



La entrega del Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2014 a John O'Keefe y los esposos Moser es un reconocimiento particularmente grato para los investigadores en Neurociencias y pone una vez más sobre el tapete el valor de las ciencias básicas. En su misterioso lienzo "D'où venons nous? Que sommes nous? Où allons nous?" ("¿De dónde venimos? ¿Quiénes somos? ¿Adónde vamos?"), Paul Gauguin recoge magistralmente la inquietud primigenia del ser humano por comprender su existencia. Resulta evidente y natural que identifiquemos y reconozcamos la realidad sobre la base de nuestra percepción del espacio y del tiempo. Más allá de sus implicancias filosóficas, la interacción con nuestro entorno suscita preguntas biológicas fascinantes: ¿Cómo procesa un organismo los datos relativos a su posición, movimiento, trayectoria y velocidad? ¿Cómo es registrada y luego reutilizada dicha información? Es ampliamente conocido que las diferentes funciones cognitivas –y, entre ellas, el sentido de orientación– se localizan en regiones específicas del cerebro. Sin embargo, los procesos celulares involucrados han permanecido ajenos a la experimentación por mucho tiempo, y es solo gracias al reciente advenimiento de técnicas sofisticadas en neurofisiología que hemos empezado a comprender los mecanismos que utilizan

las neuronas para generar y almacenar representaciones del espacio físico en el cerebro. Reconociendo la trascendencia de este tema, el Comité Nobel otorgó mercedamente el premio en Medicina y Fisiología 2014 a John O'Keefe y a los esposos May-Britt y Edvard Moser por el descubrimiento de "células que constituyen un sistema de posicionamiento en el cerebro", algo comparable a un dispositivo de navegación por GPS.

Cabe resaltar que, si bien O'Keefe y los Mosers publicaron sus trabajos más significativos con alrededor de 30 años de diferencia, ellos son parte de una continua y distinguida tradición de investigadores abocados a descifrar las bases celulares de la cognición. En particular, John O'Keefe representa un punto clave en la evolución de la neurociencia como disciplina experimental. Ciudadano británico-estadounidense, O'Keefe nació y estudió en Nueva York para luego trasladarse a la Universidad de McGill (Montreal), donde obtuvo su doctorado en Psicología en el laboratorio de Ronald Melzack en 1967. Allí, recibió dos influencias que serían decisivas para su futura carrera. Por un lado, gracias a la generosidad de su mentor y al apoyo de sus colegas, desarrolló técnicas en electrofisiología que le permitirían registrar la actividad

eléctrica de estructuras cada vez más pequeñas del cerebro de animales en movimiento. Por otro lado, tuvo la fortuna de entrar en contacto con figuras fundadoras de la neuropsicología, como el jefe del Departamento de Psicología Donald Hebb y su discípula Brenda Milner. Fue precisamente ella quien introdujo a O'Keefe al estudio del hipocampo, una pequeña pero importante estructura cerebral localizada en la parte medial del lóbulo temporal. En uno de sus trabajos más famosos, Brenda Milner había analizado las capacidades cognitivas de Henry Molaison, un célebre paciente epiléptico conocido hasta su muerte como H.M., a quien la remoción quirúrgica del hipocampo anuló su capacidad para formar nuevos recuerdos episódicos, mas no otras habilidades cognitivas como el lenguaje, la percepción y el razonamiento, o el aprendizaje de ciertas tareas motoras. El trabajo de Milner y su discípula Suzanne Corkin convenció a O'Keefe y a otros de la existencia de múltiples sistemas de memorización y aprendizaje en diferentes áreas del cerebro, y también de que el hipocampo funcionaba como un sistema de memorización.

Con este apasionante problema científico y provisto de las herramientas experimentales necesarias, John O'Keefe continuó su carrera en el que sería su centro de trabajo hasta la actualidad, University College London. Allí se valió de la implantación de electrodos en el cráneo de ratas para medir la actividad individual de sus neuronas hipocampales en

respuesta a diferentes estímulos y conductas. Sorprendentemente, halló que algunas de estas células “no estaban interesadas” en muchos de los tipos de conductas (espontáneas o inducidas) y estímulos (visuales, auditivos, olfatorios, gustativos) analizados, sino que se “encendían” solamente cuando el animal pasaba por una coordenada, una posición particular dentro de un espacio cerrado. Es decir, estas células –a las que O'Keefe bautizó como “células de lugar”– codificaban un tipo de información muy específico: dónde estaba el animal en su entorno, sin importar por qué el animal iba a ese lugar o lo que hacía ahí. Basado en la observación de que un número finito de células de lugar era suficiente para representar todo los puntos del entorno inmediato del animal, concluyó que el hipocampo genera un mapa espacial referencial, sin el cual el animal sería incapaz de aprender a ir de un lugar a otro independientemente de la ruta a seguir. Esta representación espacial era perfectamente compatible con las ideas de Edward C. Tolman, quien, a partir de experimentos conductuales, había propuesto en 1948 que durante el aprendizaje un mapa cognitivo del entorno se ensamblaba en el cerebro de la rata y determinaba la respuesta del animal.

