

Colección  
**FACIMED**

Facultad de Ciencias Médicas



Roberto F. Vera-Salazar MSc

# ¿NUEVAS NEURONAS EN NUESTRO CEREBRO?

Cuestionamientos a uno de los grandes  
dogmas de las neurociencias

Incluye entrevista a Fernando Nottebhom PhD (Professor Emeritus, Rockefeller University)

**Roberto F. Vera-Salazar**  
(Chillán 1973, Chile)

Es Kinesiólogo y Licenciado en Kinesiología de la Universidad Católica del Maule. Magíster en Ciencias Biológicas y Médicas, mención Neurociencias por la Universidad de Chile (2013). Fue residente en *Clinical Fellow Research* en Fisiología del Ejercicio en University of Otago, Nueva Zelanda.

Ha colaborado como investigador asociado en el centro basal CARE-Chile de la Pontificia Universidad Católica de Chile, bajo la dirección del Dr. Nibaldo Inestrosa C. PhD (premio Nacional 2008), investigando y publicando acerca de demencia tipo Alzheimer (2015-2022). Por más de 18 años se ha desempeñado como académico en varias universidades. Actualmente es Profesor Asociado de la Escuela de Kinesiología de la Facultad de Ciencias Médicas y miembro del Comité de Ética Institucional, ambos de la Universidad de Santiago de Chile. Ha sido asesor internacional para universidades latinoamericanas en salud mental y profesor invitado de postgrado en programas de Magíster y Doctorado (OMS-OPS).

Su tema de estudio se centra en las variaciones de cito-arquitectura cerebral inducida por ejercicio físico, particularmente lo relacionado con el fenómeno de neurogénesis del hipocampo adulto, en contextos de envejecimiento y salud mental.

Es miembro de la Sociedad Chilena de Neurociencia y de la Sociedad de Geriatria y Gerontología de Chile.





# **¿NUEVAS NEURONAS EN NUESTRO CEREBRO?**

**Cuestionamientos a uno de los grandes  
dogmas de las neurociencias**

**¿Nuevas neuronas en nuestro cerebro?**  
**Cuestionamientos a uno de los grandes dogmas de las neurociencias**  
Roberto F. Vera-Salazar

El presente libro fue sometido a revisión académica.

© Editorial Universidad de Santiago de Chile, 2022  
Av. Víctor Jara 3453, Estación Central, Santiago de Chile  
Tel.: +56 2 2718 0080  
www.editorial.usach.cl  
Instagram: @editorialusach  
Twitter: @Editorial\_Usach  
ISSUU: /Editorial-Usach  
Mail: editor@usach.cl

© Roberto F. Vera-Salazar MSc, 2022

I.S.B.N. edición impresa: 978-956-303-593-3  
I.S.B.N. edición digital: 978-956-303-594-0

Director editorial: Galo Ghigliotto G.  
Edición: Catalina Echeverría I.  
Diagramación: Andrea Meza V.  
Diseño de colección: Ana Ramírez P.  
Ilustraciones: Felipe Serrano  
Corrección de textos: Eduardo Aguayo  
Revisor académico: Dr. José Parraguez G. PhD

Primera edición, noviembre 2022

Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida en manera alguna ni por ningún medio, ya sea eléctrico, químico o mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin permiso previo de la editorial.

Impreso en Chile

Roberto F. Vera-Salazar MSc

# ¿NUEVAS NEURONAS EN NUESTRO CEREBRO?

**Cuestionamientos a uno de los grandes  
dogmas de las neurociencias**

Incluye entrevista a Fernando Nottebhom PhD  
(Professor Emeritus, Rockefeller University)

Colección  
**FACIMED**  
Facultad de Ciencias Médicas



EDITORIAL  
USACH



# Índice

Dedicatoria.....	13
Presentación.....	15
Primer prólogo.....	17
Segundo prólogo.....	19
Introducción.....	23
<b>Capítulo I</b>	
<b>¿A cada comportamiento corresponde un circuito de neuronas que explica su emergencia?</b> .....	29
La conciencia: ¿Se requiere de una teoría unificada del cerebro?.....	29
¿Perspectivas de abordaje disímiles?.....	32
La moralidad.....	34
<b>Capítulo II</b>	
<b>Un camino sinuoso</b> .....	39
La neurociencia como herramienta de atracción científica.....	39
¿Demasiado rápido o demasiada confianza?.....	41
La disciplina.....	44
Cautelares en el estudio de la neurociencia.....	44
Un paradigma de estudio científicamente válido con una importante limitante.....	45
Una confianza excesiva.....	48
“Lo que es verdad para una bacteria, lo es para un elefante”; ¿lo es en realidad?.....	48
Posibles explicaciones a un (tentador) reduccionismo.....	49
<b>Capítulo III</b>	
<b>Hacia un entendimiento de la neurogénesis del hipocampo adulto</b> .....	51
¿Generación de nuevas neuronas en un cerebro adulto?.....	51
Surgimiento de la conducta en humanos.....	59
La idea del mapeo de la conectividad sináptica del cerebro y redes neuronales complejas. El conectoma.....	61

## Capítulo IV

<b>Neurogénesis hipocampal adulta</b> .....	67
Más equivocaciones personales en el camino.....	67
¿A qué se refiere la neurogénesis del hipocampo adulto?	
Aspectos preliminares.....	69
Las nuevas ideas en ciencia.....	69
Un dogma menos. Diez problemas más.....	71
Los inicios. Nuevas células en un cerebro adulto.....	73
Dudas en el camino.....	75
Avances colaborativos.....	78
Una carta inesperada.....	79
El avance hacia la neurogénesis adulta en cerebros de mamíferos.....	85
¿Cuáles fueron los argumentos más relevantes contra la neurogénesis adulta?.....	89
Resultados disímiles.....	91

## Capítulo V

<b>Neurogénesis del hipocampo adulto en contextos clínicos</b> .....	97
¿Dónde ha sido posible detectar neurogénesis?.....	97
¿Podría tener aplicabilidad clínica la neurogénesis del hipocampo adulto? ..	100
Neurogénesis y su rol funcional.....	101
Discusión.....	105
Agradecimientos.....	109

*Con perseverancia, una barra de hierro se convertirá en aguja para bordar.*  
Proverbio chino



A mis abuelos Bernardina Bermúdez Sandoval y Rafael Jesús Salazar Salazar, quienes me regalaron el espacio más hermoso para esculpir el cerebro de un niño curioso: un campo.



## Dedicatoria

Dedico íntegra y sentidamente este libro a mi madre, la profesora normalista Sra. Inés del Carmen Salazar Bermúdez, mi primera, única y mejor profesora particular.

Durante mis primeros años de estudiante, fue ella quien supo inculcar en mí el hábito de estudio, el mismo que hoy intento enseñar a mis dos hijas. Sin embargo, poseer un régimen de estudio, escasamente habla de la pasión por el conocimiento. En este sentido, mi madre intentó fomentar en sus hijos el gusto por el saber general, es decir, aquel de orden más amplio y variado, incluso entrelazando disciplinas aparentemente disímiles. A la usanza normalista, lo anterior significa ser universales en el saber. Por ello quizás, solía habitualmente animarnos diciendo: “es muy bonito que una persona sepa hablar de cualquier tema”, idea probablemente incubada en ella durante sus años de instrucción normalista bajo el modelo docente alemán importando por el Estado chileno de la época. Esa universalidad fue activamente transmitida a sus hijos, usando para ello esos primeros obsequios: textos de ortografía práctica, cuentos infantiles, historia novelada, biología, geografía, diccionarios y una muy avanzada enciclopedia de flora y fauna, todos por supuesto, ajustados en cantidad, mas no en calidad, a la medida de un siempre escaso presupuesto económico, propio de una profesora de escuela básica pública.

El apoyo visionario de mis abuelos campesinos casi analfabetos permitió a mi madre dejar el hogar rural y convertirse en la primera profesional de su familia. Aquel punto de inflexión en su vida constituye hoy para nosotros sus hijos, un claro ejemplo de mérito personal. El mismo, no solo nutre este ensayo sobre neurociencias, sino además entrega un claro testimonio de que el amor de madre también se manifiesta por medio de la estricta, pero a la vez, cuidada instrucción durante nuestros primeros años escolares. Confío en que esa forma de mirar el conocimiento traspase algunas generaciones de nuestra familia.

Gracias por todo, mamá.



## Presentación

La colección de publicaciones que hoy iniciamos desde la Facultad de Ciencias Médicas (FACIMED) con el libro *¿Nuevas neuronas en nuestro cerebro? Cuestionamientos a uno de los grandes dogmas de las neurociencias*, abre una notable posibilidad de mostrar el trabajo de los académicos de nuestra Facultad. Con este ensayo y en conjunto con la editorial de nuestra casa de estudios, se logra materializar una colaboración, la que, por cierto, resulta ser motivo de satisfacción y orgullo, y la que al mismo tiempo, esperamos conservar, pues ella potencia la generación de conocimiento a partir de un acto de alta demanda de pensamiento crítico y reflexivo por parte de nuestros académicos. Una reflexión crítica que reposa sobre una base científica y técnica y que le es propia a las distintas disciplinas que conforman nuestra unidad.

Esta suerte de frágil de experiencias personales y científicas que nuestro Profesor Asociado nos presenta en torno a un tema por medio de este texto, son posibles gracias a colaboraciones no solo con otras unidades académicas de nuestra Universidad, sino además y como toda obra científica, resultado de un fructífero trabajo con científicos y laboratorios de otras casas de estudios a nivel nacional e internacional; Pontificia Universidad Católica de Chile, The Rockefeller University (EE.UU.), University of California San Francisco (EE.UU.) y University of Otago (Nueva Zelanda), respectivamente. Estas sinergias académicas, sin duda tendrían un impacto muy marginal, si las mismas no encontrarán espacios para su difusión. Esto último creemos, es uno de los aspectos que guía el espíritu de FACIMED USACH por medio del otorgamiento a nuestros académicos, de facilidades para vincularse al más alto nivel con sus pares y de esta forma, lograr concretar experiencias investigativas significativas que permeen hacia al alumnado por medio de la lectura de ensayos como el que aquí ofrecemos.

Así mismo esta publicación, permite que nuestra unidad muestre su quehacer académico hacia otras latitudes, todo bajo estándares de revisión técnica de pares y editores de estilo con vasta experiencia, lo que garantiza la obtención de un texto de calidad científica y académica como el que ahora presentamos.

Afectuosamente,

Dr. Humberto Guajardo Sainz  
Psiquiatra

Decano de la Facultad de Ciencias Médicas, FACIMED USACH



## Primer prólogo

La neurociencia se encarga de estudiar el cerebro, el órgano más complejo de nuestro universo, el cual es esencial para todas nuestras acciones, comportamientos y pensamientos. Nuestro cerebro es una red interconectada de neuronas, las cuales, como cables eléctricos, transmiten información desde una región a otra. La comunicación entre neuronas se concreta a través de las llamadas conexiones sinápticas, señales químicas que transmiten la información a través de sustancias químicas llamadas neurotransmisores, que pueden excitar o inhibir a la neurona blanco. Una neurona puede interactuar con miles de otras neuronas en diferentes regiones de nuestro cerebro gracias a la extensión del axón de la neurona por largas distancias, a través de las cuales se extienden ramificaciones o colaterales, que como las raíces de un árbol son bifurcaciones desde la raíz central (el axón) lo cual le permite a la neurona abarcar una gran extensión en el cerebro. Aún no entendemos completamente cuales son las señales internas en una neurona que controlan el número de estas ramificaciones, pero sí sabemos que a mayor número hay mayor interconectividad y viceversa. La interconectividad neuronal permite la comunicación constante y sincrónica para una función normal de nuestro cerebro, por tanto, defectos en el número de ramificaciones pueden causar efectos importantes en la conectividad cerebral, y aunque no bien comprendidos, estos defectos pueden llegar a afectar diversos niveles de nuestra conducta expresada en nuestros aprendizajes, emociones, memoria, movimientos, entre otros.

Neurogénesis, que significa la generación de nuevas neuronas, normalmente ocurre durante estadios embrionarios el desarrollo del cerebro. La gran pregunta que por más de cuatro décadas ha mantenido tensionada a la ciencia es si este proceso de neurogénesis también ocurre durante la adultez. La respuesta a esta pregunta tiene muchas aristas, que ha requerido de un gran esfuerzo científico y económico, y aún sigue generando debates. ¿Cómo ocurre la neurogénesis?, ¿en qué regiones de nuestro cerebro se generan nuevas neuronas?, ¿en qué circuito se conectan las nuevas neuronas en nuestro cerebro?, ¿cuántas nuevas neuronas se generan a mis 20 o 50 años?, ¿cómo puedo estimular la generación de nuevas neuronas en mi cerebro?, ¿se pueden tratar enfermedades neurodegenerativas activando la neurogénesis? son preguntas que en la actualidad solo conocemos parcialmente su respuesta. Basado en hechos concretos, hipótesis

científicas y anécdotas, este ensayo ilustra desde un punto de vista científico, la neurogénesis desde sus inicios hasta sus posibles aplicaciones. Contrastando puntos de vista y exponiendo hechos históricos y errores, nos sitúa en el epicentro del debate actual y nos invita a descubrir cómo los científicos en esta área con su rigurosidad y tenacidad han dado luces para algunas de estas preguntas en neurogénesis.

La ciencia es un camino largo, lleno de dificultades y grandes desafíos, solo valientes y perseverantes lo seguirán y en ocasiones nuevos descubrimientos traerán, pero nada es gratuito, el costo no es solo monetario, sino también de tiempo invertido. Es crucial mantener viva esa llama del conocimiento, para la cual la pasión y la curiosidad son esenciales, pero a la vez debemos mantener los pies en la tierra, por más atractivo que sean los nuevos descubrimientos, se deben indagar desde diferentes aristas, a través de diversas metodologías. Aunque la neurogénesis suena muy seductora, debemos tener claridad en que su utilidad en el corto plazo en la medicina humana está lejos de ser un tratamiento efectivo para enfermedades neurodegenerativas. La esperanza radica en comprender desde la neurogénesis cómo las nuevas neuronas se conectan en el circuito de nuestro cerebro y qué implicancia tienen esas nuevas neuronas en nuestro aprendizaje y comportamiento.

Gabriela Edwards Faret  
Investigadora Postdoctoral en Neurociencia  
Instituto LIMES - Universidad de Bonn, Alemania

## Segundo prólogo

Según el testimonio de Pío del Río Hortega, Santiago Ramón y Cajal dedicó los últimos años de su vida a perfeccionar, de forma obsesiva y extrema, su obra científica, “como si ignorara que su obra era ya inmortal, aspiró a dejarla redondeada y perfecta como una esfera de oro bruñido, rica por la calidad del material y por la perfección de su forma geométrica”.

Entre los temas de investigación que abordó Cajal durante su senectud se encuentra la neurogénesis. En mayo de 1929, a los 76 años, publicó un volumen titulado *Études sur la neurogenèse de quelques vertébrés* en el que recogió sus principales aportaciones sobre la génesis de los nervios, la morfología de la célula nerviosa, el origen de la neuroglia y las terminaciones nerviosas sensoriales. Este volumen fue publicado por iniciativa de un grupo de profesores y corporaciones científicas de Montevideo (Uruguay) en homenaje a la trayectoria investigadora de Cajal, con el objetivo de reunir y recuperar una serie de monografías *cajalianas* poco conocidas por los neurólogos, bien por haber sido redactadas en español durante los primeros años de la trayectoria investigadora de Cajal o por haber sido publicadas en revistas de pequeña tirada y, por tanto, poco difundidas entre la comunidad científica.

Sin embargo, resulta llamativo que este volumen publicado en 1929 por iniciativa de unos investigadores uruguayos, e impreso y editado en Madrid, esté redactado íntegramente en francés. De esta forma se perdió la oportunidad de difundir entre la población hispanohablante el conjunto de trabajos de Cajal sobre la neurogénesis, aunque la elección del francés respondió, muy probablemente, a la búsqueda de una mayor difusión del contenido de la obra.

La escasez de trabajos escritos en español sobre la neurogénesis todavía persiste, por lo que el presente ensayo redactado por el Profesor Roberto Vera-Salazar supone una valiosa aportación en este campo. Desgraciadamente, la utilización del español como lengua científica ha cambiado poco desde los tiempos de Cajal, siendo válida todavía la queja que expresó en su obra *Reglas y Consejos sobre Investigación Científica*: “El castellano es desconocido de la inmensa mayoría de los sabios. Si inspirándonos en un patriotismo quijotesco nos empeñaríamos en usarlo en los congresos internacionales, provocaríamos la deserción en masa de nuestros oyentes”.

Volviendo al volumen publicado por Cajal en 1929 sobre la neurogénesis, para ejemplificar la gran importancia que el autor concedió a esta obra, adjuntamos una fotografía de un ejemplar que fue dedicado por Cajal a su discípulo predilecto, Jorge Francisco Tello. En esta dedicatoria, inédita hasta el momento, Cajal se refiere a Tello como su *entrañable amigo y compañero*. La efusividad mostrada por Cajal hacia Tello en la dedicatoria no es un artificio creado por la cortesía, sino un homenaje sincero a Tello, que se mantuvo al lado del maestro durante más de treinta años y fue su sucesor al frente de la dirección del Instituto Cajal y de la cátedra de Histología y Anatomía Patológica de la Universidad de Madrid, actualmente Universidad Complutense de Madrid. Es destacable reseñar que Francisco Tello también se aproximó al estudio de la neurogénesis, publicando en 1917 el artículo *Génesis de las terminaciones nerviosas motrices y sensitivas*, en la revista *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas* dirigida por el propio Cajal.

ÉTUDES  
SUR LA NEUROGENÈSE  
DE QUELQUES VERTÉBRÉS

RECUEIL DE MES PRINCIPALES RECHERCHES  
CONCERNANT LA GÈNÈSE DES NERFS, LA  
MORPHOLOGIE ET LA STRUCTURE NEURONALE,  
L'ORIGINE DE LA NÉVROGLIE, LES TERMI-  
NAISONS NERVEUSES SENSORIELLES, ETC.

PAR

S. RAMÓN Y CAJAL  
Professeur à la Faculté de Médecine de Madrid.



MADRID  
1929

Ejemplar dedicado por Cajal a Francisco Tello de la obra  
*Études sur la neurogenèse de quelques vertébrés* (1929).

*A mi entrañable amigo y  
compañero J. Francisco  
Tello  
mi testamento de acendrada  
afecton  
S. Ramón Cajal  
Madrid 4 de Octubre de 1930.*

No obstante, los primeros avances de Cajal relacionados con la neurogénesis comenzaron años antes de crear su Escuela Histológica en Madrid. Durante su estancia en Barcelona entre 1887 y 1892 como catedrático de Histología, Cajal emprendió el estudio de la neurogénesis en embriones de pollo y pequeños mamíferos.

Concretamente, durante el estudio de la médula de un embrión de pollo de cuatro días de incubación, Cajal observó por primera vez el crecimiento de un axón, cuya estructura denominó *cono de crecimiento*. A continuación, mostramos la sugestiva descripción que Cajal realizó sobre este descubrimiento en un

artículo publicado en español en la Gaceta Sanitaria de Barcelona en agosto de 1890:

La porción anterior del cuerpo celular se prolonga en largo cono que se va paulatinamente adelgazando, hasta convertirse en fibra nerviosa. Esta fibra dirígese de atrás adelante, constituyendo con sus compañeras un haz anteroposterior divergente, y se termina en diversos planos del asta anterior, comisura y cordón anterior, por un engrosamiento ya simplemente redondeado y poco aparente, ya representado por un grumo cónico de base periférica. Este grumo terminal, que llamaremos cono de crecimiento, presenta, a veces, finas expansiones cortas, espinosas y divergentes, que el cromato de plata tiñe en amarillo de canela; otras ofrece prolongaciones triangulares, laminosas, que parecen insinuarse entre los demás elementos, fraguándose a viva fuerza un camino por el cemento intersticial.

Precisamente este artículo publicado inicialmente en la Gaceta Sanitaria de Barcelona fue ampliado y traducido para ser publicado en la revista *Anatomischer Anzeiger* y constituye, además, la primera monografía que Cajal incluyó en su libro recopilatorio sobre neurogénesis publicado en 1929. Por tanto, Cajal consideró este trabajo como su primer paso en el campo de la neurogénesis, que prosiguió durante su dilatada trayectoria.

En el presente ensayo, el Profesor Vera-Salazar aborda la validez de una conocida máxima de Cajal sobre la neurogénesis, que ha sido cuestionada durante las últimas décadas:

En los centros adultos, las vías nerviosas son algo fijo, terminado e inmutable. Todo puede morir, nada puede regenerarse. Corresponde a la ciencia del futuro cambiar, si es posible, este duro decreto.

