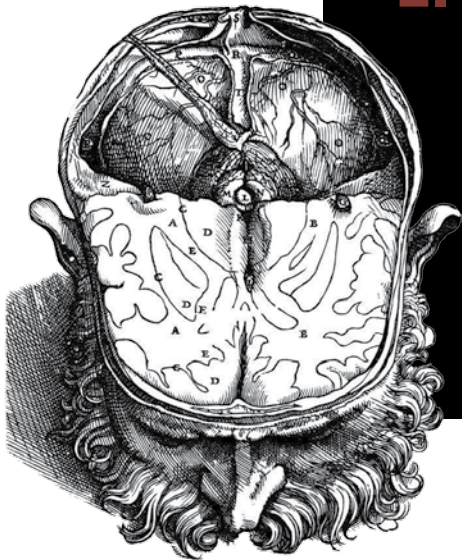




El sistema de posicionamiento cerebral: Premio Nobel en Fisiología y Medicina 2014

Raúl Aguilar Roblero^a

El pasado 6 de octubre de 2014, el comité Nobel del Instituto Karolino de Suecia anunció su decisión de otorgar el premio Nobel en Fisiología y Medicina a los Dres. John O'Keefe (New York, USA, 1939), May-Britt Moser (Fosnavåg, Noruega, 1963) y Edvard I. Moser (Ålensund, Noruega, 1962) por sus descubrimientos de las células que constituyen un sistema de posicionamiento en el cerebro. Las razones de su decisión fueron brevemente expuestas en el comunicado de prensa en que anunciaron los nombres de los galardonados, del cual se transcriben algunos fragmentos a continuación:

¿Cómo sabemos dónde estamos?, ¿cómo podemos encontrar el camino de un lugar a otro? y ¿cómo podemos almacenar esta información de tal forma que podamos encontrar inmediatamente el camino la siguiente vez que tracemos la misma ruta? Los laureados con el Nobel este año han descubierto un sistema de posicionamiento, un "GPS interno" en el cerebro que hace posible orientarnos en el espacio, demostrando las bases celulares de una función cognitiva superior.

En 1971, John O'Keefe descubrió el primer componente de este sistema de posicionamiento. Encontró un tipo de neurona en un área del cerebro denominada hipocampo que siempre se activaba cuando una rata estaba en un lugar determinado en una habitación. Otras neuronas se activaban cuando la rata estaba en otros lugares. O'Keefe concluyó que estas "neuronas de lugar" formaban un mapa de la habitación.

Más de tres décadas después, en 2005, May-Britt y Edvard Moser descubrieron otro componente clave del sistema de posicionamiento del cerebro. Ellos identificaron otro tipo de neuronas, al cual denominaron "células de cuadrícula", que generaban un sistema de coordenadas y permitían el posicionamiento preciso y la navegación. Sus investigaciones subsiguientes mostraron cómo las neuronas de posición y de cuadrícula hacían posible determinar la posición y navegar.

Los descubrimientos de John O'Keefe, May-Britt Moser y Edvard Moser han resuelto un problema que ha ocupado a filósofos y científicos por centurias - ¿Cómo crea el cerebro un mapa del espacio que nos rodea? y ¿cómo podemos desplazarnos con dirección a través de un ambiente complejo?

^aDivisión de Neurociencias. Instituto de Fisiología Celular. UNAM. México, DF.



Foto: Archivo

Edvard L. Moser. Director del Instituto Kavli en Neurociencia de Sistemas. Universidad Noruega de Ciencia y Tecnología. Trondheim, Noruega.