O'Keefe dedujo que la representación espacial en las células de lugar no era suficiente para obtener un mapa cognitivo, pues el animal necesitaría identificar no solo su ubicación y la de los puntos de origen y destino, sino también la distancia y la dirección entre estos.

Para ello, introdujo el concepto de vectores, de tal manera que, si un vector AB representaba la dirección y distancia entre los puntos A y B, el animal solo necesitaría seguir este vector para salir de A, determinar la ubicación de B, y llegar ahí. Este sistema le permitiría al animal flexibilidad en la representación de su entorno y en su manera de navegar por él.

A partir de estos resultados, y junto con Lynn Nadel, O'Keefe escribió su novedoso libro *El hipocampo como mapa cognitivo* (1978), en el cual predijo la existencia de otras señales en el hipocampo, capaces de representar la dirección, la distancia y la velocidad de movimiento. Asimismo, planteó la hipótesis de que ratas con daño hipocampal exhibirían deficiencias en el aprendizaje, la navegación y la exploración. Sus ideas fueron recibidas con gran escepticismo por la comunidad científica, pues la tesis más aceptada en ese momento era que nuestra representación espacial dependía de la experiencia y la interacción con el entorno, y no de sistemas preformados en el cerebro, como proponían los autores y como lo había sugerido ya Immanuel Kant mucho antes que ellos. Sin embargo, el paso del tiempo les daría la razón a O'Keefe y Nadel. Por ejemplo, sus predicciones sobre el rol del hipocampo fueron puestas a prueba con la ayuda de Richard Morris, quien diseñó el laberinto de agua que lleva su nombre. Usando esta metodología, se comprobó que ratas con daño hipocampal perdían la capacidad de aprender el trayecto más directo para navegar hacia un punto específico del laberinto.

De igual modo, investigaciones posteriores en el laboratorio de O'Keefe, los Mosers y algunos otros confirmaron que, además de células de lugar, el hipocampo alberga otras clases de neuronas especializadas en registrar los diferentes tipos de información necesarios para formar un mapa cognitivo espacial. Una descripción detallada de las neuronas del hipocampo va más allá del alcance de la presente reseña, pero sí cabe mencionar algunos descubrimientos importantes, tales como el hallazgo de que las células de lugar también codifican información de velocidad, dado que su frecuencia de excitación (disparo de señales eléctricas) aumenta de manera proporcional en relación con la rapidez de desplazamiento del animal. Hoy, también, sabemos que las mismas células de lugar son reutilizadas en entornos diferentes y que son capaces de distinguirlos, o que registran información no solo en dos, sino en tres dimensiones.

Paradójicamente, las células de lugar carecen de conexiones con neuronas sensoriales. ¿Cómo, entonces, reconocen aquel punto determinado del espacio en el que dispararán sus señales eléctricas? ¿Existe algún elemento en el hipocampo que proporcione a las células de lugar información referencial sobre el entorno? O'Keefe sugiere que este rol podría ser asumido –al menos en parte– por las “células de límite”, las cuales aumentan su frecuencia de disparo a medida que el animal se acerca a un límite espacial, tal como una pared. Debido a que el campo de excitación de estas neuronas

forma una línea paralela al límite espacial, se deduce fácilmente que la intersección de dos campos perpendiculares produciría un punto similar al campo de excitación de una célula de lugar.

Ahora, cabe resaltar que el mapa cognitivo espacial también requiere la representación de direcciones. Esta es generada por otra clase de neuronas hipocampales –“células de dirección de la cabeza”–, que se encienden solo cuando la cabeza del animal apunta en una dirección particular, independientemente de su ubicación, trayectoria o velocidad. El mecanismo de representación de la distancia fue el elemento del mapa cognitivo hipocampal que más tardó en ser resuelto. Con el descubrimiento de las “células de red”, los esposos Moser no solo aportaron una pieza clave del rompecabezas iniciado por O’Keefe, sino que revelaron la sublime complejidad, belleza y refinamiento del sistema de navegación cerebral.