Estas sentencias fueron publicadas por Cajal en 1913 en su obra *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso*, cuya publicación fue financiada por médicos de la República Argentina. La caída de este dogma de la neurogénesis propuesto por Cajal no supondría ningún menosprecio a la obra redonda y brillante del histólogo español. Sin duda, si siguiera investigando entre nosotros asumiría su error y evolucionaría siguiendo la máxima que expresó en su obra divulgativa *Charlas de Café: Me reservo el precioso e inalienable derecho de evolucionar o de retrogradar al compás de las enseñanzas de los tiempos*.

Marcos Larriba Martínez  
Profesor Contratado Doctor  
Universidad Complutense de Madrid, España



## Introducción

Neils Bohn, el físico alemán, decía que: “Un experto es una persona que ha cometido todos los errores que se pueden cometer en un determinado campo”. Aunque suene poco sensato, en ciencia los errores casi nunca se reconocen como tal, y quizás eso tenga una explicación muy simple: el error en ciencias es un pecado, una mancha, un *instant* karma, especialmente si los mismos son considerados un patrón constante dentro del desarrollo formativo de un científico. El reconocer que hemos cometido errores en el arduo camino por hacer ciencia, no resulta ser un ejercicio muy fácil de lograr en nuestra comunidad. Esto quizás explique por qué en Chile, la sentencia del físico alemán no sólo resulte ser desconocida, sino que se nos presente a ratos incluso, como contraintuitiva. Por esta razón es que designamos como “experto/a” a casi cualquier persona que pueda incluir en su discurso, un lenguaje técnico de una manera coherente y por sobre todo, convincente.

Este es un ensayo que narra la pequeña *cronología de errores*, de casi 10 años de intentos científicos descritos parcialmente en los capítulos que siguen. No es por tanto una biografía, ni menos una declaración de principios o un *statement* (anglicismo que tanto gusta en nuestro medio) y evidentemente su escritura no me convierte en un experto en grado alguno en el tema central de este libro. Resulta ser simplemente la descripción heterocrómica y en primera persona, de quien intenta mezclar el gusto personal sobre un tema tan fascinante como la neurogénesis adulta y las tratativas, derechamente malas, buenas o mediocres para abordar su estudio usando el método científico.

En este relato, además, se incluyen aquellos temas que a mi juicio logran contextualizar de mejor manera la neurogénesis y la hacen más inteligible. Si finalmente este intento resulta ser burdo, aburrido o, por el contrario, posee algún mérito (de cualquier tipo), quedará a juicio del lector.

Es por tanto la escritura de un ensayo honesto, desapegado de intereses o efectos gananciales, es decir, de todo aquello que comúnmente ahoga nuestra actividad académica y científica.

## i. El libro

*Cuanto menos se lee, más daño hace lo que se lee.*

Miguel de Unamuno

Este texto orientado a lectores con formación elemental en neurociencias podría considerarse un compendio de preguntas (quizás algunas interesantes), en lugar de constituir aportes definitivos a respuestas últimas (si es que estas existen en este campo). Por ello, su intención está mucho más cerca de una extensa discusión, en lugar de una entrega de certezas en el ámbito de la neurobiología o en neurociencia cognitiva. Por tanto, el objetivo que persigue, es esbozar un orden relativamente coherente en relación con algunas preguntas surgidas en torno al concepto de neurogénesis del hipocampo adulto, discutidas casi en su mayoría durante conversaciones de laboratorio<sup>1</sup>. De hecho, muchas de aquellas conversaciones basadas más en divagaciones que en repuestas, sirvieron en parte para proporcionar una tremenda lección personal, la cual intento plasmar en este ensayo.

## ii. La génesis de esas preguntas

*La religión es la cultura de la fe; la ciencia es la cultura de la duda.*

Richard Feynman

Probablemente no exista en la experiencia de quienes hemos pasado por laboratorios de ciencias básicas algo más relevante, pero a la vez penosamente subvalorado, que esas conversaciones entre compañeros durante almuerzos, descansos, apagones súbitos de electricidad, paros académicos o simplemente por la preferencia de salir del laboratorio por unos días y compartir con pares algunas ideas respecto a nuestros proyectos o acerca de las técnicas usadas en ellos. Quizás, en parte este ensayo constituya un modesto acto de justicia, al destacar esa actividad entre pares, la cual claramente no logra figurar en la métrica del *paper*. Por otro lado, y aun cuando muchas de estas preguntas no poseen en modo alguno originalidad y podrían resultar un tanto inadecuadas para ser abordadas por un libro que quizás, en el mejor de los casos, sea rotulado como de difusión científica, existe un genuino esfuerzo para que cada una de esas interrogantes estén guiadas por un rigor científico, no sólo en su formulación, sino en su intención de ser contestadas.

---

<sup>1</sup> Laboratorio de Neurobiología Molecular y Celular CARE-PUC.

### iii. La curiosidad

*La curiosidad intelectual es la negación de todos los dogmas  
y la fuerza motriz del libre examen.*

José Ingenieros

El momento de proponer un proyecto para ser desarrollado en una tesis, resulta ser un punto de inflexión para muchos quienes deseamos terminar una formación de postgrado. Evitando realizar las merecidas críticas a la metodología de implementación y desarrollo de este requisito de formación por parte del programa al cual asistí, subrayaré que buscar directores de laboratorio por un cupo dentro de un proyecto (financiado o no), resulta ser por sí sola, una tarea altamente demandante de inteligencia emocional. Mi personal búsqueda de laboratorio terminó en lo que, a mi juicio, podría haber sido la derivada más cercana a estudios conductuales (lo que finalmente terminó siendo todo lo contrario). Sin caer en la cuenta, estaba enfrentado a un error y obviamente no lo veía. Sin embargo, en ciencias nada resulta ser tan categórico como lo pensamos, pues existen respuestas alternativas a una misma interrogante y quizás entre otras razones, sea este aspecto uno de los más atractivos para decidirse a estudiar ciencias. Abordar una interrogante, sabiendo que puede existir más de una respuesta es altamente motivador, pero a la vez notablemente desafiante de las propias capacidades intelectuales y de resiliencia. Menciono lo anterior, pues acabé estudiando un tema alejado de mi idea primaria, la cual intentaba comprender algunos aspectos de la conducta humana desde la neurobiología.

Este libro pretende ser el resultado de este viaje o de este intento por mostrar un punto de encuentro entre la neurobiología y la conducta observada. Si lo anterior resulta ser un análisis reducido, será parte de las discusiones que aquí se presenten.

### iv. Los primeros malos preconceptos

*Tu mejor maestro es la última equivocación que tuviste.*

Ralph Nader

Hace algunos años atrás, un profesor de neurobiología en medio de una clase nos habló de una particular conducta observada en sujetos con antecedentes de epilepsia temporal. Dentro de las manifestaciones conductuales observadas en estos pacientes, se muestra una súbita y exagerada preocupación por los temas religiosos, morales y filosóficos. Por lo general estos sujetos no presentan pérdida de conciencia, y si el daño queda limitado a estructuras subcorticales como el sistema límbico, logran realizar prácticamente una vida normal, a excepción por supuesto, de las marcadas conductas de irritabilidad y disfunciones

sexuales, las que a su vez, significan importantes mermas a su convivencia y estilo de vida diario. De este simple relato, dos aspectos llamaron particularmente mi atención; el primero fue la descripción casi idéntica de la conducta observada en algunos profesores que yo recordaba haber conocido mientras asistía a los dos últimos años de enseñanza media en un colegio confesional protestante; el segundo, la clara señal de que tales conductas, estaban decisivamente asociadas a daño cerebral muy bien definido.

Después de más de una década de aquella clase y a propósito de una breve permanencia en el departamento de Psicología de la Universidad de Otago en Nueva Zelanda, como parte de mi entrenamiento en Fisiología del Ejercicio, comencé a recordar nuevamente aquellos contenidos sobre pacientes epilépticos y a estudiar algo más sobre conducta y aprendizaje, particularmente memoria. En ese laboratorio de fisiología, dos tardes a la semana solíamos ir de picnic aprovechando los extensos prados de la Universidad. Estas ocasiones claramente intencionadas, eran aprovechadas para que cada uno de nosotros, por instrucción expresa de nuestro investigador principal, propusiera un tema para discutir; sin *papers* de por medio, ni pizarras, ni computadores; sólo la idea y un par de argumentos más. Era lo que llamábamos *One picnic, one idea*. Cuando fue el turno de hablar acerca de aquella idea que divagara por mi cabeza, cité la clase que acabo de relatar arriba. Obviamente, recibí un par de buenas críticas a mi “pueril”<sup>2</sup> noción del concepto de conducta y función del cerebro que manejaba en esos momentos. Sin embargo, por primera vez me fue posible acceder a conocer de cerca los modelos conductuales múridos más clásicos y discutir algunos resultados con compañeros de laboratorio, quienes usaban paradigmas de estrés (agudo y crónico) sometiendo las crías a separación temprana de sus madres y otros, a esquemas de restricción de movimiento. Todo ello, hizo notablemente sencillo comprender el concepto y fisiología de circuitos neuronales, además de otros aspectos claves. La comprensión de los fenómenos conductuales tardó algo más y no fue hasta asistir a un breve seminario sobre los aportes a la neurociencia de Antonio Damasio, el brillante neurobiólogo portugués, cuando todo pareció algo más claro. Particularmente relevante fue haber comprendido en estas discusiones, por ejemplo, la importancia de la corteza anterior del giro cingulado en la producción de emociones y sentimientos, las cuales pueden tomar una orientación consciente o inconsciente.

Como en la mayoría de las ocasiones, y a riesgo de parecer un *cliché*, debo decir que suelen haber “destellos” de lucidez en medio de conversaciones de pasillo o en los comedores de esos pulcros laboratorios. Y eso fue lo que sucedió, bastándome sólo un par de semanas y algunas buenas tertulias con compañeros, para comprender conceptos muy relevantes: por una parte, el error en que había incurrido al relacionar directamente las variaciones de conductas exhibidas en humanos con lesiones cerebrales particulares (reduccionismo puro), y por otra,

---

2 “Boyish”: exacta expresión usada por uno de mis compañeros en Otago.

el poco espacio que suelen tener las miradas conductuales en el mundo neurocientífico que me toca conocer hoy. Y, aun cuando, los estudios conductuales en humanos me resulten muy apasionantes, éstos no gozan a mi entender de suficiente buena reputación e incluso, como trataré de mostrar más adelante, hay cierto descrédito asociado a esta área.

Cuando decidí cursar un magíster en neurociencias en la Universidad de Chile, desafortunadamente la línea de investigación en conducta en ese programa había finalizado años atrás. Sin embargo, me inscribí en un curso de psicopatología, que dictaba un médico neurólogo apodado por pares como “el joyero”<sup>3</sup>, en clara y merecida referencia a sus detalladas observaciones conductuales de sus pacientes en contexto de demencias. Se trataba del profesor Archibaldo Donoso, el maestro de muchos médicos en el servicio de neurología del Hospital J. J. Aguirre. El profesor Donoso, obviamente sin saberlo, terminó por motivar, a esas alturas mi alicaído interés en el estudio de las bases biológicas de la conducta humana. Discutir aspectos clínicos relevantes en el contexto de las demencias (frontoparietales, sus preferidas) fue un privilegio, especialmente por su explicación acerca de la diversidad de manifestaciones que una misma entidad clínica podía exhibir en sujetos distintos.

Gracias a todas aquellas clases, charlas y algunos cursos, se lograban disipar equivocados preconceptos con los que había llegado al postgrado. En algunos de esos cursos, fue fácil advertir cuánto hemos avanzado desde esa básica idea cartesiana de conducta, pues hoy la neurociencia en tanto disciplina científica, se ha mostrado mucho más interesada en conocer las bases moleculares y celulares que subyacen y, en consecuencia, dan cuenta de una determinada conducta. Un ejemplo fácil de describir y que puede ayudar a ilustrar lo anterior, resulta el constatar la cantidad de ponencias sobre ciencia básica que poseen los actuales programas de congresos de psiquiatría. En estos, es posible observar la alta demanda en biología molecular y particularmente sobre genética e incluso sobre epigenética, tratando todas de explicar ciertos aspectos conductuales patológicos. El interés por entender los mecanismos que gobiernan nuestras conductas, son de particular interés y los modelos de estudio desde la neuropatología son paradigmas cada vez más habituales de incluir en estudios clínicos; lo anterior, sin embargo, no sin encontrar alguna mirada de escepticismo por parte de ciertos sectores de la misma disciplina neurocientífica.

Algunas de esas miradas, tal como veremos más adelante, descansan en la natural tentación de vincular causalmente el funcionamiento de un determinado circuito cerebral a una manifestación de conducta observable.

---

3 Hoppe, A. (2002). “Homenaje al Dr. Archibaldo Donoso”. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 40(2), 86-87.



## Capítulo I

### ¿A cada comportamiento corresponde un circuito de neuronas que explica su emergencia?

#### La conciencia: ¿se requiere de una teoría unificada del cerebro?

*La conciencia sólo puede existir de una manera,  
y es teniendo conciencia de que existe.*

Jean Paul Sartre

Una característica notablemente conspicua dentro de la historia de la neurociencia es su incansable deseo por explicar los mecanismos que dan sustento al funcionamiento cerebral. Ciertamente, esto nos enfrenta con una notable paradoja “circular” (o tautológica), la cual podría ser enunciada así: “pretendemos conocer cómo funciona el cerebro usando para su abordaje, el mismo instrumento que deseamos estudiar”. Persiguiendo este objetivo, algunos de los avances más relevantes en neurociencias, no sólo han tomado tiempo en ser vistos y reconocidos en su total dimensión, sino que además, errores e ideas derechamente falsas han tomado parte de su desarrollo. De hecho, si consideramos que la historia del estudio del cerebro tiene raíces mucho más antiguas que el comienzo atribuido a los elegantes aportes de Don Santiago Ramón y Cajal, y por tanto, remitimos el estudio del cerebro al *Papiro Quirúrgico de Edwin Smith* (Edwin Smith Sugical Papyrus año 1000 antes de Cristo), considerada la primera mención de la cual se tiene registro de la palabra “cerebro”, es posible reconocer que la evolución de lo que hoy conocemos como neurociencia, se encuentre impregnada en sus primeros intentos exploratorios, de experiencias tan burdas y aberrantes, que parecieran a ratos, sacadas de la ficción. Aproximaciones experimentales como la *trepanación* (realizar agujeros en el cráneo de personas vivas) o la *frenología* (describir conducta por medio de la observación de la forma del cráneo de los sujetos), aportaron algunas de las bases conceptuales de lo que hoy en día podríamos considerar ciencia moderna. Lo anterior entonces, comprueba que la metodología basada en el ensayo y el error, tan propio del avance de muchas disciplinas científicas, cobró gravitante relevancia en el estudio del cerebro y le confirió, en ciertos periodos de su historia, tintes de particular crueldad. Por cierto, con el transcurso del tiempo, el nivel de análisis y los resultados han cambiado notoriamente y a pesar de lo exquisitamente fino y molecular que ha llegado a ser el conocimiento actual del cerebro, no hemos

logrado contestar “¿cómo funciona el cerebro?”; una inquietud que quizás esos mismos habitantes del año 3000 antes de Cristo, reconocieron como propias al reconocer una estructura llamada “cerebro”.

Las respuestas más positivistas<sup>4</sup> en relación con los mecanismos cerebrales (es decir, acerca del cómo), hasta ahora conforman un puzzle especialmente complejo de unificar. En este sentido, diversas iniciativas han propuesto ir tras esa empresa y ofrecer, hasta ahora sin éxito, una teoría unificada del funcionamiento cerebral. Y aun cuando poseemos sin duda, un conocimiento más preciso de las características físicas de las distintas zonas del cerebro, la respuesta acerca del cómo se integran funcionalmente esas zonas y los principios que rigen las interacciones neuronales siguen siendo un misterio. Una de aquellas iniciativas que intentó esbozar alguna respuesta, tomó lugar en marzo de 2010 por parte de la Evaluación de Opciones Científicas y Tecnológicas del Parlamento Europeo (STOA por sus siglas en inglés), la cual organizó una conferencia en el marco de la “semana de concienciación sobre el cerebro” (Brain Awareness Week). En aquella oportunidad expuso Karl Friston, del Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, un trabajo que a grandes rasgos postula que una ley matemática podría acercar la posibilidad de crear una gran teoría unificada del cerebro. Mediante el uso de una ecuación simple sería posible obtener una teoría unificadora para desentrañar los enigmas que subyacen a los trastornos neurogenéticos, neurodegenerativos y los mecanismos por los cuales nosotros los seres humanos aprendemos y tomamos decisiones. En palabras del mismo Friston: “Desde la acción a la percepción, todo se fundamenta en reducir al mínimo la energía libre. El reto consiste en comprender el acoplamiento y la integración de la zona cerebral”<sup>5</sup>. Asimismo, Friston en un trabajo de la serie “Neurociencia de sistemas a través de la lente de la teoría evolutiva” ha postulado que “los mecanismos cerebrales para la percepción y la acción predictivas no son adiciones evolutivas tardías de criaturas avanzadas como nosotros. Más bien, emergieron gradualmente de bucles predictivos más simples (por ejemplo, reflejos autónomos y motores) que eran un legado de nuestros antepasados evolutivos anteriores, y fueron clave para resolver sus problemas fundamentales de regulación adaptativa”<sup>6</sup>. El estudio de la estadística bayesina para comprender entre otros aspectos la emergencia predictiva de esos bucles y cómo estos de alguna forma

4 Definición: “en un sentido muy amplio puede llamarse «positivismo» a toda doctrina que se atiene a, y destaca la importancia de lo positivo, esto es, de lo que es cierto, efectivo, verdadero, etc.”.

Ferrater Mora J. (2014). *Diccionario de Filosofía de Bolsillo*. Alianza Editorial.

5 En CORDIS. (2010). “Una nueva ley matemática que propone una gran teoría unificada del cerebro”. 17 de marzo de 2010, de Unión Europea Sitio web: <https://cordis.europa.eu/article/id/31892-mathematical-law-proposes-a-grand-unified-theory-of-the-brain/e>

6 Pezzulo, G., Parr, T. & Friston, K. (2022). “The evolution of brain architectures for predictive coding and active inference”. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 377(1844), 20200531.

responden al funcionamiento normal y patológico de nuestro cerebro, pareciera estar cerca de ser contestado usando una simple ecuación matemática. Sin embargo, y tal como la misma disciplina reconoce limitantes a estos intentos, sostiene que conocemos mucho acerca de las “parcelas” cerebrales, pero escasamente acerca del “campo” completo y en consecuencia mucho menos, en relación a un conocimiento en un sentido de funcionamiento unificado. De hecho, la estrategia quizás más exitosa para entender mecanismos cerebrales complejos es analizar *mini* o *micro* circuitos, usando modelos, generalmente animales, con redes mucho más sencillas que la de un cerebro como el nuestro, para luego asumir (o a ratos especular), que ese mismo patrón de funcionamiento, podría ser eventualmente extrapolado a conocer la neurofisiología de otras zonas y circuitos cerebrales, no sin antes también reconocer, todas las limitaciones que este ejercicio conlleva. En resumen, existen aspectos de funcionamiento cerebral que aún no han sido explicados cabalmente por la neurociencia y, por tanto, una verdadera teoría unificada del funcionamiento cerebral parece aún difícil de alcanzar. Incluso y tal como veremos más adelante, hay quienes sostienen que los resultados en torno a relacionar una estructura cerebral particular con conducta observable estarían sobrevalorados y en consecuencia no pocos resultados podrían poseer un no despreciable sesgo.

Con todo aquello, el cómo se genera la conciencia dentro de nuestro cerebro, es un buen ejemplo de lo distante que nos encontramos en relación a ofrecer una respuesta unificada al funcionamiento cerebral y, si bien resulta hasta ahora un problema no resuelto en neurociencia<sup>7</sup>, lo es precisamente, entre otros motivos, porque reciente evidencia sugiere fuertemente que sus mecanismos tendrían más que ver con integración de circuitos a múltiples niveles cerebrales, en lugar de parcelaciones de este. Por tanto, estrategias basadas en análisis de circuitos singulares o discretos no llevarían a una respuesta del cómo opera nuestra conciencia, incluso sosteniendo que varios circuitos cerebrales (especialmente los encargados de transducción de señales sensoriales) posean una base fenomenológica de patrones eléctricos y químicos muy similares entre sí. En esta línea, las aproximaciones experimentales más recientes, usando modelos computacionales y recreaciones tridimensionales del cerebro, alojan mercedidas expectativas de llevarnos a estar más cerca que en cualquier otro punto de la historia, de ofrecer una respuesta acerca de los mecanismos (al menos de los más elementales), que mediarían el fenómeno de la conciencia.