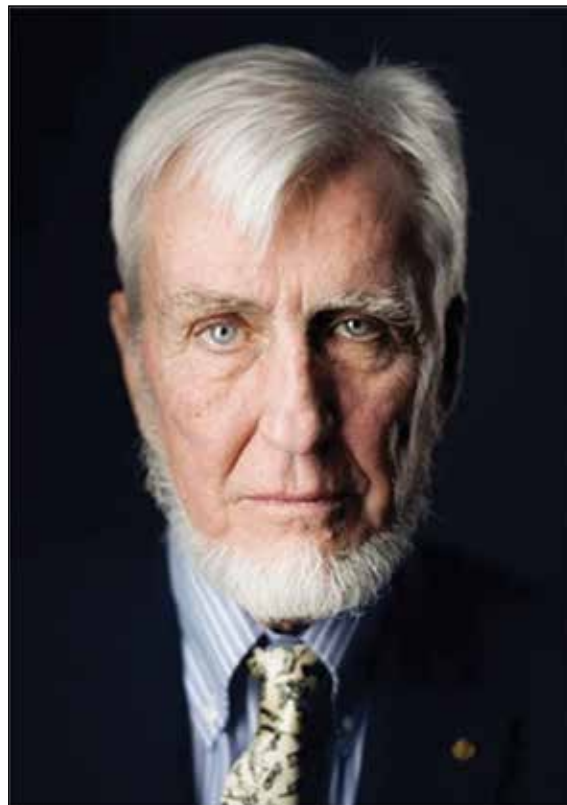


Foto: Archivo

John O'Keefe. Director del Sainsbury Centro Wellcome en Circuitos Neuronales y Conducta. University College. Londres, Reino Unido.

En el presente artículo, revisaremos y explicaremos a los lectores ajenos a la neurociencia, las principales aportaciones de los Dres. O'Keefe y Moser que los hicieron acreedores del premio Nobel. Consideramos que los lectores familiarizados con la neurociencia pueden consultar directamente los trabajos de los Laureados.

¿DÓNDE ESTÁN EL HIPOCAMPO Y LA CORTEZA ENTORRINAL?, Y ¿QUÉ FUNCIONES DESEMPEÑAN?

El hipocampo fue nombrado así por su parecido con un caballito de mar de acuerdo al anatomista del siglo XVI Giulio Cesare Aranzi. Se localiza bilateralmente en la profundidad de los lóbulos temporales (**figura 1**), se relaciona anatómicamente con la corteza entorrinal y con la amígdala, por lo que las primeras funciones que se le asignaron fueron la olfacción y las emociones, aunque en la actualidad la participación del hipocampo en estas

funciones no se considera relevante. Actualmente, las principales funciones atribuidas del hipocampo son la memoria, la inhibición conductual y la ubicación del sujeto en el espacio. La participación del hipocampo en la memoria se fundamentó cuando un paciente epiléptico al que se le había removido quirúrgicamente la cara medial de ambos lóbulos temporales, al recuperarse de la cirugía era incapaz de generar de nuevo recuerdos, a lo que se le denominó “amnesia anterógrada”, en particular en relación a la memoria episódica y la memoria declarativa. Experimentaciones en roedores de laboratorio han confirmado la participación del hipocampo en diversos aspectos del aprendizaje y la memoria y en particular en la llamada memoria espacial. También con base en experimentos en animales, se ha propuesto que el hipocampo inhibe la ejecución de respuestas conductuales, por lo que su lesión desinhibe la emisión de respuestas y produce un patrón que podría compararse a la perseverancia.

Esto favorece el desempeño de sujetos con lesión del hipocampo cuando la inhibición es un factor disruptivo en la ejecución de la tarea, pero conduce a un peor desempeño en las tareas que requieren de la inhibición para retrasar la emisión de la respuesta.

La corteza cerebral entorrinal en el humano se localiza en la cara medial del lóbulo temporal (en la rata y el ratón la corteza entorrinal se localiza en el extremo posterior del lóbulo temporal) y se considera como la interfaz entre el hipocampo y la neocorteza. Actualmente, se acepta que la corteza entorrinal tiene un papel muy relevante, junto con el hipocampo, en la memoria episódica y declarativa, así como en la consolidación de la memoria durante el sueño, y también en la integración de información involucrada en la coordinación entre los movimientos oculares y su orientación hacia estímulos sonoros. El que la corteza entorrinal presente una degeneración temprana durante el desarrollo del Alzheimer, apoya su participación en procesos de memoria, en particular en la memoria asociada a eventos autobiográficos.

¿POR QUÉ EL NOBEL?

Como se aprecia en los párrafos anteriores, el hipocampo y la corteza entorrinal están anatómicamente y funcionalmente relacionados y su participación en la integración de procesos de memoria y aprendizaje se proponía desde el 2º tercio del siglo pasado. Los modelos animales empleados en estos experimentos tenían un enfoque conductista, en el que la interpretación de los resultados se hace con base en la relación estímulo-respuesta, donde no se aceptan elementos cognitivos o de “caja negra”.