En cuanto a Edvard y May-Britt Moser, noruegos de nacimiento, estudiaron en Oslo, donde se formaron bajo la tradición de la psicología conductual y obtuvieron sus doctorados en Neurofisiología con Pen Andersen en 1995. Durante sus entrenamientos posdoctorales con Roger Morris en Edimburgo, visitaron brevemente el laboratorio de John O’Keefe y aprendieron sus técnicas electrofisiológicas. De vuelta en Noruega, instalaron su propio laboratorio en la ciudad de Trondheim y abocaron sus esfuerzos a encontrar el origen de

la información que gobierna el funcionamiento de las células de lugar.

Al igual que a O’Keefe, a ellos les intrigaba que estas neuronas fuesen capaces de generar una representación espacial del entorno a pesar de encontrarse en una región del cerebro aislada de todo estímulo sensorial. Al analizar la actividad de las células de lugar, determinaron que su patrón de encendido no era mayormente afectado por lesiones en otras neuronas hipocampales. Por ello, dedujeron que la información necesaria para su función debía provenir de una estructura externa vecina al hipocampo: la corteza entorrina. Fue grande la sorpresa cuando al medir la actividad de las neuronas de la corteza entorrina encontraron que estas no se encendían en respuesta a una posición del animal en el entorno (como las células de lugar), sino que cada una de ellas respondía a múltiples posiciones en el espacio, a partir de las cuales se formaba una red de campos de actividad discretos, equidistantes y periódicamente ordenados en hexágonos.

La detallada caracterización funcional de las células de red en diversos laboratorios reveló que su complejidad va más allá de la existencia de un patrón reticular de encendido geométrico e iterativo. Por ejemplo, resulta notable el que este patrón no sea completamente rígido, sino que –más bien– pueda acomodar variaciones de fase, escala y orientación. La variación de fase hace referencia al hecho de que células de red anatómicamente contiguas

cubran generalmente campos de activación idénticos pero contiguos, de tal manera que una superficie física puede ser cubierta por un número finito de células de red y sus múltiples campos de activación. La variación de escala se manifiesta en el hallazgo de que células de red localizadas en diferentes niveles dorsoventrales de la corteza entorrinal registran campos de activación. Estos se diferencian en el tamaño de los hexágonos que forman, y constituyen alrededor de diez sistemas paralelos (“módulos”) de medición, que cuentan con la misma superficie pero con diferentes medidas de red. Llama la atención que, en promedio, el incremento de tamaño entre cada 2 de estos 10 tipos de red sea asombrosamente constante y cercano a la raíz cuadrada de 2 (el número 1.42). Ello garantizaría la manera más óptima de representar el espacio con alta resolución y, además, implica la utilización del menor número de células posible. Notablemente, la superposición de dos módulos de medición también genera un campo de activación neuronal único, similar al de una célula de lugar. Por último, se debe resaltar que la variación de orientación es un fenómeno complejo con varios matices. Así, cuando los campos de activación son medidos en un espacio cuadrangular, se aprecia que los hexágonos no están alineados perfectamente con la frontera (pared) más cercana, sino que presentan una desviación rotacional promedio de aproximadamente 7.5 grados, y que este ángulo es constante, independientemente de la célula de red, su fase y escala, o del animal examinado. Una posible interpretación de

este ángulo de rotación es que maximizaría la eficiencia de la representación espacial al minimizar las redundancias entre regiones similares del mismo entorno. Finalmente, al analizar individualmente cada uno de los tres ejes de la red hexagonal, se advirtió que sus ángulos de rotación con respecto a la pared son diferentes entre ellos. Este aspecto es consistente con una gradiente de deformación elipsoidal de la red de hexágonos, proporcional a la cercanía a la pared. Esta deformación parecería integrar la información de límites espaciales directamente en la red.

Son muchas las razones que hacen de estos hallazgos un hito excepcional en la neurobiología, merecedor del premio Nobel. Por un lado, los trabajos de O’Keefe, los Mosers y colegas confirman la hipótesis de que el hipocampo genera un exhaustivo mapa cognitivo que nos permite reconocer nuestro entorno y navegar por él con precisión y flexibilidad. Por otro lado, la existencia de células nerviosas especializadas en registrar posiciones, distancias, velocidades y orientaciones sugiere que la capacidad de nuestro cerebro de representar el espacio y el tiempo es innata y no aprendida. Además, la caracterización neurofisiológica de estas neuronas ha revelado niveles hasta ahora insospechados de complejidad y sofisticación en los mecanismos celulares que utilizamos para procesar e integrar la información de nuestro entorno. Tomando en cuenta que solo cinco décadas transcurrieron entre las teorías de Tolman, los experimentos de O’Keefe y

los de los Mosers, son impresionantes los avances que han llevado a la neuropsicología conductual a transformarse en algo así como una neurobiología celular capaz de desentrañar la base de habilidades cognitivas fascinantes como el aprendizaje, la memoria y el pensamiento.