Reforzando lo anterior, estos análisis han entregado datos aún discutibles, pero claramente sugerentes de que la conciencia es un proceso que involucra incluso a todo el cuerpo y no se limita solo a sitios corticales individuales<sup>8</sup>

7 Jerath, R. & Beveridge, C. (2018). “Top Mysteries of the Mind: Insights From the Default Space Model of Consciousness”. *Frontiers in human neuroscience*, 12, 162.

8 Jerath, R., et. al. (2017). Sensory consciousness is experienced through amplification of sensory stimuli via lateral inhibition. *World J. Neurosci.* 7, 244-256.

mostrando que el estado consciente es un proceso interactivo entre el cerebro y el cuerpo. En definitiva, todo indicaría que nuestra experiencia sería a todas luces mucho más compleja de lo que inicialmente podemos describir desde el puro sentido común e incluso desde las exquisitas respuestas que han sido propuestas desde el análisis basado en redes neuronales complejas. Todo apunta entonces, a que la consciencia está fuertemente influenciada por nuestras expectativas, experiencias pasadas y prejuicios, en lugar de una directa y discreta vivencia de estímulos externos analizada en redes<sup>9</sup>.

### ¿Perspectivas de abordaje disímiles?

*Los hombres construimos demasiados muros y no suficientes puentes.*  
Atribuido a Isaac Newton

Uno de los intentos acerca de conversar y no sólo investigar sobre conciencia y cognición, fue lo que llegó a nosotros en forma de un libro simplemente brillante y honesto. El año 1997 sus autores Francisco J. Varela y Jeremy W. Hayward publican *Un puente para dos miradas*<sup>10</sup> (*Gentle Bridges* en su edición en inglés). Aquel encuentro sostenido una década atrás junto a su santidad el Dalai Lama, en compañía además de una psicóloga cognitiva, un matemático convertido al budismo y un neurocientífico experto en percepción y conducta, entre otros (traductores incluidos), resultó en una genuina conversación alejada de egos académicos y tal como su nombre lo indica, los participantes intentaron tender *un puente* entre la visión oriental budista y la occidental científica, sobre cuestiones trascendentales en neurociencia cognitiva. El tiempo que este grupo de personas dedicó a conversaciones, con claras y honestas intenciones de conocer la cosmovisión del otro, devino en uno de los libros más recomendados para, no sólo entender mundos diametralmente opuestos en su método de abordaje acerca del estudio de la realidad, sino en develar ciertas cuestiones gravitantes en torno al concepto de la conciencia humana.

De particular interés para este ensayo, resulta ser la conversación en torno a “conciencia ordinaria y conciencia sutil”, la cual es francamente notable. En ella, el Dalai Lama pregunta acerca del pensamiento, de la inteligencia y la cognición; Francisco Varela y sus colegas, por un lado, y los budistas presentes junto al Dalai Lama, por otro, tratan de explicar qué entendemos en occidente y oriente budista respectivamente, acerca de aquellos conceptos, entregando de paso su peculiar y a ratos opuesta perspectiva acerca de los mismos. Lo que ese capítulo

9 Driver, J. & Vuilleumier, P. (2001). “Perceptual awareness and its loss in unilateral neglect and extinction”. *Cognition*, 79(1-2), 39-88.

Smythies, J. R. (2033). “Space, time and consciousness”. *J. Conscious. Stud.* 10, 47-56.

10 Varela F. y Wayward J. (1997). *Un puente para dos miradas*. Dolmen Ediciones.

deja ver a mi juicio, son dos cuestiones tremendamente potentes para el análisis de la *neurogénesis del hipocampo adulto*. La primera, es que hasta lo que incluso hoy sabemos, la circuitería cerebral o “conectoma”<sup>11</sup> para usar un término de última generación, resulta ser en definitiva un sistema cerrado, con atributos propios y constitutivos; la segunda, es que la forma de abordaje materialista o positivista de la ciencia occidental está lejos aún de comprender a cabalidad los mecanismos subyacentes a fenómenos como la cognición y por supuesto acerca de la conciencia (el budismo, por su parte, no lo hace nada de mal). Respecto de lo primero, Newcomb Greenleaf, profesor de informática en Columbia, presente también en esas conversaciones, intenta explicar con todo éxito la relevancia del “conectoma” al Dalai Lama cuando dice que:

lo que importa respecto del cerebro no es el hecho de que está compuesto de carbono, oxígeno, hidrógeno, etc. Lo único realmente capital, es su estructura, su estructura lógica, cómo están conectadas las neuronas, cómo funciona.

Seguidamente Francisco Varela contribuye a la discusión explicando que (lo expuesto por Greenleaf)

se asemeja a la idea (frecuente entre los neurocientíficos), de que a cada comportamiento corresponde un circuito de neuronas que explica su emergencia.

Esta cita de Varela, tendrá notable importancia en la discusión sobre cómo considerar a la neurogénesis del hipocampo adulto, en tanto su valor biológico y su eventual rol funcional. Dicho en otros términos, la cita de Francisco Varela nos invitará más adelante a decidir si es posible considerar la neurogénesis adulta sólo como un vestigio evolutivo, o como un proceso funcional/conductual relevante. Relativo al segundo punto, es decir, a la forma de abordaje científico de índole mecanicista de la ciencia occidental, esta queda expuesta peligrosamente a respuestas reduccionistas, cuando el Dalai Lama pregunta a los científicos occidentales: “¿Piensa o no piensa?” (un computador que aprende a jugar ajedrez y le gana su programador). Es una interrogante tremendamente intrigante y muy dura de responder incluso hoy, a más de 30 años de esos encuentros y con el desarrollo de inteligencia artificial de por medio<sup>12</sup>. Para un acabado y muy actualizado análisis de la evidencia disponible y de sus aproximaciones en relación

11 Un muy buen artículo para comprender este concepto es: Swanson LW and Lichtman JW. (2016) “From Cajal to Connectome and Beyond”. *Annu Rev Neurosci.* Jul. 8; 39:197-216.

12 Hassabis, D., Kumaran, D., Summerfield, C., & Botvinick, M. (2017). “Neuroscience-Inspired Artificial Intelligence”. *Neuron*, 95(2), 245-258.

con la consciencia, se remite al lector a *Top mysteries of the mind: insights from the default space model of consciousness*<sup>13</sup>.

## La moralidad

*No hay una sola respuesta sobre dónde se halla la moralidad en el cerebro.*

Steven Pinker

Un muy elegante, pero a la vez, controvertido ensayo de Lawrence R. Tancredi, publicado el año 2005<sup>14</sup> trata sobre la relación de un aspecto tan conspicuo y abstracto como la moralidad y otro tan concreto como el cerebro. Lo primero que es necesario reflexionar en este punto, es si existiría alguna relación entre ambos y de haberla, de qué tipo sería. El autor, en relación a esas cuestiones, se inclina por una respuesta afirmativa e incluso aventura algunos aspectos no muy deseados de esta dualidad moral-cerebro, cuando sostiene por ejemplo, que es posible mostrar cómo la investigación en neurociencia moderna está cambiando el enfoque hacia el cerebro en tanto órgano físico que da forma a las respuestas morales, e ilustra cómo el resultado de un “cableado cerebral” defectuoso en el desarrollo cerebral, evidencia rasgos morales indeseables.

Lo anterior, sin duda alguna, posee claras implicancias incluso en derecho penal o en aspectos confesionales de orden religioso. Tancredi es taxativo al advertirnos que tales hallazgos en neurociencias y sus extrapolaciones a la conducta humana en sociedad (moralidad), no son sugerentes de que los sujetos afectados por una fuerte presión biológica (secreción hormonal, por ejemplo), no sean responsables de su comportamiento; sin embargo, para algunos casos estas influencias biológicas pueden ser tan intensas que excluyen las restricciones de la conducta a través del libre albedrío. Esto es claramente un asunto debatible, pero lo de fondo, es decir, la relación entre moralidad y cerebro existe, es incuestionable, aun cuando no sepamos exactamente “cuál es ese cableado responsable” de los actos morales individuales. Pero ¿en qué lugar de nuestro cerebro se aloja la moralidad? A este respecto el psiquiatra de la Universidad de Nueva York sostiene que los hallazgos de la neurociencia que apoyan el poder de la biología han obligado a reexaminar la moralidad de muchos comportamientos humanos, así como la importancia de manejar las anomalías a través de la medicina, en lugar de hacerlo desde la culpa, la vergüenza o las sanciones penales.

13 Jerath R. and Beveridge C. (2018). “Top Mysteries of the Mind: Insights From the Default Space Model of Consciousness”. *Front. Hum. Neurosci.* 12:162.

14 Tancredi L. R. (2005). “Hardwired behavior. What neuroscience reveals about morality”. Cambridge University Press. Págs. 160-167.

Es notable, especialmente en el ámbito religioso, que no se trata de descartar la relevancia del “libre albedrío”; pero en algunas circunstancias, según el mismo autor citado, su importancia claramente disminuye. En este punto parece que Tancredi quiere decirnos que el “comportamiento inmoral” no existe, por el simple hecho de que hoy y gracias a los avances en neurociencias, podemos demostrar su biología específica. De hecho, prosigue el psiquiatra, es poco probable que la biología proporcione todas las respuestas necesarias para borrar la incómoda noción de inmoralidad, pero se está acumulando evidencia de que la biología del cerebro hará grandes avances en esa dirección.

Tancredi enumera una cantidad razonable de hechos y demuestra de manera más o menos convincente que nuestras acciones (incluida la toma de decisiones), hasta cierto punto, al menos, están decisivamente influenciadas por factores biológicos y físicos, como el mismo cableado (*wiring brain*) y/o los niveles de sustancias químicas que bañan nuestro cerebro. Una de las pruebas que el autor usa como ejemplos para establecer una relación mecanicista (¿reduccionista?) entre moral y cerebro, consiste en un gen defectuoso que reduce una enzima (MAO-I), el cual confiere un riesgo de comportamientos agresivos, especialmente si la persona afectada sufre abusos en la infancia; también señala el caso del daño en la amígdala, que podría causar hipersexualidad (síndrome de Kluver-Bucy), o el hecho de que los niveles de receptores de dopamina D2 se reduzcan en caso de hábitos adictivos. En este punto, es preciso recordar las conductas, ampliamente descritas en la literatura, producto de daño cerebral temprano durante etapas críticas del crecimiento del cerebro y su correlato psicopatológico en conducta adulta. Técnicamente denominadas experiencias adversas tempranas, estas han demostrado poseer un efecto deletéreo sobre la cito-arquitectura cerebral y en la conducta de los sujetos que han padecido de tales estresores o noxas durante la infancia<sup>15</sup>.

Una conclusión sobresaliente de las observaciones anteriores del autor fue sostener que “el libre albedrío”, si es que existe, tiene un papel menor en la conducta”. No obstante la solidez de su argumento, esta conclusión puede no ser necesariamente falsa, pero carece a mi entender de sentido común. Como algunos lectores en este punto pueden estar advirtiéndolo, el libre albedrío sigue siendo un concepto coherente, incluso en vista de las limitaciones biológicas de nuestras acciones y comportamientos tal como se desprende de lo enlistado arriba. Con todo, dos aspectos de radical importancia acerca del estudio de la conducta humana resaltan del ensayo citado anteriormente. El primero, y tal como lo expresaba Francisco Varela, es la tentación de buscar causalidad en línea directa entre la fisiología de un determinado circuito cerebral y una determinada conducta observable, que a todas luces es un precipicio intelectual que pocos, creo, estarían dispuestos a cruzar o al menos asomarse a mirar. En otras palabras, no

15 Shonkoff, J. P., Boyce, W. T. & McEwen, B. S. (2009). “Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities”. *JAMA*, 301(21), 2252.

existe hasta ahora evidencia que muestre este tipo de relación. Es más, por el contrario, todo apunta a que nuestro cerebro es significativamente más complejo y no permitiría en lo fenomenológico, entender relaciones causa-efecto entre un circuito cerebral y una conducta observada. El segundo aspecto relevante apunta a que hay sobradas razones para pensar que, tal como se dijo en la introducción de este ensayo, tratar de asomarse a entender cómo funciona nuestro cerebro usando para ello el mismo instrumento sujeto de estudio (el cerebro), nos enfrenta a un evento de orden tautológico. Quizás eso cubra en parte, algunas de las razones que logren explicar el por qué aún no logramos descifrar los misterios mecanicistas del cerebro en tanto neurofisiología integrada se refiere.

Más recientemente la neurocientífica Lisa Feldman de la Northeastern University, en uno de sus ensayos pone el acento en otro aspecto tan o más crucial que el libre albedrío explicado por Tancredi. Feldman nos dirige hacia lo que entendemos como comportamiento racional. Racionalidad, según su investigación está estrechamente vinculada a la que es la principal función de nuestro cerebro: “controlar el presupuesto corporal; es decir, la gestión del agua, la sal, la glucosa y otros recursos corporales que utilizamos todos los días”<sup>16</sup> añade que “la racionalidad implica gastar o ahorrar recursos para tener éxito en nuestro entorno inmediato”<sup>17</sup> en definitiva “es una sabia inversión presupuestaria corporal en una situación determinada”<sup>18</sup>. Ahora bien, con estas definiciones imaginemos lo que ellas implican por ejemplo en el mundo del derecho o la actividad de impartir justicia. Nuestros abogados han argumentado en ciertas defensas, que las emociones de sus representados desbordaron y turbaron la razón y el juicio del imputado, y en consecuencia bajo este paraguas de desborde emocional no son absolutamente culpables de los cargos que se les imputan por un determinado acto potencialmente sancionado desde la esfera penal. La angustia del representado según esta perspectiva no es prueba de irracionalidad, es más, la angustia experimentada “es prueba de que todo el cerebro está gastando recursos para obtener una recompensa anticipada”<sup>19</sup>. El abogado defensor, que use esa línea argumental, lo sepa o no, basa su alegato sobre un extendido mito en neurobiología conocido como el cerebro trino (triuno o triúnico, según la traducción), aquel esquema funcional de nuestro cerebro propuesto por el médico estadounidense Paul MacLean, quien a su vez fundó su idea en el postulado anterior del circuito de Papez (otra concepción errónea de funcionamiento cerebral). Bajo la idea de MacLean, nuestra conducta irracional o emociones

---

16 Feldman Barrett Lisa. (2021). “Siete lecciones y media sobre el cerebro”. Paidós contexto. Págs. 38-44.

17 Op. cit. 17. (2021).

18 Op. cit. 17. (2021).

19 Op. cit. 17. (2021).

siempre sujetas a desborde, son “frenadas”, no siempre, por cierto, por el cerebro racional (cortical).

Sabemos actualmente que pensar nuestro cerebro como tres unidades modulares distintas (cerebro reptiliano, emocional y racional), no posee un piso científico para ser considerado verdadero, pues de hecho nuestra corteza cerebral, tan sobrevalorada por algunos neurocientíficos incluso, no constituye en grado alguno una ventaja comparativa con otros animales, de hecho, parece no conferirnos por sí sola, esa valorada función de control de emociones desbordadas, pues nuestro cerebro, tal como veremos más adelante, se encuentra lejos de tener un funcionamiento modular. La evidencia más puntera disponible hoy, muestra con relativa claridad, que nuestro cerebro basa su funcionamiento en virtud de interacción constante y sincrónica de redes neuronales, las cuales constituyen circuitos responsables de ciertas funciones, muchas de las cuales son expresadas como emociones, movimientos, percepciones, entre otras.



## Capítulo II

### Un camino sinuoso

#### La neurociencia como herramienta de atracción científica

*La juventud necesita creerse, a priori, superior. Claro que se equivoca, pero este es precisamente el gran derecho de la juventud.*

José Ortega y Gasset

El año 2008 recibí una cordial invitación de parte de una profesora de biología perteneciente a un conocido colegio del sector oriente de Santiago, quien deseaba una “charla motivacional”<sup>20</sup> para su curso electivo de biología de esa promoción. Alumnos de tercero y cuarto medio esperaron mi llegada en una sala atiborrada de imágenes del cuerpo humano. Una maqueta de una célula gigante en cartón piedra con sus organelos a todo color, microscopios, matraces, pipetas de vidrio, vasos precipitados, bustos de cartón alusivos a científicos y otras imágenes y objetos ayudaban a dar la certera impresión de que se trataba de una muy buena sala de clases destinada a ciencias. Al menos en lo visual, eso transmitía.

Terminados los veinte minutos que yo mismo fijé para hablarles del concepto de ciencia y de experimentos con ratones y ratas que usaba por ese entonces en el laboratorio, la profesora encendió las luces de la sala y dio paso a un solemne tiempo de preguntas. Hubo sin duda, una buena calidad e intención de las preguntas. Me gusta recordar y comparar a menudo la diferencia entre esas preguntas y las que escucho regularmente en los congresos y seminarios, aunque ese es otro tema. Una de aquellas preguntas fue algo así como: “¿qué pasaría si a esa rata que muestra usted, en lugar de medirle esos neurotransmisores, le trasplantaran el cerebro completo de la rata que no tiene Parkinson?”. Mi recuerdo de aquella experiencia es que demoré en contestar. Un incómodo silencio, el cual fue abruptamente interrumpido por una leve sonrisa de la misma alumna que la formuló, me trajo de vuelta a la sala. Les pedí que me dieran unos segundos para pensar la respuesta. Quizás, fue menos de un minuto, pero en mi percepción ese silencio duró bastante más que eso. El recuerdo de mi respuesta

---

20 Concepto usado por la profesora para esa actividad.

es confuso, pero claramente no estuvo a la altura de la pregunta. Eso, es casi un hecho indesmentible.

Los objetivos de mostrar esta anécdota son variados. Por un lado, llegar al lugar común que tantas veces hemos presenciado, y es que las mentes menos “contaminadas”, esas alejadas de las luchas de egos e intereses mezquinos (obtener los fondos, publicar el *paper*, subir en la jerarquía académica), “fabrican” preguntas de exquisita complejidad. En este sentido el Dr. Pedro Cisternas, neurocientífico asiduo a visitar colegios para “recoger preguntas”, sostenía a manera de prudente consejo que “hay que ir preparado también, a que no tengas la respuesta”, entendiendo que hay precisamente situaciones como las relatadas arriba que podrían complicar incluso un esbozo de honesta respuesta. Por otro lado, mi intención es mostrar que el “juego” de preguntar, es un ejercicio tremendamente estimulante y necesario en ciencia; y este ensayo aprovecha esa premisa. Por último, mostrar que no importa el nivel académico de nuestra audiencia, la pregunta bien intencionada y honesta, será siempre elegante y a mi juicio, garantía de que todo lo que sigue en el camino por tratar de contestarlas, tendrá un merecido y fructífero destino.

El estudio del cerebro ha promovido interesantes iniciativas a todo nivel, semejantes a las arriba descrita. Incluso, las tan vapuleadas redes sociales sirven hoy para difundir conocimiento de muy buena calidad en torno al estudio del cerebro u otros tópicos científicos. Con más o menos éxito de audiencia o *followers*, muchos científicos han girado desde el incómodo asiento del mesón del laboratorio a un acogedor y calefaccionado set de televisión o radio en donde han logrado masificar por medio de los actuales *podcasts*, importantes avances en neurociencia y, en consecuencia, las ahora “románticas” visitas a las aulas de clases como la descrita arriba para tratar de motivar al alumnado, van quedando paulatinamente relegadas como experiencias del pasado.

La alumna que preguntó en ese colegio quizás, no sería capaz de responder a la pregunta que sigue a continuación, pero aquello no implica necesariamente falta de experiencia en neurociencias, pues tal y como veremos, ni siquiera quienes están más avanzados en este campo pueden ofrecer un argumento muy convincente a este respecto. Particularmente si estamos ante un escenario de confianzas desmedidas para ir tras la comprensión completa del cómo funciona nuestro cerebro es materia debatible. Sin embargo, lo que ocurre particularmente con el avance acerca del entendimiento de la neurogénesis del hipocampo adulto podría ser algo más claro de mostrar.