Los trabajos de O’Keefe y los Moser recuperan conceptos de la teoría cognitivista para la neurociencia, dentro de un contexto vigente y susceptible de verificación empírica a través de la experimentación en animales. Sus estudios demuestran la existencia de redes neuronales en el hipocampo que indican el lugar que ocupa el individuo en el espacio (mapa egocéntrico), así como en la representación del espacio que rodea al sujeto en las redes neuronales de la corteza entorrinal (mapa allocéntrico). Estas representaciones son las que denominamos “mapa cognitivo”.



Foto: Archivo

May-Britt Moser. Directora del Centro de Computación Neuronal. Universidad Noruega de Ciencia y Tecnología, Trondheim. Noruega.

¿EN QUÉ CONSISTE EL TRABAJO DE LOS GANADORES?

O’Keefe y Drostovsky publicaron, en 1971, los primeros indicios de neuronas del hipocampo que codifican la posición del sujeto en el espacio a las que llamaron “neuronas de lugar”. En este estudio analizaron la actividad eléctrica de estas neuronas, registradas en ratas con libertad de movimiento, en relación a la ubicación de la rata en un espacio confinado. Encontraron una población de neuronas que aumentaba su frecuencia de disparo cuando el sujeto se encontraba en un lugar específico de su hábitat. Estas observaciones fueron confirmadas y ampliadas en un trabajo posterior de O’Keefe, publicado en 1976, en el que usaron un laberinto de 3 brazos. En 1978, O’Keefe y Nadel publican su teoría de mapas cognitivos donde proponen que “en el hipocampo de diversos animales de experimen-