Afortunadamente, quedan aún muchas preguntas interesantes por resolver: ¿Por qué las células de red generan campos de activación hexagonales? ¿Cuál es el grado de conectividad de los diferentes tipos de neuronas que producen el mapa cognitivo? ¿Existen jerarquías funcionales o direcciones fijas de flujo de información entre ellas? ¿Cómo se forman estas neuronas durante el desarrollo embrionario? ¿Qué genes/moléculas especifican su diferenciación? ¿Qué vías de señalización celular participan en su funcionamiento? ¿Cuáles son las similitudes y diferencias entre los mapas cognitivos espaciales de roedores y primates? ¿Por qué son las neuronas entorrinales e hipocampales particularmente susceptibles a la neurodegeneración provocada por el mal de Alzheimer? Es de esperar que las respuestas a estas preguntas ayuden a develar los mecanismos biológicos de otras facultades mentales e intelectuales, tanto en el cerebro saludable como en el enfermo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BURGESS N., E. A. MAGUIRE Y J. O'KEEFE (2002). "THE HUMAN HIPPOCAMPUS AND SPATIAL AND EPISODIC MEMORY". *NEURON*, 35: 625–641.

FYHN M., S. MOLDEN, M. P. WITTER MP, E. I. MOSER Y M-B. MOSER (2004). "SPATIAL REPRESENTATION IN THE ENTORRHINAL CORTEX". *SCIENCE*, 305: 1258–1264

HAFTING, T., M. FYHN, S. MOLDEN, M-B. MOSER Y E. I. MOSER (2005). "MICROSTRUCTURE OF A SPATIAL MAP IN THE ENTORRHINAL CORTEX". *NATURE*, 436: 801–806.

KIEHN, O. Y H. FORSSBERG (2014). *THE BRAIN'S NAVIGATIONAL PLACE AND GRID CELL SYSTEM*. NOBEL PRIZE ORG. KAROLINSKA INSTITUTET, NOBEL COMMITTEE.

<[HTTP://WWW.NOBELPRIZE.ORG/NOBEL_PRIZES/MEDICINE/LAUREATES/2014/ADVANCED-MEDICINEPRIZE2014.PDF](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2014/advanced-medicineprize2014.pdf)>

MOSER, E. I. (2014). *NOBEL LECTURE*. NOBEL PRIZE ORG.

<[HTTP://WWW.NOBELPRIZE.ORG/MEDIAPLAYER/INDEX.PHP?ID=2415](http://www.nobelprize.org/mediaplayer/index.php?id=2415)>

MOSER, M-B. (2014). *NOBEL LECTURE*. NOBEL PRIZE ORG.

<[HTTP://WWW.NOBELPRIZE.ORG/MEDIAPLAYER/INDEX.PHP?ID=2417](http://www.nobelprize.org/mediaplayer/index.php?id=2417)>

O'KEEFE, J. (1976). "PLACE UNITS IN THE HIPPOCAMPUS OF THE FREELY MOVING RAT". *EXP NEUROL*, 51: 78–109.

O'KEEFE, J. (2014). *NOBEL LECTURE*. NOBEL PRIZE ORG.

<[HTTP://WWW.NOBELPRIZE.ORG/MEDIAPLAYER/INDEX.PHP?ID=2413](http://www.nobelprize.org/mediaplayer/index.php?id=2413)>

O'KEEFE, J. Y J. DOSTROVSKY (1971). "THE HIPPOCAMPUS AS A SPATIAL MAP. PRELIMINARY EVIDENCE FROM UNIT ACTIVITY IN THE FREELY-MOVING RAT". *BRAIN RES*, 34: 171–175.

SARGOLINI F., M. FYHN, T. HAFTING, B. L. MCNAUGHTON, M. P. WITTER, M-B. MOSER Y E. I. MOSER (2006). "CONJUNCTIVE REPRESENTATION OF POSITION, DIRECTION, AND VELOCITY IN ENTORHINAL CORTEX". *SCIENCE*, 312: 758–762.