## ¿Demasiado rápido o demasiada confianza?

*La tortuga puede hablar más del camino que la liebre.*

Khalil Gibran

¿Puede el comportamiento animal ser inferido correctamente sólo a partir del análisis de un determinado circuito cerebral? Esta pregunta podría ser homologada a: ¿cómo surge el comportamiento desde el cerebro? Responder cualquiera de las dos (o ambas) implica realizar una serie de análisis que resultan ser sustantivamente más complejos que el alcance de este ensayo, por cierto. Sin embargo, poner en perspectiva ciertas consideraciones, especialmente desde las neurociencias cognitivas, requiere comprender aspectos muy útiles para esbozar respuestas tentativas y aventurar algunas posibles hipótesis, sin que ello implique necesariamente descartar que estas puedan poseer unas no despreciables dosis de especulación. Se trata entonces, de contestar preguntas minimizando a veces el sentido común y, sobre la evidencia disponible, tentarnos a optar por una idea que nos ayude a responder esas preguntas desde un prisma científico. La alternativa más práctica para abordar tales cuestiones es sin duda, explorar aquellos intentos disciplinares de la neurociencia que nos han permitido ensayar respuestas directas a lo planteado anteriormente en este apartado. Estos intentos, de variado éxito por encontrar respuestas causales a la conducta observable, han puesto de relieve aspectos metodológicos y fenomenológicos que nos hacen discutir en ocasiones las bases científicas de una disciplina tan atractiva y a ratos peligrosamente cautivante como la neurociencia. Y es precisamente eso de “peligrosamente cautivante” lo que hace sensato hablar de lo que NO es neurociencia, pues sus límites disciplinares y de acción, han debido ser cuidadosamente subrayados a la luz de algunos de los más recientes malos usos de los que el término “neurociencia” ha sido víctima. Cómo decía muy bien un compañero de laboratorio, “eso de ‘neuro’ vende muy bien”, y claramente tenía algo de razón. El prefijo neuro a oídos legos parece imprimir a todo, una rigurosa connotación científica por el sólo hecho de ser incorporada a cuanto término le siga: “neurocoaching”, “neuroarquitectura”, “neurocarisma”, “neuromanagment”<sup>21</sup> todos ejemplos de que eso de ‘neuro’ posee una carga “científica seria y positiva”. Algo parecido le ha ocurrido a otras disciplinas y el resultado es ya un lugar común dentro de la historia de las ciencias; la disciplina en cuestión termina dedicando más tiempo a explicar lo qué NO es, o lo qué NO hace en lugar de apuntar y explicar avances propios. Una anécdota que grafica lo ocurrido en el campo de la física teórica, es relatada por el físico Albert Einstein, quien después de haber viajado por días en un barco recibió para su sorpresa el tratamiento que usualmente es propiciado a un *rock star* al momento de desembarcar. A

21 Carvalho A. (2019). «El prefijo “neuro” está de moda. Es una realidad imparables». Diario ABC, pág. 1.

pesar de lo simpática que pueda haber parecido ese pasaje en la vida del físico, en esa misma ocasión debió explicar los alcances de sus avances y de paso explicar diplomáticamente qué aspectos NO son propios de la física teórica. Algunos conceptos (muchas veces escasamente comprendidos), producen en las personas no expertas, algún tipo de extraña e interesante seducción<sup>22</sup>.

Estos ejemplos, son particularmente gráficos para comprender cómo en el consiente colectivo general, se van instalando palabras o ideas que producen, en el caso de las ciencias clínicas, crecimiento de confianzas desmedidas, más fundamentadas en lo consuetudinario que en la evidencia científica. En lo referente a las neurociencias, una disciplina, como ya se ha explicado, de gran interés por parte del público lego, aquellas confianzas desmedidas se basan en preconceptos mal comprendidos, los cuales muchas veces son sacados de contexto gracias a una prensa ávida de titulares rimbombantes.

El año 2011 mientras terminaba mis últimos experimentos usando células troncales en médula espinal de ratones<sup>23</sup>, fui invitado a participar de una jornada clínica de traumatología en una muy prestigiosa clínica privada del sector oriente de la Región Metropolitana. Mis esfuerzos en aquella oportunidad, por mostrar los resultados preliminares obtenidos sobre expresión de ciertos factores de crecimiento en la médula de ratón, fueron rápidamente llevados a preguntas de aplicación clínica. Incluso, en presencia de eminentes médicos dedicados a observar y tratar lesiones medulares en humanos, los conceptos de “regeneración tisular basado en células madre” constituían una seguidilla de palabras muy seductoras para dejarlas pasar por alto por algunos de los clínicos presentes y no ser orientadas hacia el terreno clínico en lesiones medulares (de cualquier grado de injuria y de cualquier nivel medular), aun cuando las veredas de aproximación fueran distantes. Esta excesiva confianza y la inmediatez que se desea en los resultados, encuentran una mullida y a ratos perniciosa incubadora, en los sistemas de salud como el chileno. Pocas son las voces de alerta, en relación a delimitar con fuerza, por ejemplo, los muy modestos resultados en regeneración tisular a partir de trasplantes celulares. Muy por el contrario, hoy literalmente se han vendido promesas en medicina regenerativa las cuales requieren de un muy avanzado estado del arte en ese campo, avance que, huelga decir, están lejos de ser alcanzados para lograr una respuesta cabal a los fines clínicos terapéuticos propuestos<sup>24</sup>.

Las excesivas confianzas cementadas sobre una exageración en curso sobre el poder y la potencia de la neurociencia y su legítimo deseo por dar respuesta

22 Isaacson W. (2009). “Einstein. Su vida y su universo”. Walter. Editorial Debolsillo.

23 Vera-Salazar R. (2013). “Caracterización de Células Troncales Neurales y Expresión de VEGF/VEGFR en Médula Espinal Murina”. Tesis de grado U. de Chile.

24 Para conocer limitantes en este campo, consultar: Snyder EY. (2018). “The state of the art in stem cell biology and regenerative medicine: the end of the beginning”. *Pediatr Res.*, Jan; 83(1-2):191-204.

en línea causal entre un evento molecular y otro clínico y/o conductual, ha llevado a juicio de no pocos cautos observadores académicos de la “Neurociencia crítica” a solicitar una práctica del conocimiento neurocientífico mucho más matizada y escéptica. Particularmente desde la Escuela de Frankfurt, instan a los neurocientíficos a adoptar un enfoque más crítico, uno que reinscriba los objetos y prácticas del conocimiento neurocientífico dentro de redes de contingencia *social, cultural, histórica y político-económica*. En un artículo publicado en el mes de mayo del año 2014<sup>25</sup>, se recoge esta inquietud (algunos lo llaman “necesidad”) e intentan abrir la caja negra de la “crítica” dentro de la propia *Neurociencia Crítica*. Los autores argumentan que limitar las representaciones de la crítica a la invocación del contexto pierde la fuerza de lo que *realmente puede hacer un experimento neurocientífico* altamente bien pensado y terminado en el laboratorio. La siguiente conclusión de este artículo, es tan provocadora como útil para comprender que las ciencias que estudian nuestro cerebro tienen mucho que decir (o explicar), cuando sus experimentos son puestos en contextos naturales:

Hemos argumentado que, la primera pregunta para una neurociencia específicamente crítica debe ser: ¿qué puede hacer la neurociencia? Aquí no ofrecemos ningún tipo de respuesta integral. Pero lo que hemos tratado de señalar es la comprensión de que si la neurociencia puede ayudar a gobernarnos y vigilarlos; si puede patologizarnos y reducirnos a nuestras partes biológicas; si puede inducirnos a comprar drogas, empujarnos a cambiar nuestro comportamiento y ayudarnos a ser más rígidamente burgueses en nuestra crianza, entonces seguramente también puede ayudarnos a imaginarnos y representarnos a nosotros mismos, a nuestras sociedades, y a la política, la economía y a los supuestos culturales sobre los que se organizan esas sociedades, de formas también más interesantes y esperanzadoras.

En resumen, se hace claramente necesaria una muy exhaustiva revisión de los actuales avances, a objeto de hacer más acuciosas las mismas extrapolaciones que la neurociencia, especialmente la cognitiva realiza regularmente. Como el lector ya intuye la neurogénesis en cerebro adulto no escapa a esta revisión crítica planteada arriba.

---

25 Fitzgerald, D., Matusall, S., Skewes, J. & Roepstorff, A. (2014). “What’s so critical about Critical Neuroscience? Rethinking experiment, enacting critique”. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 365.

## La disciplina

*La neurociencia es, por mucho, la rama más excitante de la ciencia, porque el cerebro es el objeto más fascinante del universo. Cada cerebro humano es diferente, el cerebro hace a cada ser humano único y define quién es.*

Stanley B. Prusiner

La neurociencia, en tanto disciplina, es un cuerpo doctrinario enfocado al esclarecimiento de la estructura y función del sistema nervioso. La historia de este estudio ha presentado vaivenes cuyo resultado ha logrado posicionarla actualmente, como un sólido paradigma de cooperación inter y transdisciplinar, atributos que conforman la base de su empuje y enorme atractivo. Somos, en consecuencia, testigos privilegiados en la actualidad al asistir a una revolución de este campo del saber, el cual sin lugar a duda, posee unas extraordinarias e insospechadas perspectivas.

La década del cerebro a finales del siglo pasado y durante estos primeros años del siglo XXI, han sido testigos de la evolución y progreso en el conocimiento de las neurociencias como posiblemente nunca lo había experimentado, excepto por algunas grandes contribuciones esporádicas producidas por algunos científicos destacados. Actualmente podemos encontrar fácilmente un grupo de investigadores trabajando en equipo, cuyo esfuerzo conjunto conduce, por ejemplo, a la síntesis de una molécula terapéutica nueva o al desarrollo de una técnica diagnóstica increíble. Este avance encuentra sus propios “cortapisos”, algunos de los cuales felizmente han resultado ser artificiales y por consiguiente sorteados con relativa facilidad, otros como veremos a continuación requieren de un trabajo algo más significativo, especialmente en términos colaborativos.

## Cautelares en el estudio de la neurociencia

*Los cautos rara vez se equivocan.*  
Confucio

Esta sección trata de colocar en perspectiva algunas ideas en torno a la posibilidad de que un análisis detallado de determinado circuito neuronal pueda eventualmente, explicar el surgimiento de una determinada conducta. A ratos pareciera que la respuesta es afirmativa, es decir, no existiría obstáculo alguno para sostener que lo que resulta ser funcional y estructuralmente válido para un circuito cerebral, es suficiente para explicar una conducta. Sin embargo, en otros momentos, esto pareciera estar gobernado por un irrefrenable e imprudente deseo el cual claramente precipita conclusiones y teorías más cercanas a lo especulativo que a lo basado en evidencia comprobable. Esto quiere decir, incluso valiéndonos de una sensata prudencia científica, que hemos errado el

camino a una explicación plausible en torno a los mecanismos de funcionamiento cerebral.

### **Un paradigma de estudio científicamente válido con una importante limitante**

*Ningún gran descubrimiento se ha conseguido sin haber hecho antes una audaz suposición.*

Isaac Newton

Intuitivamente al menos, cualquiera que haya intentado aproximaciones de tipo experimental usando ya sea las más elementales, hasta las más sofisticadas técnicas disponibles en la actualidad, posiblemente consideró que sus resultados tendientes a comprender fenómenos de funcionamiento de circuito cerebral local podrían ser extrapolados al funcionamiento cerebral en su conjunto. Este “fallo por defecto”, que consiste en tratar de encontrar un paradigma de estudio que nos ayude a explicar el funcionamiento del cerebro en su totalidad, se encuentra íntimamente unido, tal como se explicó anteriormente, a un reconocido acto de excesivo entusiasmo y confianza en los resultados de la neurociencia actual. Lo anterior resulta, como se puede inferir, una aventura arriesgada en busca de respuestas de esos tan “esquivos” mecanismos que gobiernan el funcionamiento cerebral. Por ello, lo anterior nos obliga incluso, a ser extremadamente cautos a la hora de aventurar nuestras primeras ideas acerca de la más básica fisiología cerebral. En este sentido, el estudio sistemático de los correlatos neuronales de una determinada conducta humana conduce casi inexorablemente al hecho, de que el uso de un paradigma de estudio constituye un sistema cerrado, es decir, sólo posee validez para explicar un número discreto de resultados y, en consecuencia, carece de validez científica para explicar, tal y como pretendemos, fenómenos que involucran funcionalidad global o completa a nivel cerebral.

A mi juicio, para tratar de comprender en parte lo anterior, sería interesante considerar lo que hace tres años atrás publicó un equipo de científicos sobre los eventuales sesgos que podrían intervenir en los resultados obtenidos por la neurociencia<sup>26</sup>, tesis que ciertamente inquieta y nos hace cuestionar algunos conceptos que dábamos por sentado. La razón principal, según sus autores, es que no se estaría considerando que la información obtenida a partir de los experimentos nunca es exacta, sino que siempre lleva asociado un mayor o menor *grado de incertidumbre*.

A este respecto y según este mismo trabajo, los estudios que se basan en la reconstrucción de redes neuronales complejas y que son usados para estudiar

---

26 Zanin M., Belkoura S., Gómez J., Alfaro C., Cano J. (2018). “Topological structures are consistently overestimated in functional complex networks”. *Scientific Reports* 8, 11980.

la estructura y comportamiento del cerebro, suelen ignorar o, en el mejor de los casos, tratan de forma incorrecta las fuentes de incertidumbre. En esta línea parece que no se tomarían en cuenta, por ejemplo, los fenómenos electromagnéticos (una de esas fuentes de incertidumbre según los autores), de las ondas que se generan en el cerebro o, la incertidumbre que está presente constitutivamente y es inherente a los procesos de cuantificación en los experimentos. Lo anterior, genera un ruido que haría un tanto cuestionables los resultados así obtenidos. En propias palabras de uno de sus autores “Al obviar la incertidumbre asociada a los datos de los que se dispone sobre un sistema, se están sobreestimando las estructuras que observamos en el mismo”<sup>27</sup>. Entonces, ¿qué consecuencias clínicas podrían significar para la dinámica cerebral no haber observado factores relacionados con la incertidumbre? Algunos ponen este acento, pues surgen dudas plausibles a la hora de relacionar ciertas estructuras cerebrales con patologías como la enfermedad de Alzheimer. Los mismos autores contestan, al menos parcialmente, sugiriendo una nueva interrogante: “Supongamos que queremos estudiar cómo distintas regiones del cerebro intercambian información durante una tarea cognitiva. La solución pasa por derivar la presencia de estas conexiones a partir de la dinámica de las regiones individuales, pero ¿cómo afecta al resultado final la incertidumbre que podamos tener sobre la presencia de dichas conexiones?”<sup>28</sup>.

Surge así el concepto de redes complejas, las cuales se han convertido en un instrumento esencial para entender aquellos sistemas que están compuestos por un gran número de elementos que interactúan entre sí. La investigación en este campo se ve enfrentada a menudo a un dilema, el cual consiste en reconstruir las estructuras creadas por estas interacciones, aun cuando dichas interacciones no son explícitas. El estudio enfrenta este dilema modelando la incertidumbre de cada conexión usando técnicas de un tipo de inferencia estadística, la denominada bayesiana, que permite obtener predicciones más sólidas de las hipótesis que se manejan. Los autores, estudian “si la estructura de las redes se veía afectada por el hecho de tener o no en cuenta dicha incertidumbre”<sup>29</sup>. Con lo anterior, se permitirá tener un conocimiento más ajustado de la realidad de los mecanismos que subyacen, por ejemplo, a distintas enfermedades o alteraciones cerebrales. Estos resultados han sido validados por medio de modelos sintéticos y datos reales de actividad cerebral de personas sanas (grupo de control) y con problemas de alcoholismo. La metodología usada, además, es suficientemente genérica para permitir su aplicación en el análisis de muchas otras patologías, como en la enfermedad de Alzheimer o la esquizofrenia, concluyen los autores.

---

27 Op. cit. 27. (2018).

28 Op. cit. 27. (2018).

29 Op. cit. 27. (2018).



Figura 1: Tykhê, Tyché o Tiqué diosa griega de la incertidumbre. La sabia costumbre de los griegos consistente en divinizar todo aquello que no podían comprender o describir racionalmente, sirve para recordarnos que existen ciertos fenómenos que de no ser considerados podrían mover el curso de la experiencia (científica en este caso) hacia causas impredecibles.

Por tanto, la limitante parece ser esencialmente constitutiva de la disciplina y una cautelar a tomar en cuenta en todo intento por vincular, al menos en lo teórico, de forma causal el funcionamiento de un circuito neuronal con una determinada conducta observable, todo lo cual hace considerar grados de incertidumbre intrínsecos a todos los eventos de conexión presentes en redes complejas de circuitos cerebrales en humanos.

## Una confianza excesiva

*Bueno, creo que nos esforzamos mucho por no ser demasiado confiados, porque cuando te vuelves demasiado confiado, es cuando algo se rompe y te muerde.*

Neil Armstrong

No es novedad que nuestro andar en ciencias suele estar acompañado de ideas que resultan estar imbuidas de un supino simplismo a tal punto incluso, de hacerlas derechamente reduccionistas. Este ensayo en gran parte de su extensión recoge esta inquietud, y examina críticamente el grado de plausibilidad que pudiera contener la idea de ubicar en una misma línea causal, *un evento celular con un determinado correlato conductual asociado a ese evento celular singular*. Dicho de otra forma, se discute aquí la eventual validez científica de tratar de explicar el comportamiento o la conducta, a partir del análisis detallado de un circuito neuronal específico, considerando para ello, sus aspectos moleculares y celulares. Surge de inmediato, la pregunta, ¿hemos confiado demasiado en el estudio de los mecanismos que gobiernan un circuito neuronal para explicar cómo opera el comportamiento que observamos en los organismos vivos? La respuesta quizás no nos lleve necesariamente a un binomio del tipo sí o no; más bien, todo indicaría que hay innegables matices, los cuales propongo observar a la luz de los siguientes apartados.

### **“Lo que es verdad para una bacteria, lo es para un elefante”; ¿lo es en realidad?**

Calificada por algunos como una frase infame, esta sentencia atribuida al premio Nobel de Medicina o Fisiología de 1965 Jacques-Lucien Monod, responde a juicio de muchos, a la excesiva confianza que solemos atribuirle (merecidamente o no) a la biología molecular y celular, y por cierto a la genética, para ayudarnos a entender desde un análisis microscópico, los atributos macroscópicos de un ser vivo. Es sin duda, reduccionista por antonomasia sostener que estos análisis de los mecanismos celulares y moleculares que gobiernan un circuito cerebral puedan explicar completamente y causalmente el comportamiento observado en ese animal. Sin embargo, el requisito de entender a cabalidad cuáles son esos mecanismos y cómo éstos operan dentro de tal o cual circuito, ha llevado a la idea de que las modificaciones morfofuncionales de esas redes neuronales sean las responsables de entender cómo emerge, por ejemplo, la conducta desde nuestro cerebro. Se trata en consecuencia, de un programa biológico reducido y profundamente asentado que ayudaría a entender la conexión entre circuitos cerebrales y conducta.

## Posibles explicaciones a un (tentador) reduccionismo

*Reduccionismo una palabra que se ha vuelto peligrosa en ciencia.*

Richard Dawkins

Otros de los propósitos centrales de la neurociencia es determinar cómo las interacciones con el mundo resultan finalmente en la expresión de un comportamiento. Antes de que este pueda surgir en respuesta a un estímulo sensorial, las señales deben filtrarse y luego enviarse para actuar sobre los circuitos motores que luego y subsecuentemente generan los movimientos que observamos como comportamiento. Por tanto, “comportamiento” necesariamente implica *movimiento*. La conexión de las salidas de los circuitos neuronales motores al movimiento claramente no es sencilla, e implica un análisis de los mecanismos de conexión entre el estímulo sensorial y el comportamiento resultante. Es, por tanto, un análisis intrincadamente complejo, cuya comprensión acabada implica entendimiento tanto de los circuitos neuronales, como también la biomecánica del cuerpo. Así de alguna forma el “eslabón perdido” entre los dos (circuito neuronal y movimiento/conducta) lo constituye el sistema mecánico, incluyendo el cuerpo, los músculos, y el entorno externo.