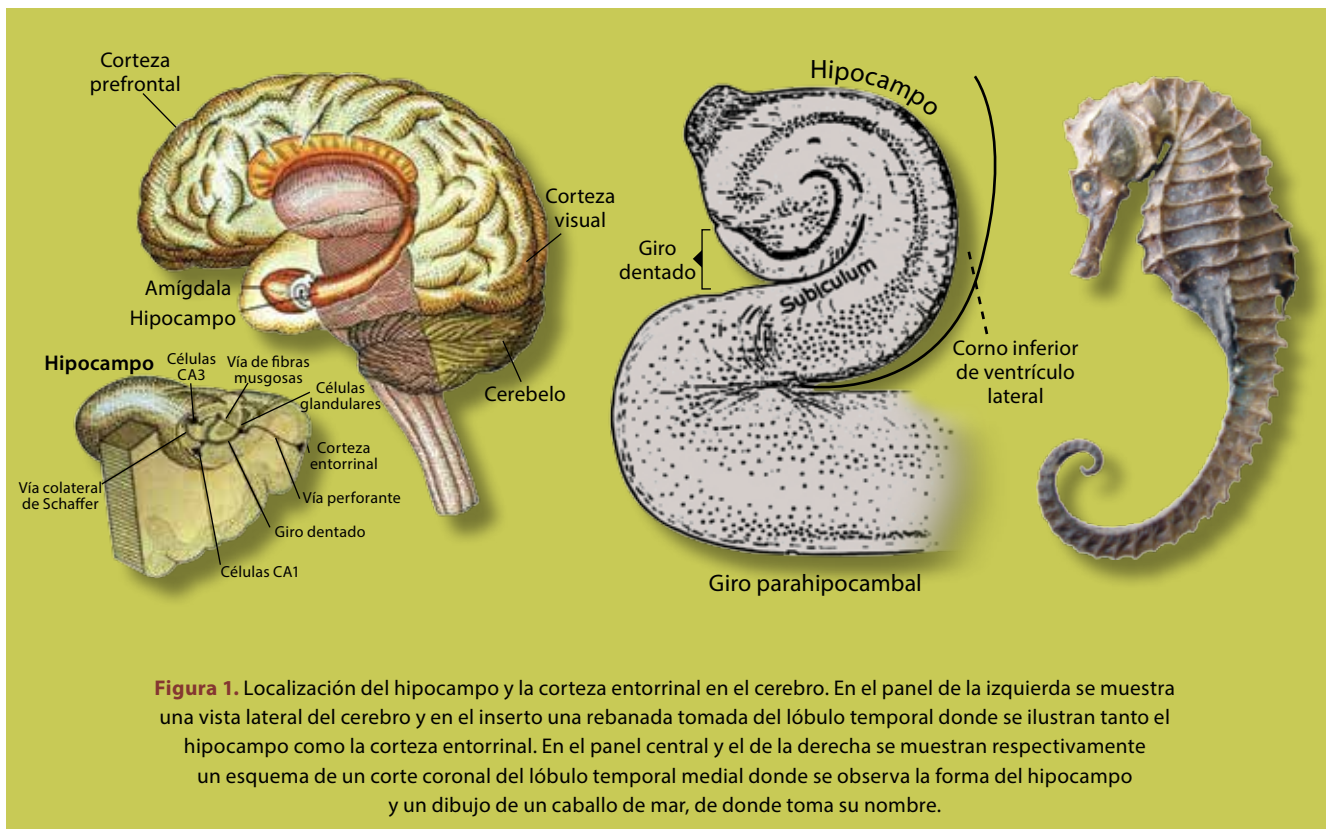


Figura 1. Localización del hipocampo y la corteza entorrinal en el cerebro. En el panel de la izquierda se muestra una vista lateral del cerebro y en el inserto una rebanada tomada del lóbulo temporal donde se ilustran tanto el hipocampo como la corteza entorrinal. En el panel central y el de la derecha se muestran respectivamente un esquema de un corte coronal del lóbulo temporal medial donde se observa la forma del hipocampo y un dibujo de un caballo de mar, de donde toma su nombre.

Los trabajos de O'Keefe y los Moser recuperan conceptos de la teoría cognitivista para la neurociencia dentro de un contexto vigente y susceptible de verificación empírica a través de la experimentación en animales, y demuestran la existencia de redes neuronales en el hipocampo que indican el lugar que ocupa el individuo en el espacio (mapa egocéntrico), así como en la representación del espacio que lo rodea en las redes neuronales de la corteza entorrinal (mapa alocéntrico). Estas representaciones son las que denominamos "mapa cognitivo".

tación está representado el ambiente que los rodea, tanto en lugares como en contenido, lo que provee las bases para una memoria del espacio y flexibilidad para su navegación" (Burgess y cols., 2002). De acuerdo a Best y White (1999), "la existencia de

estos mapas libera al organismo de los límites de la relación estímulo-respuesta en sus interacciones con el ambiente". Esta teoría reintrodujo la visión cognitiva en la neurociencia, de la que había sido proscrito por los enfoques conductistas predominantes a lo largo del siglo XX.

El siguiente avance importante en relación a la teoría de mapas cognitivos ocurrió en 2004, cuando Fhyn y cols. reportan un patrón de representación espacial en la corteza entorrinal. En este trabajo, primero establecieron el patrón topográfico de conexiones entre la corteza entorrinal medial y el hipocampo; posteriormente, observaron que algunas neuronas de la corteza entorrinal medial presentaban un patrón de disparo relacionado con el sitio en el que se ubicaba el sujeto experimental, caracterizado porque una neurona aumentaba su actividad en diferentes posiciones dentro de su hábitat, y mostraba campos de activación por posición discretos y espaciados en forma regular. Finalmente, determinaron que la actividad registrada simultá-

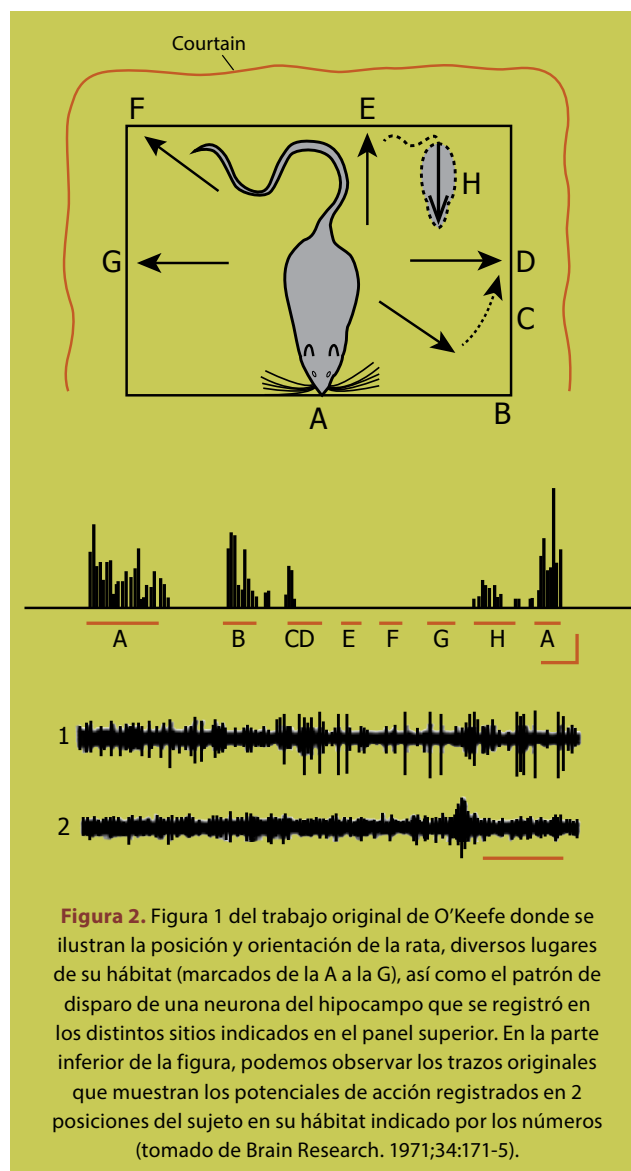
neamente en el hipocampo solo incrementaba en una sola posición.