Ahora bien, desde la perspectiva del análisis celular, el intentar hacer inferencias acerca del comportamiento basado exclusivamente en observaciones de un circuito neural, sin considerar la mecánica, corre el riesgo de llegar a conclusiones completamente incorrectas, pues la comprensión de la mecánica es crucial para obtener conclusiones sobre los circuitos neuronales basados en mediciones de comportamiento. Un ejemplo clásico de lo anterior son las *observaciones cinemáticas* que llevaron a definir el *circuito de Mauthner*, responsable de la escapada rápida (“fast start”) en algunos peces, y que, bajo ciertas circunstancias, podría incluso considerarse como comportamiento de comunicación social y/o comportamiento de tipo “preparatorio”<sup>30</sup>. Es tentador en este punto, considerar que las modificaciones de ciertos circuitos cerebrales podrían dar cuenta de manifestaciones conductuales. Sin embargo, y mirando con particular interés los nuevos métodos experimentales como por ejemplo la optogenética, la cual explica las perturbaciones de circuitos neuronales con el surgimiento o expresión de ciertas conductas, de inmediato surge una cuestión ampliamente discutida, y es si las pruebas para evaluar circuitos neuronales y sus modificaciones responsables de tal o cual conducta, son el reflejo de lo que ocurre en vida salvaje de nuestro animal de experimentación. Sin embargo, y aun cuando muy discutido, es claro que lo que obtenemos como respuesta en estudios conductuales de laboratorio, son el resultado de las características propias de un ambiente restringido y controlado. Adicionalmente y sin entrar en discusiones

30 Domenici, P. and Blake, R. (1997). “The kinematics and performance of fish fast-start swimming”. *The Journal of experimental biology*, 200 (Pt 8), 1165-1178.

acerca de la validez y ubicuidad metodológica de las pruebas conductuales elegidas, tratar de explicar el surgimiento de la conducta a la sola perturbación de un circuito cerebral en particular, es derechamente errar el análisis. Existen razones que explican, al menos de forma parcial, que esto sea así: una alternativa muy plausible es que no tenemos conocimiento previo de cuál es el nivel relevante de organización del cerebro para cualquier comportamiento dado. Es decir, cuál es la configuración de circuitos neuronales que responde a una manifestación conductual dada. Junto con ello, y quizás lo más notable, es que el comportamiento puede resultar de distintas configuraciones de un mismo circuito; ya sean estos circuitos alternativos<sup>31</sup>, de diferentes circuitos por completo o que el mismo circuito puede generar diferentes comportamientos<sup>32</sup>. Dicho lo anterior, parece que no nos alcanza con el sólo análisis de circuitos neuronales para comprender aspectos conductuales complejos que subyacen a la función cerebral, aun cuando, como es evidente, sean estos análisis finos y muy acabados desde una óptica eminentemente técnica. En consecuencia, todo parece indicar que deberíamos en lo posible considerar esta limitante y avanzar en incorporar otras alternativas de funcionamiento cerebral. Como veremos más adelante, este considerando es relevante cuando analizamos el fenómeno de neurogénesis hipocampal adulta y se pretende considerar este evento como única explicación de las alteraciones de tipo conductual especialmente en humanos.

Entonces, ¿hemos confiado demasiado en el estudio de los mecanismos que gobiernan un circuito neuronal, para explicar cómo opera el comportamiento que observamos en los organismos vivos? Si pudiéramos contestar esta cuestión, sólo observando el avance de las técnicas que permiten acercarse en parte respuestas a la conducta observable en animales, podríamos estar en condiciones de contestar de forma afirmativa, y además que resulta tentador observar esos resultados a la luz de análisis obtenidos por técnicas sofisticadas, en otras palabras, una especie de seducción por la técnica empleada. El factor de incertidumbre, como se ha dicho, dicta un freno a la hora de dimensionar los resultados en el estudio del cerebro y sus redes complejas y, en consecuencia, podría jugar un rol crítico y de esta forma entonces responder negativamente a nuestra cuestión de interés. Pero tal parece que no es que confiemos demasiado en un determinado circuito neuronal y su potencial rol causal en conducta, quizás no hemos sumado en el análisis, el hecho de que hay factores intrínsecos de ese circuito y su complejidad constitutiva que modelan las respuestas o las relaciones causales.

31 Marder, E., and Goaillard, J. M. (2006). "Variability, compensation and homeostasis in neuron and network function". *Nature reviews. Neuroscience*, 7(7), 563-574.

32 Katz P. S. (2016). "Evolution of central pattern generators and rhythmic behaviors". *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 371(1685), 20150057.

## Capítulo III

### Hacia un entendimiento de la neurogénesis del hipocampo adulto

#### ¿Generación de nuevas neuronas en un cerebro adulto?

*Su teoría es descabellada, pero no lo suficiente para ser correcta.*

Niels Henrik David Bohr

La línea argumental hasta ahora nos ha llevado a sostener al menos teóricamente, que sería posible explicar la conducta humana usando un análisis de circuito neuronal discreto y singular cuyos resultados podrían eventualmente ser extrapolados al funcionamiento del cerebro en su conjunto. Más arriba en este texto se discutió someramente acerca de la validez y el relativo alcance de tal intento. Ahora, será el turno de mirar antecedentes que eventualmente sustenten la idea de trabajar sobre tales tratativas conceptuales, es decir, qué elementos no considerados hasta ahora, podrían ser útiles para dar sustento a explicar la conducta mediante el análisis de circuitos neuronales. En otras palabras, ¿qué sostiene la premisa del circuito local que explica el funcionamiento cerebral? Para tratar de responder a esta cuestión se plantearán tres ideas; a) la psicología evolutiva; b) la óptica positivista del funcionamiento cerebral y c) la teoría de la sincronía neuronal.

#### **A) La psicología evolutiva. Aportes a la comprensión del funcionamiento cerebral<sup>33</sup>**

La psicología evolutiva sostiene la idea de que la mente humana tiene una arquitectura que se ha conservado desde el pleistoceno, y que nuestra conducta actual, en consecuencia, podría entenderse en función de las mejoras de esos mecanismos psicológicos conservados. En este sentido, según lo que algunos sostienen, existe un debate en curso en neurociencia cognitiva acerca de cuánto de nuestro cerebro es un producto de la selección natural y cuánto de este es producto de aprendizaje social. Estas no son, tal cómo podemos comprender, afirmaciones de todo o nada. En la actualidad, los científicos dedicados a

---

33 Smith, S. E. (2020). "Is Evolutionary Psychology Possible?". *Biol Theory* 15, 39-49.

la cognición humana no serían capaces de sostener racionalmente que todo el funcionamiento del cerebro sea un producto de la selección natural o que todo sea un producto del aprendizaje social. Desde la perspectiva de la psicología evolutiva, la mayoría de nuestras capacidades cognitivas son resultado de la selección natural, que para el propósito de este texto entenderemos como un filtro ambiental por el cual el medio tamiza aquellos organismos que al menos son capaces de vivir en ese ambiente. Para lograr esto, los organismos desarrollan adaptaciones, las cuales pueden ser características físicas y/o rasgos de comportamiento que un organismo posee como resultado de esa selección natural. De acuerdo con lo anterior entonces, vamos a considerar como punto de partida que nuestros cerebros son un producto de ese concepto de selección natural recién descrito y que las características de los organismos son, en consecuencia, producto de la selección natural y corresponden a adaptaciones. Desde aquella perspectiva, por tanto, para que un rasgo o comportamiento físico sea un producto de la selección natural, deben existir tres condiciones: la primera, es necesario que alguna vez haya existido una variación en una población con respecto a esa característica; la segunda, esa característica debe conferir alguna ventaja reproductiva o de supervivencia a los organismos que la tienen; y finalmente, como tercera condición, la característica debe ser heredable. Así mismo, la selección natural no necesita ser un proceso pasivo, pues además de adaptarse a su entorno, los organismos potencialmente son capaces de moldearlo y, por lo tanto, moldean las presiones selectivas a las que se adaptan. Este proceso se conoce como *construcción de nicho*.

De lo anterior es fácil inferir entonces un supuesto importante: las diversas aproximaciones experimentales tendientes a comprender las características cognitivas del ser humano *deben* tomar en cuenta consideraciones de orden evolutivo. El estudio del cerebro así concebido, desde la psicología evolutiva, implica entonces adscribir a la hipótesis acerca de los problemas que enfrentaron nuestros antecesores y cómo las actuales capacidades cognitivas se han involucrado en resolverlas. Otra forma de explicarlo consiste en postular que la gran mayoría de la historia de nuestra especie pasó su vida en pequeños grupos de cazadores recolectores en la sabana africana. Entonces, desde hace aproximadamente 1,8 millones de años hasta hace 10.000 años atrás, vivíamos en estos pequeños grupos en condiciones ambientales muy cálidas. Esto es a lo que los psicólogos evolutivos se refieren como el medio Ambiente de Adaptación Evolutiva (AAE) y sostienen que los cerebros que ahora poseemos han evolucionado para resolver los problemas que este AAE nos provocó. Desde esta perspectiva, durante aproximadamente el 99% de nuestra historia hemos vivido en las condiciones provocadas por los AAE. Uno de los efectos de esto, dicen los psicólogos evolutivos, es que algunas de las capacidades cognitivas que poseemos ahora evolucionaron con el fin de adaptarse a las condiciones ambientales, pero que estas adaptaciones son realmente malas adaptaciones. Esto significa que fueron muy beneficiosas para nosotros cuando éramos cazadores recolectores, pero no lo

son tanto en nuestros actuales entornos urbanos modernos. Por ejemplo, la pulsión por el consumo de sal y azúcar es un mecanismo cognitivo eficiente para un homínido que trata de obtener fuentes de alimento realmente calóricas a fin de alimentarse él y su familia. Pero viviendo en un entorno urbano donde las fuentes de sal, grasas y azúcar son abundantes, esta misma conducta (basada en una necesidad alimenticia) resulta una mala adaptación. Esos antojos hacen que aumentemos demasiado la ingesta de esos alimentos y termina siendo poco saludable para nosotros.

Para explicarlo en otros términos, Stephen A. Pinker de la Universidad de Harvard, sostiene que nosotros poseemos una reacción realmente visceral a serpientes y arañas, básicamente cosas que habrían planteado una gran amenaza para nuestros antepasados durante el AAE y que de hecho, en el mundo de hoy, no constituyen una significativa amenaza de muerte pues, tal como es sabido, mueren anualmente menos personas en el mundo debido a los ataques de aquellos animales, que aquellas personas que por contraste fallecen por conducir sin cinturón de seguridad en ese mismo periodo de tiempo. En consecuencia, manejar sin cinturón de seguridad es algo mucho más peligroso para los humanos en el ambiente urbano moderno, pero nuestra reacción a esto es mucho menos visceral que nuestra reacción a las mordidas de arañas y serpientes. Entonces, ¿cuál fue el tipo de problemas que enfrentaron los antepasados homínidos y que lograron moldear de alguna forma sus cerebros? Como mencionamos antes, ellos vivieron en pequeños grupos de cazadores recolectores, entonces muchos problemas que enfrentaron nuestros ancestros tenían que ver con la vida en grupo, y con los desafíos de ese tipo de convivencia, como mantener un grupo armonioso que pueda vivir junto y en relativa tranquilidad. Es decir, nuestros cerebros evolucionaron para resolver los tipos de problemas que enfrentaron nuestros antepasados en la convivencia diaria de pequeños grupos<sup>34</sup>. Por ejemplo, ¿con quién debería cooperar para hacer mi cacería y recolección? Si logro conseguir algo de comida, ¿con quién debería compartirlo?, ¿existen personas en mi grupo que se están beneficiando de mi trabajo, pero que no contribuyen con este?, ¿estoy alimentando a gente perezosa que no caza ni recolecta nada? Estos son precisamente el tipo de problemas que la psicología evolutiva trata de responder tal y como se ha mencionado antes, sobre la base de entender que los procesos cognitivos deben ser analizados desde una perspectiva evolutiva. En síntesis, la psicología evolutiva, es de la opinión que:

- i. Nuestros cerebros evolucionaron de una manera muy específica.
- ii. Diferentes capacidades cognitivas evolucionaron para resolver problemas recurrentes específicos del entorno.

---

34 Roth G, Dicke U. (2019). "Origin and evolution of human cognition". *Prog Brain Res.*; 250:285-316.

- iii. Los problemas recurrentes fueron los encontrados en el Ambiente de Adaptación Evolutiva (la era del Pleistoceno).
- iv. El cerebro humano no ha tenido tiempo suficiente, para adaptarse y resolver los problemas que enfrentamos en nuestros entornos urbanos modernos. Por lo tanto, tenemos mentes de la edad de piedra, contenidos en modernos cráneos.

Los cuatro puntos anteriores también pueden ser propuestos de la siguiente manera; el cerebro humano es un producto de la selección natural, esto permitió una adaptación tendiente a resolver problemas particulares que nuestros ancestros enfrentaron, para y por sus contextos ambientales diarios, desarrollando subsecuentemente capacidades cognitivas heredables, es decir, podían transmitirse biológicamente de padres a hijos, las cuales les permitieron a todos ellos resolver problemas atingentes a esos contextos. Lo anterior parece no haber tenido un curso evolutivo simultáneo a las modificaciones estructurales óseas de nuestros cráneos y, por consiguiente, los cerebros que todos poseemos hoy son el producto de la evolución de los cerebros que nuestros ancestros poseían hace miles de años. Esto puede llevar a sostener que el argumento no es si la selección natural estaba implicada en todo aquello, más bien el argumento es sobre cómo debemos comprender el papel de la selección natural en la formación del cerebro humano actual. Lo anterior, como se mencionó más arriba, ha llevado a Leda Cosmides y John Tooby, (comúnmente reconocidos como los fundadores de la psicología evolutiva), a plantear, que nuestros cráneos modernos alojan mentes de la Edad de Piedra (*our skulls house stone age minds*).

Además de las premisas arriba mencionadas, la psicología evolutiva afirma que los cerebros evolucionaron para lidiar con muchos problemas específicos diferentes, lo que les da a los psicólogos evolutivos una visión muy particular de cómo está estructurada la mente. Esta es la teoría modular. Significa que la mente es una serie de minicomputadores, cada uno de los cuales está especializado para efectuar una tarea cognitiva específica. En la teoría de la psicología evolutiva, por tanto, el cerebro es como una navaja Suiza, es decir, una serie de minicomputadores (herramientas para la analogía), cada uno de las cuales se diseñó para una tarea específica. Mientras que los oponentes a la psicología evolutiva sostienen que el cerebro es mucho más parecido a un cuchillo de chef, consistente de una sola una hoja que es muy buena y que le permite hacer una variedad de cosas diferentes, pero que puede que no las haga todas tan bien como con una herramienta específica; sin embargo, hace un buen trabajo.

Otra razón por la cual los psicólogos evolutivos adhieren a la visión modular del cerebro tiene que ver con su intrínseca complejidad. El cerebro es un órgano increíblemente complejo y desde una perspectiva evolutiva, es poco probable que simplemente haya aparecido como resultado de una adaptación masiva, sino que es más probable que haya evolucionado durante millones y millones de años, cambiando gradualmente en pequeños pasos. Cada módulo,

cada minicomputadora evolucionó semi independientemente de la totalidad, una especie de construcción de recursos del cerebro, pero sin ser totalmente dependiente de este. Esto es realmente ventajoso porque significa que, si un computador se daña, el resto del cerebro no colapsa. Un organismo no puede vivir sin cerebro, pero si puede hacerlo sin una parte de su cerebro, un módulo, que no trabaja apropiadamente. Otra ventaja de pensar en el cerebro de esta forma es que la selección natural puede actuar en una parte de un módulo del cerebro, por ejemplo, mejorar nuestra cognición espacial sin tener que reparar o ajustar o cambiar el cerebro como un todo. En palabras de Leda Cosmides y John Tooby<sup>35</sup>:

Bajo esta visión, el cerebro es un conjunto de máquinas procesadoras de información que fueron diseñadas por la selección natural para resolver problemas adaptativos a los que nuestros ancestros cazadores-recolectores se enfrentaron.

Tal como veremos a continuación, esta forma de considerar el funcionamiento cerebral está lejos de ser el único y más aceptado<sup>36</sup>. De hecho, sus detractores sostienen que incluso de ser efectivo que el comportamiento de nuestros ancestros prehistóricos fue suscrito por una psicología modular evolucionada, o incluso, si es cierto que la mente humana contemporánea tiene una organización modular masiva, esto no autoriza el tipo de inferencias de la psicología evolutiva sobre los humanos contemporáneos. Los detractores de esta idea sostienen, además, que los psicólogos evolucionistas simplemente carecen de la metodología para justificar la afirmación de que las causas psicológicas de los comportamientos contemporáneos son homólogos de las causas psicológicas de los comportamientos correspondientes en el AAE<sup>37</sup>. Interesante resultará volver sobre estos enfoques a la hora de confeccionar algunas plausibles teorías acerca del valor funcional o conductual que podría atribuirse al fenómeno de neurogénesis del hipocampo adulto.

Parece ser entonces, que muchos adscriben a postulados un tanto más cercano a los que siguen a continuación para intentar construir una teoría acerca del funcionamiento cerebral.

35 L. Cosmides y J. Tooby. (1997). "Evolutionary Psychology. A primer". Center for Evolutionary Psychology UC Santa Barbara.

36 Tal como se menciona en el capítulo primero de este ensayo, esta idea es claramente errónea.

37 Un buen resumen de aquellas críticas se encuentra en: Buller, D. J. "Four Fallacies of Pop Evolutionary Psychology". (2012). Scientific American, 22(1s), 44-51.

## **B) La óptica positivista o celular del funcionamiento cerebral. Los aportes desde el estudio de la percepción visual**

El análisis de circuitos cerebrales (o áreas locales cerebrales), que intenta encontrar respuestas al funcionamiento ubicuo en el cerebro, debe su génesis a la idea de una fisiología jerárquica del sistema nervioso, la cual a su vez, centra su postulado en la existencia de células a nivel cerebral con capacidad de detectar primeramente los elementos abstractos, para luego converger en otras células que a su vez detectan elementos un tanto más concretos hasta finalmente, encontrar un solo gran target conocido como *grandmother cell*, en la que confluyen atributos visuales específicos. La neurociencia actual atribuye esta idea jerárquica y convergente de funcionamiento cerebral a los trabajos pioneros desarrollados por los premios Nobel del año 1981, David Hubel y Torsten Wiesel, responsables de la trazabilidad de las conexiones del sistema visual, desde la retina hasta la corteza visual primaria. Este ejemplo ampliamente difundido en las clases introductorias de los programas de formación de nuevos neurocientíficos goza de inmensa popularidad. A este respecto, la estrategia usada por la dupla Hubel-Wiesel está dentro de los razonamientos lógicos más brillantes encontrados en la historia de la evolución de la neurociencia como disciplina científica.

Anecdóticamente algunos tutores académicos, no encuentran reparo alguno en recomendar este tipo de aproximaciones, cuando se les consulta por estrategias a objeto de iniciar la investigación de los mecanismos cerebrales. Dicho, en otros términos, la teoría localizacionista es considerada en la actualidad una muy buena premisa para acercarse a los recién iniciados en la búsqueda de los mecanismos subyacentes a funciones cerebrales. La existencia y descripción del funcionamiento de discretos circuitos neuronales los cuales en conjunto y mediante continua comunicación con otros circuitos conforman redes de trabajo complejas, son un paradigma de estudio que goza de gran aceptación en la comunidad de las neurociencias. Sin embargo, y tal como se ha explicado en párrafos anteriores, una idea de funcionamiento de circuitería cerebral local podría ser insuficiente para comprender el cómo funciona el cerebro de forma integrada. Es más, extrapolar el funcionamiento de un circuito único a otros circuitos o redes cerebrales, puede ser claramente un error. Lo que es más aceptado, es que los principios de funcionamiento como la convergencia de redes neuronales en relevos anatómicos y la disposición ordenada de aferencias/eferencias pareciera seguir un patrón relativamente similar en circuitos motores, visuales, auditivos, entre otros. Algo distinto sucede, sin embargo, cuando debemos pensar en funciones superiores que requieren sinergia y sincronía funcional, para lograr responder aspectos tan complejos del funcionamiento cerebral como lo son la conciencia y ciertas manifestaciones conductuales en condiciones de indemnidad y patología nerviosa.

No basta, por tanto, remitirnos a comprender cómo un determinado circuito cerebral funciona y trasladar ese mecanismo, (por muy detallado que se

encuentre descrito en términos celulares y moleculares) para intentar explicar lo que subyace a la conducta observada. Si asumimos que la conducta y la conciencia surgen de la facultad cerebral de pensar, integrar, procesar y tamizar la información interna y medioambiental como relevante a partir de aquello secundario, con la finalidad de entregar un *output* final como resultado, entonces con toda claridad surge el inconveniente de reducir una explicación del funcionamiento cerebral optando por una premisa localizacionista.

### C) ¿Actividad oscilante y sincrónica?

#### La teoría de la sincronía neuronal

En este punto es fácil percibir que estamos frente a un problema. Poseemos, por un lado, una muy acabada descripción de la localización funcional del cerebro, la cual, a su vez, identifica claramente regiones o circuitos cerebrales (teoría modular), con funciones igualmente claras de identificar, mientras que, por el otro, necesitamos un concepto que nos acerque a dar respuestas mecanicistas del fenómeno de funcionamiento *integral y sincrónico* del cerebro. Ahora bien, podemos avanzar a un siguiente nivel de análisis funcional del cerebro, entendiendo que este es capaz de trabajar como un todo organizado para dar respuesta a la variabilidad de fenómenos hasta ahora conocidos. Podemos incluso usar como un inicial intento explicativo nuestro primer y más exitoso circuito descrito: la visión. Este análisis, tal y como se dijo anteriormente, es incompleto. En consecuencia, han surgido alternativas de análisis mecanicistas propuestos para intentar sortear con relativo éxito el problema arriba planteado, y es el que se relaciona con el rol de la corteza prefrontal. En ella, se establecerían dos tipos de redes que se distribuirían por todo el cerebro, y que requerirían de la corteza prefrontal para su estabilidad y para la capacidad de cambiar de un estado al otro, ósea para su *alternancia*.

Lo anterior, claramente no resuelve aún el problema, pues seguimos considerando dos redes o dos circuitos individuales. Alternativas explicativas a este respecto, podrían sin duda considerar aquellas esgrimidas por el neurocientífico alemán Wolf Singer. La hipótesis del profesor Singer sostiene que las funciones cognitivas y ejecutivas asociadas a sus numerosos y ampliamente distribuidos sub-procesos, están coordinados y unidos por una actividad neuronal temporalmente coordinada. La sincronía de activación por parte de grupos neuronales o de redes/circuitos neuronales actuaría y otorgaría estabilidad a estas redes convirtiéndolas por defecto, en redes de activación simultánea durante procesos cognitivos. La sincronización entre áreas distintas del cerebro implica además según Singer, que los ensamblajes deben ser entidades distribuidas que se extienden a través de diferentes áreas corticales. De acuerdo con esta predicción, la sincronización de respuesta puede darse entre áreas de activación temporalmente coherentes y entre áreas en ambos lados del cerebro, aunque también se

ha visto sincronía entre dos neuronas del área 17 de *Broadman* bilaterales. En síntesis, las respuestas de conjuntos de neuronas con coherencia temporal pueden estar ampliamente distribuidas y comprender grupos celulares ubicados en diferentes zonas corticales del cerebro.

Darí­a la impresión de que la sincronía de constelaciones neuronales pudiera estar, sino exclusivamente, sí fuertemente reducida a los estudios en la corteza visual. Ensayos realizados en la década de los años noventa han abordado la cuestión de la estimulación o sincronización dependiente del contexto a través de grupos espacialmente segregados de neuronas<sup>38</sup>. En esta línea, disponemos de datos para la corteza somatosensorial y motora, la corteza acústica y frontal y el *tectum* óptico de paloma. Alguna evidencia sostiene que los episodios de descargas neuronales acopladas y de forma sincrónica están correlacionados con el comportamiento. Por ejemplo, la sincronización entre unidades en la corteza somatosensorial y motora es particularmente pronunciada mientras el mono intenta resolver una tarea difícil de alcanzar, pero las oscilaciones prolongadas desaparecen una vez que la tarea se aprende y se alcanza la ejecución sin dificultad<sup>39</sup>. Finalmente, hay evidencia de oscilaciones de campo durante el potencial P-300, el cual se sabe está relacionado a procesos cognitivos relacionados a la atención<sup>40</sup>.

Tal parece, entonces, que la actividad sincrónica podría estar fuertemente asociada a procesos atencionales, siendo posible atribuir roles funcionales de oscilaciones y sincronía neuronal en contextos amplios; sin embargo, es recomendable destacar que ambos fenómenos (oscilación y sincronía) aun cuando parecen poseer una ocurrencia temporal única (aparentemente podrían ocurrir juntos), no necesariamente dependen el uno del otro. Las neuronas individuales pueden participar en actividades oscilatorias sin estar necesariamente sincronizadas con otras células; del mismo modo, diferentes células pueden exhibir descargas sincrónicas en ausencia de oscilaciones de banda estrecha o ancha<sup>41</sup>.

38 Singer W. (2009). "Distributed processing and temporal codes in neuronal networks". *Cognitive neurodynamics*, 3(3), 189-196.

Singer W. (1998). "Consciousness and the structure of neuronal representations". *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 353(1377), 1829-1840.

39 Murthy, V. N., Fetz, E. E. (1992). "Coherent 25- to 35-Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:5670-74

40 Galambos, R., Hillyard, S. A. (1991). "Electrophysiological approaches to human cognitive processing". *Neurosci. Res. Progr. Bull.* p. 202.

41 Para un detallado análisis consultar: Singer W. (1993). "Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning". *Annual review of physiology*, 55, 349-374.

## Surgimiento de la conducta en humanos

*Todo es explicable en los términos de la conducta de un niño pequeño.*

Stanislaw Lem

Es relevante incluir aspectos acerca de la emergencia de la conducta, especialmente en humanos, en el contexto de un análisis detallado de la neurogénesis del hipocampo adulto, dado que se considera un fenómeno biológico de relevancia en conducta<sup>42</sup>. Volvamos ahora a nuestra pregunta de origen: ¿qué sostiene a la premisa modular para explicar el funcionamiento cerebral? El lector debería notar claramente a partir de la discusión previa que las ideas expuestas, (psicología evolutiva, jerárquica celular y sincronía neuronal), son aproximaciones distintas desde las cuales es posible mirar la pregunta acerca del funcionamiento cerebral; pues mientras la primera apela a mirar y considerar de forma relevante los aspectos evolutivos (desde la onto y la filogenia) para comprender el surgimiento de conducta en humanos, las otras sostienen que la fisiología neuronal es suficientemente robusta para comprender, al menos en parte, el surgimiento de la conducta, e incluso avanzar en el entendimiento de la conciencia. Lo anterior, no es en ningún caso una discusión trivial. Si, por un lado, debemos apelar a que nuestros cerebros son producto de las adaptaciones impuestas por la selección natural gobernados por los ambientes de adaptación evolutivos, mientras que, por el otro, la sincronía de la actividad de los diversos circuitos neuronales da respuesta al surgimiento de la conducta en humanos, entonces debemos reconocer que para intentar dar con una respuesta del cómo entendemos las bases de la conducta en humanos, estamos en presencia de ideas de premisas opuestas.

Ahora bien, ¿cómo se relaciona lo anterior, con el fenómeno, aún tan debatido de la neurogénesis del hipocampo adulto? No es sencillo, ni siquiera desde la perspectiva teórica, aventurar respuestas, sin poseer estas un tenor peligrosamente especulativo. La evidencia disponible, mayoritariamente proveniente desde modelos muridos, muestra que el fenómeno de neurogénesis está parcialmente relacionado a conductas de memoria y aprendizaje además de conducta tipo-depresiva en esta especie<sup>43</sup>. La evidencia directa en humanos, por otro lado, es un poco más difícil de ponderar, incluso si hemos de considerar

- 
- 42 Chesnokova, V., Pechnick, R. N. & Wawrowsky, K. (2016). "Chronic peripheral inflammation, hippocampal neurogenesis, and behavior". *Brain, Behavior, and Immunity*, 58, 1-8.
- Chen L, Wang Y, Chen Z. (2020). "Adult Neurogenesis in Epileptogenesis: An Update for Pre-clinical Finding and Potential Clinical Translation". *Curr Neuropharmacol.*; 18(6):464-484.
- 43 Kim IB, Park SC. (2021). "Neural Circuitry-Neurogenesis Coupling Model of Depression". *Int J Mol Sci.*; 22(5):2468.
- You J, et al., (2021) "Role of Adiponectin-Notch pathway in cognitive dysfunction associated with depression and in the therapeutic effect of physical exercise". *Aging Cell*. 2021 Jun; 20(6): e13387.

aquella proveniente del análisis de diferencias volumétricas selectivas del hipocampo observada en pacientes depresivos versus controles, las cuales podrían explicar parcialmente el surgimiento del fenotipo depresivo<sup>44</sup>. En múridos, se ha postulado incluso que la variación en la citoarquitectura cerebral mediada por neurogénesis podría explicar las alteraciones de memoria y aprendizaje en modelos sanos<sup>45</sup> y patológicos<sup>46</sup>. Esto muestra claramente que las modificaciones de circuitería cerebral poseen un correlato conductual claro.

Las dudas a este respecto surgen entonces, al plantear cuáles son los mecanismos subyacentes a este tipo de respuesta. Anteriormente, se describió que muchas de las conductas, especialmente en humanos, poseen un trasfondo evolutivo<sup>47</sup>. Adicionalmente y tal como ya se ha mencionado, la actividad neuronal no es un evento circunscrito a ese módulo específico; por tanto, existiría una actividad neuronal oscilante y sincrónica en diversas áreas cerebrales que permite, entre otros fenómenos, la existencia de áreas preponderantes de actividad sin existir módulos en condición de “apagado”. Pareciera ser, entonces, que eventos de naturaleza plástica como la neurogénesis deberían considerarse como un fenómeno que contribuye al funcionamiento colaborativo del cerebro. Desde esta perspectiva, no parece muy plausible que la incorporación de nuevas neuronas a un circuito determinado sólo tribute a una función aislada, tal como podría ser mirada desde la perspectiva de los mini computadores planteada erróneamente tal como ya se mostró, por la psicología evolutiva<sup>48</sup>.

- 
- 44 Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA. (2012). “The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF”. *Neuroscientist*. Feb;18(1):82-97.  
Erickson KI, Voss MW, and colls. (2011). “Exercise training increases size of hippocampus and improves memory”. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Feb 15;108(7):3017-22.
- 45 Prathap S. et. al. (2021). “Understanding the role of aerobic fitness, spatial learning, and hippocampal subfields in adolescent males”. *Sci Rep*. Apr 29;11(1):9311.
- 46 Liu H. et. al. (2021). “Molecular mechanisms of altered adult hippocampal neurogenesis in Alzheimer’s disease”. *Mech Ageing Dev*. Apr; 195:111452.
- 47 Kempermann, G. (2015). “Adult Neurogenesis: An Evolutionary Perspective”. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(2), a018986.  
Hartenstein, V., & Stollewerk, A. (2015). “The Evolution of Early Neurogenesis”. *Developmental Cell*, 32(4), 390-407.
- 48 Para mayores detalles, revisa: Panksepp J. and Panksepp J. B. (2020). “The Seven Sins of Evolutionary Psychology”. *Evolution and Cognition*, Vol. 6, N° 2, págs. 108-131.

## **La idea del mapeo de la conectividad sináptica del cerebro y redes neuronales complejas. El conectoma**

*Creo que el próximo siglo será el siglo de la complejidad.*

Stephen Hawking

A estas alturas del desarrollo de la neurociencia, otro lugar común que emerge es sostener que el cerebro es el órgano más complejo del universo. Lo anterior, junto con ser una frase muy popularmente extendida incluso por connotados neurocientíficos es, a mi juicio, una sentencia desafortunada, y lo sería por muchas razones. La principal es que pone al estudio del cerebro en un pedestal que contribuye solo a mirar la disciplina con un lente de complejidad que, si bien existe, se encuentra distante a ser privativo del estudio del cerebro. Adicionalmente, y si lo que se pretende es cautivar el desarrollo del estudio del cerebro, no es precisamente la frase más afortunada para seducir la incorporación de nuevas generaciones de científicos. Paralelamente, y tal como ahora somos testigos, estamos avanzando de forma clara en el entendimiento del funcionamiento cerebral y es muy posible que dentro de 30 o 40 años, mucho de eso de “más complejo del universo” tenga más un tinte poético, que de ciencia basada en evidencia.

Uno de esos avances de última frontera, en lo relativo a conocer y explorar detalladamente nuestro cerebro, dice relación con la noción, más o menos concluyente, de que este funciona sobre la base de una matriz de conexión de circuitos neuronales, los cuales, trabajan sobre una complejidad que escapa por mucho a la conocida morfo-funcionalidad observada en otros sistemas de nuestro organismo. A este respecto, a comienzos de los años 2000 se sugirió que, impulsada por la evolución, la estructura de las redes neuronales se rige por principios básicos de minimización de restricciones, en el sentido de que la geometría del cerebro está organizada para reducir el costo de cableado, minimizar el consumo de energía global y mantener un ancho de banda de comunicación máximo<sup>49</sup>. Estos principios de cableado cerebral son los que precisamente desean ser trazados en detalle, usando técnicas como la resonancia magnética por difusión, (una técnica que permite sondear la microestructura del tejido de forma no invasiva), lo que permite obtener, junto a la creación y uso de algoritmos matemáticos específicos, una representación tridimensional de los tractos cerebrales.

Para tratar de comprender cómo estos circuitos de exquisita variedad morfofuncional y conectiva logran dar cuenta de procesos de integración sensorial, conductual y cognitivos complejos (sanos y patológicos), se ha postulado un

---

<sup>49</sup> Klyachko V. and Stevens C. (2003). “Connectivity optimization and the positioning of cortical areas”. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(13):7937-41.

modelo de conectividad denominado “conectoma” o mapa de conexiones neuronales del cerebro, y, “conectómica” a la producción y el estudio de los conectomas. El término conectoma data del año 2005, cuando, por un lado, Olaf Sporns<sup>50</sup>, en su artículo titulado “El conectoma humano, una descripción estructural del cerebro humano” y Patric Hagmann<sup>51</sup>, por otro, en su tesis doctoral “De la RNM de difusión a la conectómica cerebral”, propusieron simultánea e independientemente el concepto que expresa el conjunto de las conexiones posibles de trazar en el cerebro humano.

¿A qué se refiere el concepto “conectoma”? Para contestar esto, es interesante observar en el siguiente extracto, la lógica que el mismo Patric Hagmann utiliza para proporcionarnos la definición concebida el año 2005<sup>52</sup>:

Durante la última década, hemos visto florecer una gran variedad de términos nuevos en el área de investigación biomédica, que están haciendo referencia a algunos datos a gran escala. Por ejemplo: Genoma, que es toda la información genética o material hereditario que posee un organismo; Proteoma, la colección de proteínas funcionales sintetizadas por una célula o tejido vivo; Metaboloma, el perfil metabólico de una determinada célula, tejido, fluido, órgano u organismo... En consecuencia, está claro que, al igual que el genoma, que es mucho más que una yuxtaposición de genes, el conjunto de todas las conexiones neuronales en el cerebro es mucho más que la suma de sus componentes individuales. El genoma es una entidad en sí misma. De manera similar, se podría considerar el conectoma cerebral, conjunto de todas las conexiones neuronales, como una sola entidad, enfatizando así el hecho de que la enorme capacidad de comunicación neuronal del cerebro y el poder computacional, dependen críticamente de esta arquitectura de conectividad sutil e increíblemente compleja.

De lo mencionado arriba por el profesor de la Universidad de Lausanne en Suiza, es fácil concluir que trazar la totalidad de las conexiones neuronales del cerebro humano resulta ser por lo menos, una ardua tarea. Para acercar al lector a las dimensiones del desafío, considere el siguiente dato; en mamíferos, 1 mm<sup>3</sup> de corteza contiene 105 neuronas, 108 sinapsis y 4 km de axones<sup>53</sup>. Ahora imagine teóricamente, tratar de realizar una proyección de cuál sería el cableado de la totalidad de ese cerebro. Entonces, ¿es imposible obtener un conectoma de los mamíferos? Tal como se explicó en secciones anteriores de este ensayo, la estrategia de más éxito en neurociencia consiste en tratar de abarcar esas grandes

50 Sporns, O., et. al. (2005). “The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain”. *PLoS Computational Biology*, 1(4), e42.

51 Hagmann P. (2005). “From diffusion MRI to brain connectomics” (Tesis). Lausanne: EPFL

52 Op. cit. 42, p. 108.

53 V. Braitenberg and A. Schutz (1998). “Cortex: Statistics and Geometry of Neuronal Connectivity”. Springer, Berlin, 2 edn. Págs. 34-36.

tarefas, usando un modelo a escala simple y que transforme en abordable e inteligible la interrogante en cuestión por medio de aproximaciones prácticas. Precisamente esto es lo que se realizó usando el sistema nervioso de *Caenorhabditis elegans*, un nemátodo transparente, de fácil manipulación, de 1 mm de longitud, compuesto por solo 302 neuronas y que comparte 40% sus genes con nosotros los humanos. El mapeo exacto de su red neuronal se pudo desentrañar con las herramientas clásicas disponibles para el biólogo. Con ellas, fue posible estudiar en detalle su topología y se demostró que está ordenada en 11 agrupaciones denominadas ganglios, de manera que la longitud total del cableado sea mínima.

Todo lo anterior, como es obvio suponer, hace claramente mucho más factible realizar detalladas y exhaustivas descripciones de matrices de conexionado y de esta forma intentar aproximaciones basadas en principios evolutivos hacia sistemas nerviosos más complejos como el que poseen los mamíferos. Tras el éxito de la reconstrucción de todas las conexiones neurales del *Caenorhabditis elegans*<sup>54</sup>, surgió el *Proyecto Conectoma Humano* por parte del Instituto Nacional de Salud (NIH por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos, para construir un mapa de las redes neurales del cerebro humano adulto y sano. Así, la advertencia realizada en 2008 por Jeff Lischman<sup>55</sup> profesor de biología molecular y celular de la Universidad de Harvard, quien sostuvo la necesidad de contar con mapas detallados de conectividad sináptica (diagramas de cableado), si queremos comprender cómo el cerebro subyace al comportamiento y cómo las disfunciones cerebrales logran explicar los trastornos del comportamiento, encontró un sentido práctico con la iniciativa anunciada por el NIH. Sin embargo, la comunidad científica ya en ese año estaba dividida sobre la viabilidad y el valor de la empresa, expresándose según Lischman objeciones notablemente similares, cuando se propuso por primera vez el *Proyecto Genoma Humano*, el cual en la actualidad goza de un amplio apoyo y reconocimiento científico.

En relación con el *Proyecto Conectoma Humano*, las opiniones divergen sobre si mapear la conectividad sináptica del cerebro es una buena idea. El mismo Lischman sostiene que a pesar de sus limitaciones, tales mapas revelarán características esenciales de circuitos neuronales que de otro modo serían inaccesibles y a pesar de los muchos argumentos en contra de realizar un análisis de conectómica, este debe hacerse, según el profesor de Harvard por tres razones:

- 
- 54 White JG, Southgate E, Thomson JN, Brenner S. (1986). "The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*". *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 314, 1-340.  
Emmons SW. (2015). "The beginning of connectomics: a commentary on White et al. (1996). 'The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*'". (2015). *Phil. Trans. R. Soc. B* 370: 20140309.  
Varshney, L. R., Chen, B. L., Paniagua, E., Hall, D. H. & Chklovskii, D. B. (2011). "Structural Properties of the *Caenorhabditis elegans* Neuronal Network". *PLoS Computational Biology*, 7(2), e1001066.
- 55 Lichtman, J. W. & Sanes, J. R. (2008). "Ome sweet ome: what can the genome tell us about the connectome?" *Current Opinion in Neurobiology*, 18(3), 346-353.

en primer lugar, los patrones sinápticos de conectividad generados durante el desarrollo y por la experiencia se hacen inaccesible a aquellas técnicas que muestran solo una pocas células a la vez; en segundo lugar, los neurocientíficos no pueden pretender entender el cerebro mientras el nivel de organización en redes de trabajo del cerebro no esté cartografiado y sin esta detallada información, la fisiología neuronal es una caja negra dentro de la fisiología de sistemas; y tercero, existe una alta probabilidad de que dicha exploración revele propiedades inesperadas sobre este tejido misterioso<sup>56</sup>.

Para algunos defensores de la “conectómica”, los posibles beneficios clínicos proporcionan una justificación más que suficiente para realizar tales estudios. Pero no todo el mundo está de acuerdo. Primero, la conectómica puede requerir un esfuerzo industrializado muy similar a aquellas iniciativas que le permitieron a la genómica florecer. A la luz de las severas limitaciones presupuestarias actuales, el desarrollo a gran escala de la conectómica podría estar desaconsejada. Además, algunos han argumentado que perseguir esfuerzos en realizar estos ensayos sería una pérdida de dinero incluso si fuera gratis, ya que se ha argumentado que los mapas anatómicos fundamentalmente no revelan cómo el cerebro realmente funciona.

Sin embargo, los defensores sostienen que, dada las especiales características estructurales del sistema nervioso que dificultan su total comprensión funcional, probablemente se hace necesaria una particular aproximación con el conectoma, especialmente cuando se compara con otros sistemas fisiológicos. Por ello, una representación completa de la conectividad del circuito neural sináptico podría eventualmente resolver este problema. Sería posible, sostienen los adeptos a la idea del conectoma comprender enfermedades que se manifiestan como anormalidades de comportamiento, pensamiento o aprendizaje, o determinar por ejemplo, cómo el dolor puede estar tan claramente relacionado a una estructura patológica subyacente, usando una cartografía completa de nuestro cerebro.

Frente a este debate a favor y en contra de la idea de poseer la totalidad del “cableado” neuronal del cerebro humano, la neurogénesis en cerebro adulto y particularmente a nivel del hipocampo, suma complejidad. Es posible por ahora especular que, de contar con un conectoma completo del cerebro humano, podría incrementar sustantivamente la comprensión de la neurogénesis hipocampal adulta en términos funcionales; sin embargo, la cuestión central seguiría a mi entender sin ser resuelta de forma satisfactoria.

Para hacer más comprensible lo anterior, la lectura en orden cronológico de una historia fascinante, en torno a la existencia de nuevas neuronas en cerebro adulto, puede acercar respuestas en torno al posible rol funcional de la neurogénesis.