En un trabajo subsecuente, Hafting y cols. (2005) reportaron la existencia de un mapa neural organizado topográficamente y con orientación direccional. Para ello, los experimentos se realizaron en una arena circular de 2 m de diámetro, mucho más grande que las usadas previamente; lo que permitió revelar un patrón de campos de activación neuronal en los vértices de triángulos que formaban un retículo en la superficie dorsal de la corteza entorrinal medial. También notaron que las neuronas cercanas entre sí compartían varias propiedades métricas como el espaciamiento, la orientación y el tamaño del campo. Además, demostraron que la orientación del retículo de posición depende de claves espaciales externas, pero que aún en ausencia de estas (por ejemplo en completa oscuridad) el retículo seguía manifestándose.

Finalmente, Sargolini y cols. (2006) reportaron que en la lámina II de porción dorsal de la corteza entorrinal medial predominaban las células de cuadrícula, mientras que en capas más profundas de las neuronas de cuadrícula co-localizaban con células de dirección de la cabeza. Todos estos tipos celulares modulaban su activación por la velocidad de desplazamiento del sujeto. Es la conjunción de la información de posición, dirección y desplazamiento en una sola neurona de la corteza entorrinal medial que habilita a las coordenadas de la cuadrícula para actualizar su información durante el desplazamiento del individuo.

COMENTARIOS FINALES

En esta ocasión se premiaron trabajos en los que se combinó la observación de la conducta con la actividad eléctrica neuronal, en animales sin restricción de movimiento. Lo anterior se dice fácil, pero involucra diversas dificultades técnicas. Por otra parte, la interpretación de los resultados experimentales involucra la idea de que en la actividad neuronal de regiones específicas del cerebro, se establece una representación del ambiente que rodea al sujeto en términos absolutos (alocéntrico) y en términos del sujeto en relación a su ambiente (egocéntrico). También resalta el hecho de que en el momento en que los trabajos



de O'Keefe se realizaron, la comunidad de neurociencia tenía un enfoque estrictamente conductista, es decir el establecimiento del sustrato neuronal en las relaciones estímulo-respuesta. Esto implicó un esfuerzo adicional para O'Keefe y sus estudiantes al tener que esforzarse a contracorriente del consenso teórico de sus colegas. Lo anterior se hace patente cuando se observan las revistas en las que publicó sus trabajos pioneros en relación a las revistas en que los Moser publicaron los suyos; es patente que para 2004, la semilla sembrada por O'keefe y Nadel