---

56 Morgan, J. L. & Lichtman, J. W. (2013). “Why not connectomics?”. *Nature Methods*, 10(6), 494-500.

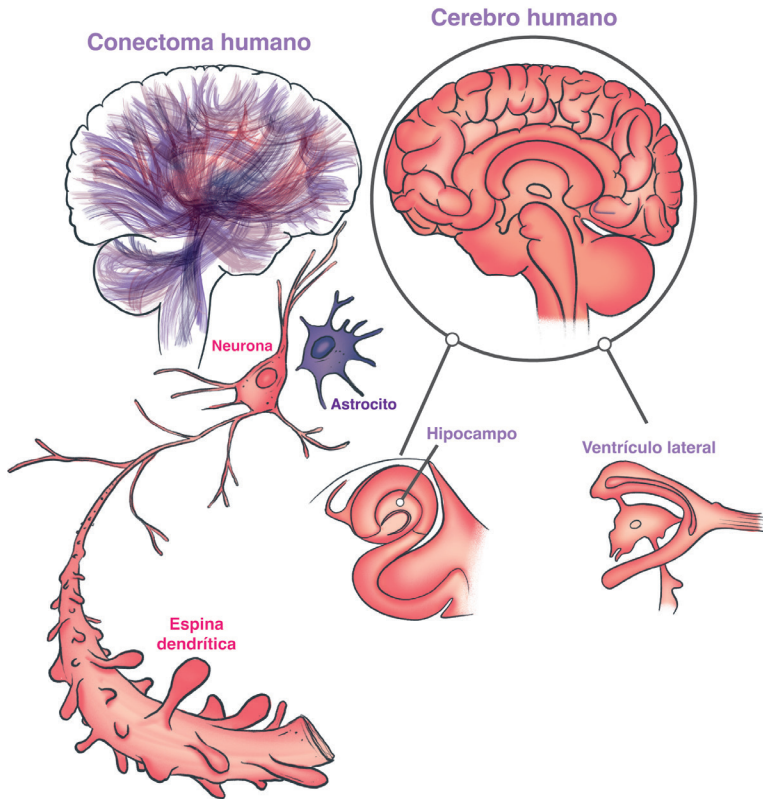


Figura 2: Conectoma y neurogénesis adulta. A la izquierda, modelo simplificado del concepto de conectoma. A la derecha, dos estructuras de cerebros adultos en donde ha sido posible describir neurogénesis.



## Capítulo IV

### Neurogénesis hipocampal adulta

#### Más equivocaciones personales en el camino

*Lo peor no es cometer un error, sino tratar de justificarlo, en vez de aprovecharlo como aviso providencial de nuestra ligereza o ignorancia.*

Santiago Ramón y Cajal

La neurogénesis del hipocampo adulto, ha seducido mi interés por más de diez años. No son pocos los hitos que mirados en retrospectiva han jugado en favor de ese gusto personal; sin embargo, otros estuvieron a punto de llevar a abandonar el estudio y mirar sus eventuales aplicaciones. De los primeros, el más significativo en términos de experiencia científica personal ha sido sin duda mi postulación y posterior incorporación al laboratorio de neurobiología molecular, que dirige el Dr. Nibaldo Inestrosa en el centro basal CARE<sup>57</sup> en la Pontificia Universidad Católica de Chile, en mi calidad de residente becario en marzo del año 2015. Quienes conozcan al eminente científico chileno sabrán de su vehemencia para defender sus puntos de vista en ciencia. Lo anterior resulta tremendamente desafiante en términos técnicos, sobre todo cuando se trata de convencerlo acerca del mérito de una idea. El laboratorio que el Dr. Inestrosa dirige está dedicado al estudio biológico de la enfermedad de Alzheimer y, en consecuencia, trabajar en su laboratorio con una idea diferente a esa fue simultáneamente para mí un verdadero reto y un éxito en términos personales.

Dentro de lo más significativo en todos estos años, ha sido la posibilidad de asistir a seminarios, discusiones científicas, conocer y discutir con investigadores seniors, jóvenes y post-doctorantes, quienes no han hecho otra cosa que enriquecer mi práctica sistemática del uso del método científico para contestar preguntas de investigación. Junto a todos ellos, pude lograr algo que a las afueras de un laboratorio es muy difícil de realizar: pensar científicamente una idea o un proyecto para ser ejecutado. Conocer personas que poseen una inteligencia y capacidades intelectuales muy superiores a las mías, hizo de todos estos años una escuela de entrenamiento científico, que posibilita que hoy sea para mí mucho más fácil tener una visión crítica de mi trabajo y de los resultados que otros

---

57 [www.carechile.cl](http://www.carechile.cl)

me presentan. Así, la ciencia se me revela hoy como algo totalmente cotidiano y de aplicabilidad traslacional, lo que claramente es una ventaja comparativa para un clínico. Como es sabido en el ambiente científico, las ganas de estudiar e investigar, pueden suplir por un momento acotado, esas deficiencias de formación académica.

Muchas veces, con su alto tono de voz, *rictus* severo y esa actitud que raya en la autorreferencia y narcisismo, Nibaldo (como sin éxito solicitó que me dirigiera a él), logró que pudiera ver un problema científico usando un pensamiento frío y racional, con desapego a creencias propias y a esos naturales preconceptos. Una vez aceptado, cometí el primer error dentro del laboratorio: creer que mi idea era original y obviamente merecedora de la atención diaria de los demás miembros del equipo, incluido el Dr. Inestrosa. Creo que no pasó un mes cuando pude ser consciente que no sólo mi idea carecía de originalidad, sino que en el resto de mis compañeros esa idea no gatillaba ni el más mínimo interés. Para fines de ese primer semestre, ya tenía el proyecto que ayudaría a dar forma a mi idea de vincular neurogénesis con conducta tipo depresiva. Lo que restaba era solicitar la visa de parte del comité de ética y de seguridad animal del departamento de ciencias biológicas, y al momento de defender ese proyecto cometí un nuevo error: creer que todos conocían el protocolo que la literatura mostraba como el más pertinente para el objetivo y la pregunta de investigación a perseguir. La defensa de ese protocolo la realizó el Dr. Inestrosa frente al comité de seguridad animal; tercer error, confiar en los vericuetos administrativos. ¿Lección?: nunca se debe dar por sentado que la administración de un departamento completo al cual pertenece el laboratorio donde trabajas es manejado por científicos. ¿Reflexión de ese momento?: cuanto mal le han hecho las visiones mercantilistas a la actividad científica.

Una de las derivadas más interesantes de aquella seguidilla de equivocaciones surgió a raíz de una conversación que no ocurrió precisamente mientras me encontraba sentado en esas incómodas sillas del laboratorio, ocurrió por el contrario, en un confortable restaurante, disfrutando una muy buena comida, acompañado todo, de abundante pisco sour y buen vino. Esta además decir que *mi PI*<sup>58</sup> (siglas en inglés para *principal investigator*), es un sibarita consumado. En varias de esas invitaciones a comer el profesor Inestrosa, definió mi idea de neurogénesis y así surgió la idea de escribir este ensayo. El mismo que incluye a dos científicos de gran relevancia en este campo; Fernando Nottebohm de la Universidad de Rockefeller y Arturo Álvarez-Buylla de la Universidad de California en Los Ángeles, ambas en EE.UU.

El profesor Nottebohm es quien gentilmente ofreció contar los inicios de la investigación en neurogénesis y accedió, sin mediar más que un correo electrónico de mi parte, a autorizar la transcripción completa de aquella conversación epistolar. El profesor Álvarez-Buylla, por su parte, concedió muy gentilmente

---

58 Sigla usada además en contextos de laboratorios científicos para referirse al “JEFE”.

una entrevista virtual sincrónica para discutir, sobre la base de mis preguntas, aspectos relevantes y fundacionales en torno a neurogénesis, muchos de los cuales sirven hoy para ponderar una parte sustancial de este capítulo.

## ¿A qué se refiere la neurogénesis del hipocampo adulto? Aspectos preliminares

Parece altamente sugerente que, considerando principios de funcionamiento cercanos a la sincronía cerebral, discutidos previamente en este mismo ensayo, la actividad de circuitos neuronales ofrezca en parte, un sustento biológico y mecanicista plausible para ciertas conductas en humanos. En lo relativo a la neurogénesis hipocampal adulta, los fenómenos conductuales que, eventualmente podrían ser explicados en línea causal con la *generación de nuevas neuronas en el hipocampo adulto a partir de células troncales neuronales*<sup>59</sup> (ó NSC, por sus siglas en inglés)<sup>60</sup>, no están del todo claros, aun cuando existe evidencia de que ciertos eventos externos como el ejercicio y el ambiente enriquecido logran tener un impacto modulador sobre ella. En base a lo anterior, no podría ser totalmente excluyente que la noción de sincronía neuronal pudiera tomar parte en este hecho. Dicho, en otros términos, si las modificaciones de citoarquitectura cerebral (en el hipocampo), poseen eventualmente alguna relación causal con una conducta determinada, parece razonable considerar que la noción de sincronía y oscilación neuronal, podrían ser parte plausible como un mecanismo explicativo en términos fenomenológicos o al menos en el plano teórico. Aun cuando insisto, para sostener todo aquello no exista por ahora suficiente evidencia que respalde esa idea.

Para tratar de explicar cabalmente qué es y a qué fines sirve la neurogénesis en cerebro adulto, se propone un relato cronológico más o menos ordenado acerca de los aspectos más relevantes de la idea de este fenómeno, desde la primera sugerencia empírica del concepto, al estado actual del debate.

### Las nuevas ideas en ciencia

*La ausencia de evidencia no es una evidencia de la ausencia.*

Carl Sagan

Las nuevas ideas demoran en tener aceptación y, en consecuencia, toma tiempo que las mismas influyan sobre el estado actual del conocimiento. Esto

<sup>59</sup> Corresponde a la mejor definición de que se dispone para el fenómeno de neurogénesis.

<sup>60</sup> Esta es la definición de neurogénesis con la cual se trabaja en este texto y que ha sido ampliamente discutida en nuestro laboratorio y entre el autor y el profesor F. Nottebohm.

posiblemente se deba al menos en parte, al conocido hecho de que aquellas ideas inicialmente consideradas faltas de sentido (para efectos de este ensayo entendidas como carentes de rigurosidad científica) o derechamente erróneas, suelen cuestionar lo establecido y obligan a mover las barreras del conocimiento. Lo anterior no viaja solo; implica mover y remover cimientos económicos, políticos y en no menor medida, las tan atesoradas reputaciones personales. Ejemplos de lo anterior abundan en la historia de la ciencia, de hecho, constituyen por sí solos otros nuevos lugares comunes. Basta con mencionar que muchos de los que por entonces optaron por mover esos límites, terminaron literalmente sacrificados por quienes se autoimpusieron el “poder de la verdad absoluta”. Este libro, sin embargo, no hace suyo el fascinante relato de la cronología a ratos absurda de la historia del avance científico<sup>61</sup>. Hemos de reconocer como comunidad científica, entonces, que solemos ser tórpidos en nuestro andar que lleva desde el planteamiento inicial de nuevas ideas, hasta la inclusión de estas mismas como parte constitutiva del acervo científico.

De las muchas preguntas que pudieran surgir, quizás merezca particular atención contestar si la ciencia en tanto constructo humano posee un ritmo endógeno o constitutivamente natural de avance, el cual a ratos pareciera claudicante pero que, sin embargo, es el ritmo dictado por la condición humana y, por tanto, inmutable. Parece poco sensato entonces, el insistir en “aceitar el engranaje científico” pues es evidente que los tiempos de avance no los dicta ni el deseo colectivo, ni menos la pulsión particular de querer instaurar un nuevo y determinado conocimiento. Así mismo, parece igualmente evidente que la madurez del conocimiento escapa por mucho al control de la ciencia como un todo unificado. Por ello, una revisión de la historia del conocimiento humano en general parece señalar que hemos perdido tiempo y energías en juicios canónicos, en defensas retóricas e incluso en quema de libros como actos fallidos de ralentizado cultural pues, hasta lo que sabemos y hemos comprobado, nada puede detener la cadencia del curso temporal de un avance técnico-científico ni modificar en lo más mínimo su capacidad (mucho o poca) de permear la sociedad completa.

Pese a las evidencias, una idea puesta en tiempos anacrónicos a los reportados por la historia parece no estar afectada a los deseos individuales o colectivos. Resulta por tanto, altamente especulativo y absurdo sostener que existirían resultados sustantivamente mejores para el avance de la humanidad, por el solo hecho de que se ha sorteado con “éxito” aquellos cortafuegos que la historia impuso a esas ideas. ¿Existirían, por ejemplo, ventajas significativas para nuestra vida actual si la Iglesia Católica de la época no hubiese impuesto a Galileo Galilei una resistencia tan feroz al heliocentrismo tal como la conocemos hoy? La paradoja se instala cuando no somos conscientes de que es la actividad humana

---

61 Sugiero una entretenida lectura a este respecto en: S. Hawkins (2004). “A hombros de gigantes”. Editorial Crítica. Barcelona.

el motor del conocimiento, y que su velocidad de avance no la dicta ese grupo de individuos. Hoy, este tipo de disquisiciones parecen banales, debido entre otras cosas, a que asumimos, a ojo desnudo y con cierta certeza, que las ideas de rigurosidad científica, basadas en el método científico y con sólida evidencia de respaldo, no demoran en ser consideradas para el avance del conocimiento. Dice Pasko Rakic a este respecto: “Así, resulta paradójico que, a una rica cosecha de Ramón y Cajal y sus contemporáneos, le siguieran unos 70 años de avances relativamente lentos en este campo”<sup>62</sup>. Lo anterior es un claro ejemplo de lo absurdo que resulta la pretensión de la comunidad científica en tratar de dictar la velocidad del avance de nuestros progresos. Ahora bien, al colocar el lente sobre la historia de la neurogénesis, desde sus primeras evidencias hasta lo que hoy conocemos, parece que el debate cobra un renovado sentido. Parece que la historia de la neurogénesis reflota, no sin cierto incómodo ímpetu, aquella clásica idea que amenaza con descartar todos aquellos postulados que a pesar de estar fundados en racionalidad científica pura y sobre una indiscutible calidad metodológica, intentan sacarnos de aquella mullida “zona de confort” científica, de la cual pocos están dispuestos a abandonar. A este respecto, en el prólogo de un libro<sup>63</sup> de muy injusta baja difusión en nuestro medio, el Dr. Prof. Gustavo Hoecker, escribió:

En el curso de toda disciplina hay periodos en los que el descubrimiento de nuevos hechos e interpretaciones obligan a una revisión de los conceptos fundamentales. Con frecuencia, durante estos periodos se forman nuevas “escuelas” que discrepan agudamente con el conocimiento considerado clásico. Los nuevos hechos y juicios agregan nuevas terminologías cuya precisión epistemológica y semántica son puestas en duda mientras no se les reconozca validez.

### **Un dogma menos. Diez problemas más**

*La ciencia nunca resuelve un problema sin crear otros diez más.*

George Bernard Shaw

Un concepto que derribó un dogma muy arraigado en neurobiología, que dejó a no pocos científicos enfrentados y cuya relevancia y fin último continúan sin comprenderse a cabalidad. Esta es la muy breve historia de la neurogénesis, un concepto, un proceso biológico del cual conocemos el fino detalle molecular y regulatorio, pero que continúa generando miradas de soslayada incredulidad

62 Rakic P. (2007). “The radial edifice of cortical architecture: from neuronal silhouettes to genetic engineering”. *Brain Res Rev.* 2007 Oct; 55(2):204-19.

63 Manríquez G., Rothhammer F. (1997). “Teoría moderna de la evolución. Con un análisis del determinismo estructural de H. Maturana”. Amphora editores.

por parte de un importante sector de la comunidad científica. Sin embargo, la historia extendida de este mismo concepto, es algo menos lineal y significativamente más compleja.

¿De qué hablamos cuando nos referimos a neurogénesis adulta?, ¿qué explicaría en parte, que la generación de nuevas neuronas encuentre por tantos años una muy significativa y marcada resistencia en la comunidad científica?, ¿por qué, pese a la creciente evidencia proveniente del uso sistemático de distintos modelos experimentales, la neurogénesis adulta sigue siendo vista hasta hoy con cierto grado de escepticismo? Para esbozar respuestas a estas interrogantes, sugiero considerar las siguientes (pero no últimas) tres razones técnicas, las cuales, eventual y parcialmente explicarían por qué el debate en torno a neurogénesis del hipocampo adulto sea aún considerado un *hot topic* en neurociencia. Esto tras casi 60 años de investigación científica continua:

1. Impone desafiar un dogma central en neurobiología.
2. Posee un interés en conducta humana.
3. Podría intervenir con procesos reparativos endógenos cerebrales (atractivo en contextos clínicos).

De lo anterior es fácil inferir que los aspectos cognitivos/conductuales y las potencialidades clínicas asociadas, son claras aristas que mantienen a la neurogénesis del hipocampo adulto hasta hoy con un sostenido y creciente interés en neurociencias.

Con toda seguridad es posible que existan razones adicionales a las arriba expuestas, especialmente desde la vereda política, tan propia de la actividad humana; sin embargo, creo que las tres mencionadas, logran de buena forma resumir el particular y creciente interés en este fenómeno.

Los primeros capítulos de este ensayo trataron de abordar de manera más o menos detallada, algunos aspectos teóricos y prácticos que a mi juicio, son a menudo subvalorados a la hora de conversar sobre neurogénesis adulta en mamíferos superiores. En las próximas líneas, se ofrece un repaso histórico de los hitos más relevantes en el avance científico y metodológico de la neurogénesis hipocampal adulto, finalizando brevemente con perspectivas futuras acerca de este debatido fenómeno plástico.

## Los inicios. Nuevas células en un cerebro adulto

*Un camino de mil millas comienza con un paso.*  
Benjamín Franklin

A fines de marzo del año 1962 se publicó un artículo en la revista científica *Science* bajo el título “Are New Neurons Formed in the Brains of Adult Mammals?”<sup>64</sup> (“¿Se están formando nuevas neuronas en los cerebros adultos de mamíferos?”) Su autor, Joseph Altman un neurobiólogo del Massachusetts Institute of Technology (M.I.T.) en EE.UU., se preguntaba si sus resultados utilizando ratas con cerebros previamente lesionados, constituirían evidencia sugerente de generación de nuevas neuronas en un cerebro adulto. La interrogante no era trivial, de hecho, el autor señala estar consiente que la creencia actual es que “en vertebrados superiores la neogénesis de células nerviosas está restringida a estadios tempranos de desarrollo embrionario”<sup>65</sup>. Esta creencia, establecida como un dogma científico, era fruto de los trabajos y conclusiones propuestas por dos eminentes científicos; el español Santiago Ramón y Cajal, por un lado, y el italiano Giulio Bizzozero, mentor de Camilo Golgi. El tiempo y la historia le han atribuido a Cajal ser el responsable principal del “dogma central de la neurobiología”, quizás en parte, dado lo gravitante de su figura como científico y lo robusto de su trabajo. Precisamente Santiago Felipe Ramón y Cajal (ese era su nombre completo), fue quien sostuvo que: “En los centros adultos, las vías nerviosas son algo fijo, terminado e inmutable. Todo puede morir, nada puede regenerarse. Corresponde a la ciencia del futuro cambiar, si es posible, este duro decreto”<sup>66</sup>.

¿Qué estaba en juego entonces, al ser publicado 48 años después un artículo como el de J. Altman? Nada menos que el derribar un dogma, es decir, contradecir una creencia fuertemente arraigada en la comunidad científica. Altman mediante sus resultados se enfrentaba a una comunidad reticente a contestar de forma afirmativa a la pregunta planteada en su artículo. Resultó más cómodo para el grupo de poder de la época, aceptar el dogma y continuar trabajando sobre la base de postulados en línea directa con ese dogma. En este punto, es útil detenerse brevemente para explicar en qué consiste lo propuesto entre los años 1913-1914 por el sabio español.

Después de describir detalladamente el sistema nervioso en modelos mamíferos, Cajal mostraría elegante evidencia de la ultraestructura del sistema nervioso hasta ese entonces desconocidas, y formularía definitivas e influyentes

64 Altman, J. (1962). “Are New Neurons Formed in the Brains of Adult Mammals?”. *Science*, 135(3509), 1127-1128.

65 Op. cit. 52.

66 Ramon y Cajal S. (1913-14). “Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso”. Madrid, Moya.

conclusiones. Una de aquellas fue sin duda, la denominada “Teoría de la polaridad neuronal” en la cual se describe minuciosamente y por primera vez, la comunicación entre dos o más neuronas, es decir la sinapsis. Desafortunadamente no tuvo el mismo éxito y posterior reconocimiento que tendría en este ámbito el inglés C.H. Sherrington, en parte debido a que Cajal describió estas comunicaciones (el espacio comunicante entre dos o más neuronas), en un lenguaje más poético y retórico que el lenguaje técnico y riguroso usado por el neurofisiólogo inglés. Sin embargo, el premio Nobel se le entregaría al navarro por sus fundamentales aportes en el entendimiento de la morfología y citoarquitectura del sistema nervioso. De particular relevancia en este sentido fueron sus aportes a la descripción de la corteza a nivel encefálico, el conocimiento de estas intrincadas redes de conexiones neuronales, su vinculación con la glía y la organización de estas microestructuras en un contexto de funcionamiento. Fue don Santiago y no otro quien nos mostró, mediante el uso de detallados dibujos hechos a mano, lo que hasta ese entonces era visto sólo como un continuo de materia gris<sup>67</sup>.