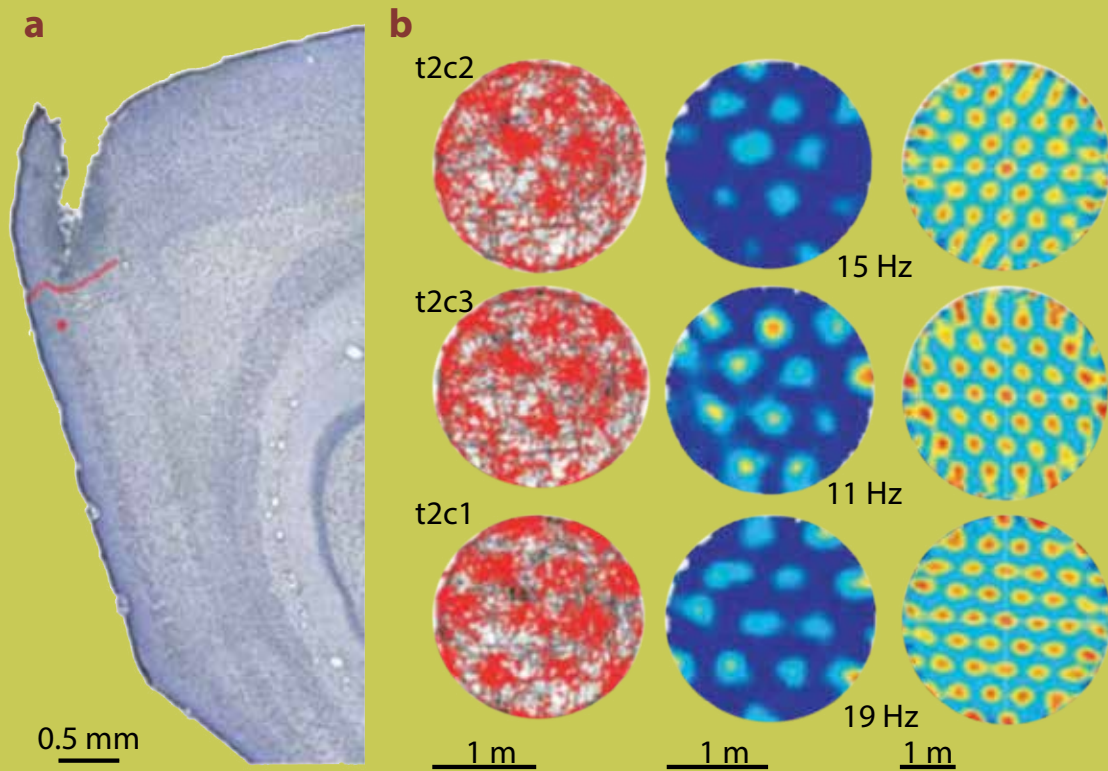


Figura 3. Localización y patrón de disparo en una neurona registrada en la parte dorsal, corteza entorrinal medial. En el panel (a) se puede observar un corte sagital de la corteza entorrinal, el punto rojo muestra la ubicación de los electrodos de registro, la línea roja indica el límite dorsal de la corteza entorrinal. El panel (b) muestra el campo de frecuencia de disparo de tres neuronas en distintos sitios de la arena de registro: a la izquierda se ve el registro del movimiento del sujeto (líneas negras) con los sitios de disparo neuronal (líneas rojas). En el centro se muestra el mapeo de frecuencia de disparo neuronal codificado en colores (rojo>amarillo>celeste>azul oscuro). A la derecha se muestra el análisis de autocorrelación del disparo neuronal con la posición del sujeto en la arena de registro codificado en colores: de azul ($r = -1$) a verde ($r = 0$) y a rojo ($r = 1$). Se puede observar que el centro del campo de mayor frecuencia de disparo está rodeado en forma equidistante por otros 6 campos de disparo, esto indica un patrón de disparo en una retícula de posición formada por triángulos (tomado de la figura 1 de Nature. 2005;436:801-6).

había fructificado y cambiado al menos en parte el paradigma de la neurociencia. ●

BIBLIOGRAFÍA

- Best PJ, White AM. Placing hippocampal single-unit studies in a historical context. *Hippocampus*. 1999;9:346-51.
- Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*. 2002;35:625-41.
- Douglas RJ. The hippocampus and Behavior. *Psychological Bulletin*. 1967;67:416-42.
- Fyhn M, Molden S, Witter MP, Moser EI, Moser MB. Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science*. 2004;305:1258-64.
- Hafting T, Fyhn M, Molden S, Moser MB, Moser EI. Microstructure of spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*. 2005;436:801-6.
- O'Keefe J. Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Experimental Neurology*. 1976;51:78-109.
- O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*. 1971;34:171-5.
- O'Keefe J, Nadel L. *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Oxford University Press; 1978. pp. 570.
- Sargolini F, Fyhn M, Hafting T, McNaughton BL, Witter MP, Moser MB, Moser EI. Conjunctive representation of position, direction, and velocity in the entorhinal cortex. *Science*. 2006;312:758-62.