Entendida la relevancia de los aportes de Cajal a la neurobiología, es sencillo imaginar lo disruptivo que pudo resultar para la comunidad científica del año 1962 la publicación de J. Altman, quien proponía la generación de nuevas neuronas. Precisamente, fue la comunidad científica de la época la que se encargó de recordar con mucha fuerza lo dicho años atrás por Cajal, e influyó, sin dudas, en mirar de soslayo lo propuesto por el investigador del M.I.T. Contraponer la idea de una ventana temporal y crítica de proliferación celular, circunscrita sólo al periodo embrionario de los mamíferos propuesta por Cajal, a la actual propuesta de generación de nuevas neuronas en un cerebro adulto por parte de J. Altman, fue sin lugar a dudas un acto de verdadero riesgo por parte de este último.

Altman decidió mostrar sus resultados basados en el uso de un isótopo radiactivo (Timidina radioactiva o [3H]-Thymidine), los que eventualmente podrían derribar la creencia imperante en la comunidad científica de esa época. Sin embargo, esto por sí solo, estaba lejos de ser aceptado de buenas a primeras, pues requería ser confirmado por otros grupos de investigadores. En consecuencia, si efectivamente como lo sugería Altman, era posible cuantificar la existencia de neuronas que se generaban *de novo* en un cerebro adulto, esto debería ser fácilmente replicado y, por tanto, confirmar la evidencia presentada. Lo anterior, no ocurrió hasta 1977 cuando Michael Kaplan acopló la autoradiografía a la técnica usada previamente por Altman (marcaje de núcleos neuronales con [3H]-Thymidine). Efectivamente Kaplan logró confirmar lo descrito

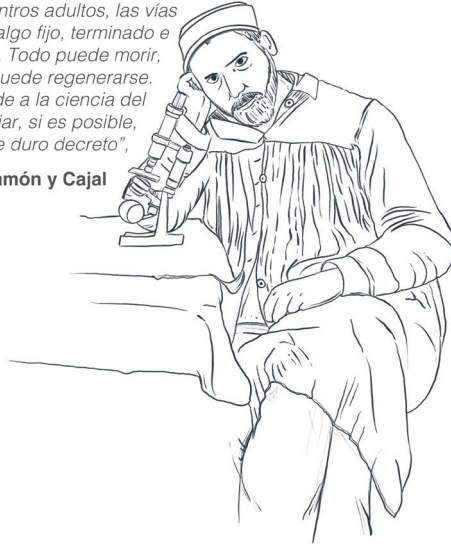
---

67 Cajal recibió en conjunto a C. Golgi el premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1906, pero esto no se debía a una colaboración estrecha entre ambos galardonados; es más, Golgi y Cajal defendían hipótesis opuestas acerca de la organización del sistema nervioso. Sugiero la lectura del artículo Agustín C., (2015). “De Cajal y Golgi: el descubrimiento de la neurona”. Investigación y Ciencia.

por Altman ¡15 años antes! mostrando la existencia de nuevas neuronas que se generaban en el bulbo olfatorio y en giro dentado (hipocampo) de ratas adultas.

*"En los centros adultos, las vías nerviosas son algo fijo, terminado e inmutable. Todo puede morir, nada puede regenerarse. Corresponde a la ciencia del futuro cambiar, si es posible, este duro decreto",*

**Santiago Ramón y Cajal**



### **Dudas en el camino**

*El deseo no sustituye el conocimiento y el entusiasmo no sustituye la información.*

Paul Jacovlev

Probablemente uno de los más férreos defensores del dogma imperante ha sido por décadas Pasko Rakic, un eminente neurobiólogo, profesor titular de la Universidad de Yale en EE.UU. y un científico de renombre en la comunidad científica. El Dr. Rakic, con suficiente influencia en neurociencias y perfecto conocedor del estado actual de la discusión en torno al tema de neurogénesis adulta, había sostenido sobre la base de sus propios hallazgos, que la identificación de la neurogénesis en ratas era filogenéticamente específica en mamíferos inferiores y que las tasas de neurogénesis eran demasiado pequeñas para tener cualquier significancia<sup>68</sup>. Adicionalmente, sostenía que la ultraestructura de los neuroblastos mostrados en 1984 por Kaplan, podrían no corresponder al criterio para identificar neuroblastos; por tanto, se hacía plausible pensar que lo que

68 Para este análisis "significancia" implica describir alguna relevancia en línea causal con fenómenos conductuales específicos.

se estaba mostrando en realidad podía corresponder a glía y que las neuronas encontradas eran todas postmitóticas. El profesor de Yale entonces lograba resaltar importancia a los trabajos de Kaplan y tal como lo expone Charles G. Gross<sup>69</sup> una de las razones del escaso impacto de los trabajos de Kaplan, se debería, al menos en parte, a un estudio presentado en la reunión anual de neurobiología en el año 1984 y publicado al año siguiente por el profesor Pasko Rakic<sup>70</sup>.

Rakic llevó a cabo un trabajo en el cual inyectó timidina tritiada (<sup>3</sup>H]-Thymidine) en doce monos (*macacus Rhesus*) de edades de entre 6 meses de vida post natal hasta los 17 años (adulto) en los cuales examinó “Todas las principales estructuras y subdivisiones del cerebro, incluido el neocórtex visual, motor y de asociación, el hipocampo y el bulbo olfatorio”. En este influyente trabajo, el profesor de Yale encontró que no existía, “ni una sola célula fuertemente marcada con las características morfológicas de una neurona en el cerebro de ningún animal adulto” y concluyó que: “Todas las neuronas del cerebro del mono rhesus se generan durante la vida prenatal y postnatal temprana”<sup>71</sup>. Así, los trabajos de Rakic se convertían en una tremenda influencia en el campo del desarrollo cortical y un freno a la carrera por dilucidar si existe o no neurogénesis en cerebros adultos. De hecho, tres años después, Rakic vuelve a publicar un nuevo trabajo, esta vez usando una técnica que combina [3H]-Thymidine autoradiográfica y microscopía electrónica, con las cuales, otra vez no encuentra nuevas neuronas en el animal adulto<sup>72</sup>. Junto a esto, los autores cuestionaron los reportes de neurogénesis en ratas, sugiriendo que estas nunca detienen su crecimiento y así, nunca se convierten en adultas. De hecho, y en línea contraria al argumento de Rakic y sus colaboradores, es conocido que existen cepas de ratas que no paran de crecer y sí presentan neurogénesis adulta, pero esto no era conocido en ese tiempo<sup>73</sup>. Para Rakic y Eckenhoff, la supuesta pérdida de neurogénesis adulta en primates tiene sentido, dado que “una población estable de neuronas puede ser una necesidad biológica en un organismo cuya supervivencia depende del comportamiento aprendido adquirido durante un largo período de tiempo” (*a stable population of neurons may be a biological necessity in an organism whose survival relies on learned behavior acquired over a long period of time(sic)*). Adicionalmente, Rakic sugirió que el comportamiento social y cognitivo de primates podría requerir de la ausencia de neurogénesis adulta. Claramente, el profesor de

69 Gross C. C. (2009). “A Hole in The Head”. MIT Press. págs. 230-232.

70 Detalles de su labor científica en <https://medicine.yale.edu/lab/rakic/>

71 Rakic P. (1985). “Limits of neurogenesis in primates”. *Science*. Mar 1;227(4690):1054-6.

Rakic P. (1985). “DNA synthesis and cell division in the adult primate brain”. *Ann N Y Acad Sci.*; 457:193-211.

72 Eckenhoff MF, Rakic P. (1988). “Nature and fate of proliferative cells in the hippocampal dentate gyrus during the life span of the rhesus monkey”. *J Neurosci*. Aug; 8(8):2729-47.

73 Boos, B., D., et. al. (1985). “On the number of neurons in the dentate gyrus of the rat”. *Brain Res.*, 338: 144-150.

Rakic se convertía, a mi juicio y de forma meritoria, en un tremendo opositor a la idea que eventualmente derribaría el dogma central de la neurobiología. En palabras del profesor Fernando Nottebohm un eminente neurocientífico: “[Francamente], por mucho que odie decir esto, creo que Pasko Rakic por sí solo contuvo el campo de la neurogénesis por al menos una década”<sup>74</sup>.

Quizás en este punto del relato, sea útil y hasta necesario, apuntar un matiz a la hipótesis de Pasko Rakic. No es fácil encontrar argumentos sólidos que pudieran por lo menos hacer repensar lo sostenido hasta aquí y de manera tan taxativa por el neurobiólogo de Yale. Sin embargo, ciertos científicos han cuestionado duramente la idea formulada por Rakic, y ha sido vista por algunos como un tanto descuidada a la hora de examinar desde la perspectiva cognitiva conductual sus resultados. En esta línea, quien ha aportado un argumento gravitante, en contra de la postura de Pasko Rakic ha sido Charles Goldon Gross profesor en la Universidad de Princeton, (fallecido en abril del año 2019), en su libro *A Hole in The Head*. En este texto, quien fuera considerado “el padre de la neurociencia cognitiva”<sup>75</sup> ofrece un argumento poderoso para matizar y en alguna medida, frenar el ímpetu otorgado por las evidencias de Rakic. Lo esgrimido por el profesor emérito de la Universidad de Princeton se presenta como un texto auto-explicativo. Gross sostiene:

Los humanos a menudo muestran una necesidad básica de diferenciarse de otros animales y de sus primates de otras órdenes por razones cognitivas. Aunque los neurocientíficos a menudo han tratado de hacer estas distinciones en términos de estructura o función cerebral, la sugerencia de Rakic puede ser la única vez que las diferencias sociales y cognitivas entre primates y no primates eran atribuidas a la presencia o ausencia de neurogénesis adulta y, en general, a la estabilidad estructural del cerebro<sup>76</sup>.

En virtud del argumento antes citado, Charles Gross no tendría reparos en calificar el planteamiento en torno a neurogénesis adulta (la no existencia para ser más precisos), desarrollado en modelos primates por Rakic, como una idea de análisis reducido. Desde la perspectiva de Gross, hay aspectos como la estructura y la función que contribuyen a la cognición, de forma más relevante para entender la tendencia natural de primates a diferenciarse de sus pares, algo que está lejos de ser atribuido según Gross a presencia o ausencia de un proceso celular como la neurogénesis adulta.

74 The New Yorker, July 23, 2001. P. 42 <https://www.newyorker.com/magazine/2001/07/23/rethinking-the-brain>.

75 Consulte en: <https://www.princeton.edu/news/2019/04/19/charles-gordon-gross-father-cognitive-neuroscience-dies-83>

76 Gross C. C. (2009). “A Hole in The Head”. MIT Press, pág. 233.

## Avances colaborativos

*No hay problema que no podamos resolver juntos, y muy pocos que podamos resolver por nosotros mismos.*

Lyndon Johnson

Tal y como ha sido planteado en otras secciones de este texto, los avances científicos son por definición una labor colaborativa. Esta característica social y comunitaria de las ciencias, tantas veces cuestionada y a ratos poco entendida, puede ser explicada en parte, tomando como paradigma de estudio, el avance actual en torno a la generación de *novo* de neuronas en cerebros de mamíferos adultos. En este ejemplo, tres desarrollos toman parte, los que a su vez han permitido la reivindicación de los trabajos pioneros de Joseph Altman y, que han generado una relativa buena aceptación (no sin inconvenientes), acerca de la existencia de nuevas neuronas que se integran a circuitos cerebrales de mamíferos adultos, como acerca de la relevancia de este fenómeno. El primero de estos tres aspectos, fue la demostración de neurogénesis en aves adultas<sup>77</sup>. El segundo fue la introducción de nuevos métodos de marcaje de nuevas neuronas, lo que permitió distinguirlas de células gliales<sup>78</sup> (un aspecto muy cuestionado por Pasko Rakic (ver más adelante). Tercero y último, las demostraciones acerca de que la neurogénesis podría ser regulada al alza o a la baja (*up or down regulation*) por importantes variables psicológicas tales como estrés, o por complejidad medioambiental y aprendizaje, surgiendo la posibilidad con ello, de que la neurogénesis hipocampal adulta puede ser importante para la cognición en animales superiores.

De estos tres pivotaes avances científicos que clarifican el cuestionado camino en la historia de la neurogénesis y la lucha por instaurar este proceso celular como un evento de significancia biológica, la demostración de neurogénesis en aves adultas aportó la evidencia que finalmente gatilla el masivo interés por incorporar técnicas y metodología antes no usadas en el estudio de neurogénesis hipocampal. El siguiente apartado contribuye a relatar en palabras de su propio autor, las vicisitudes de tal gravitante y fundamental aporte.

77 Álvarez-Buylla, A., Ling, C. Y. & Nottebohm, F. (1992). "High vocal center growth and its relation to neurogenesis, neuronal replacement and song acquisition in juvenile canaries". *Journal of neurobiology*, 23(4), 396-406.

78 Nowakowski, R. S., Lewin, S. B. & Miller, M. W. (1989). "Bromodeoxyuridine immunohistochemical determination of the lengths of the cell cycle and the DNA-synthetic phase for an anatomically defined population". *Journal of neurocytology*, 18(3), 311-318.

## Una carta inesperada

*Un gran hombre demuestra su grandeza por la forma en que trata a los pequeños.*

Thomas Carlyle

El año 2014, y a raíz de las constantes discusiones éticas sostenidas con el Comité Institucional de Seguridad de la Facultad de Ciencias Biológicas, en el marco de un proyecto de inducción de depresión en múridos, el Dr. Nivaldo Inestrosa me sugiere escribir sobre neurogénesis adulta desde la perspectiva molecular, particularmente en lo referente a vía *Wnt* y su participación en este proceso. Junto al él ya habíamos debatido desde el año anterior muchos aspectos en torno a los fenómenos causales de la conducta tipo-depresiva en múridos. Durante la formulación del proyecto de investigación<sup>79</sup>, (como parte de mi estadía en su laboratorio), escribí acerca de la inducción del fenotipo tipo-depresivo en múridos, usando para tal propósito el protocolo CUMS<sup>80</sup>. Nos habíamos abocado a discutir largamente acerca de las hipótesis de trabajo que guiarían nuestra investigación, así como las preguntas que deberíamos responder. Para mí resultó claro que el asunto no estaba zanjado, pero el Dr. Inestrosa de forma muy vehemente, demandaba que yo tomara una decisión al respecto, en virtud de las múltiples opciones y líneas explicativas para el fenotipo depresivo. En otras palabras, la literatura no lograba convencernos acerca de las posibles causas de la depresión y debía escribir un artículo que fundamentara mi hipótesis (decisión), sobre algunas consideraciones empíricas, pero también sobre aquellas de orden especulativo, esto último, algo no muy bien visto por mi PI.

En el laboratorio nosotros habíamos conversado varias veces acerca de la impronta en la circuitería cerebral que impone el fenotipo anhedónico<sup>81</sup> derivado este último, de la inducción de conducta tipo depresiva en múridos. Adicionalmente me resultaba tentador sostener que ese estado anhedónico del animal podría estar asociado parcialmente al menos, a una merma en el volumen del hipocampo y que este a su vez, se debe a un declive en la tasa de neurogénesis en esa estructura. Sin embargo, pronto me sería muy fácil caer en la cuenta de que esta línea argumental es un tanto simplista, pues especula de sobremanera, en torno al mismo proceso de neurogénesis y su eventual correlato en conducta en murinos.

79 “Estudio del Efecto de un Protocolo de Ejercicio Físico Controlado (EFC) en Ratones Depresivos Inducidos por Estrés Crónico” número asignado 170816005. Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

80 *Chronic Unpredictable Midle Stress*, protocolo de inducción de fenotipo tipo depresivo para murinos.

81 *Anhedónico* proviene de anhedonia o la incapacidad de sentir placer frente a estímulos previamente reportados como gratos o placenteros.

Para resolver en parte esta cuestión, al menos desde una perspectiva teórica (en virtud de los continuos rechazos éticos al modelo CUMS), y a sugerencia del mismo Dr. Inestrosa, comencé a escribir una revisión acerca de las bases moleculares de la depresión<sup>82</sup>. Lo anterior implicaba, obviamente, estudiar la teoría de neurogénesis del hipocampo en adultos. Paralelamente y en discusiones con compañeros de laboratorio, se hacía cada vez más evidente para mí, que no sólo la historia de la neurogénesis estaba plagada de recovecos, sino que el mismo proceso en términos técnicos no era materia que gozara de un consenso muy evidente de parte de la comunidad científica (¡y menos entre mis compañeros de laboratorio!). Al cabo de un tiempo, y posterior a entregar el proyecto a la comisión de ética animal, me reuní nuevamente con mi PI y consensuamos las líneas generales tanto de este ensayo, como de la revisión en torno a neurogénesis y depresión.

Tras una breve revisión de la literatura acerca de neurogénesis, esa lectura me llevó rápidamente al nombre de Fernando Nottebohm<sup>83</sup> a quien sin dudarlo le escribí y terminamos con un intercambio epistolar y telefónico por un periodo de casi 2 años. Comunicada esta noticia a mi PI, este motivó mi interés por realizar una reunión-homenaje en torno a la figura del Dr. Nottebohm, donde obviamente discutiríamos con él de forma detallada y en primera línea, aspectos claves de neurogénesis en el High Vocal Center (centro vocal superior o HVC por sus siglas en inglés) de canarios. Después de muchas diligencias, finalmente el profesor Nottebohm declinó asistir a Chile por motivos de salud.

Lo que a continuación se transcribe es parte de aquellas conversaciones<sup>84</sup> sostenidas entre el Dr. Nottebohm y yo, entre los años 2016-2018<sup>85</sup>. En esta entrevista, mis preguntas están centradas, por un lado, en *determinar la fuerza argumental de la tesis de Pasko Rakic* en relación con su sabia reticencia en aceptar resultados que muestran neurogénesis en animales adultos (mamíferos esencialmente) y por otro, *conocer su visión del estado actual acerca de la generación de nuevas neuronas en cerebros adultos* y su *eventual relevancia en conducta en humanos*, tal y cual es mi interés de discusión con este ensayo. Respecto de mi primer objetivo, lo detallado de sus respuestas entrega una visión mucho más cercana al juicio de Rakic. Respecto del segundo, y tal cómo es posible observar más adelante, el Dr. Nottebohm hace un exhaustivo análisis

82 Vera R., Oliva C., Inestrosa N. *Depression: A Broadview Review*. (2020). En preparación.

83 Para más detalles de su vida y obra, sugiero leer una entrevista concedida por Dr. Nottebohm para la *Society for Neuroscience* de EE.UU. publicada el año 2008. *BK-SFN-NEUROSCIENCE-131211-08\_Nottebohm.indd*

84 Las preguntas están casi exclusivamente diseñadas a partir de la lectura de la entrevista que otorgara el Dr. Nottebohm para la *Society for Neuroscience* de EE.UU. Cuentan con autorización expresa de Dr. Nottebohm para su transcripción íntegra.

85 La presente comunicación data del 24 de mayo de 2017, vía correo electrónico.

de este proceso y termina su intervención mostrando claramente los límites de este proceso.

(A: autor; FN: Dr. Fernando Nottebohm)

**A:** Usted menciona el aporte del profesor Pasko Rakic como parte del comité evaluador de la tesis de Goldman. ¿Rakic fue taxativo en decirles que sus resultados no eran concluyentes por el marcador utilizado para identificar “nuevas neuronas”? Sobre este mismo punto, según el profesor Rakic, ¿ustedes no habrían podido demostrar nada distinto a lo de Altman?

**FN:** Pasko Rakic no aceptaba los resultados de Altman. Argüía que la evidencia podía ser explicada de otras formas. Por ejemplo, 1) que tal vez la timidina radioactiva, una vez absorbida por el núcleo, causaba daño en la DNA (“breakage”), de manera que tal vez fuera la causa del fenómeno que pretendía documentar; 2) que como el marcaje no era muy fuerte, tal vez solo documentara un proceso natural de DNA “repair” que no tenía nada que ver con la formación de células nuevas; 3) que tal vez el marcaje con timidina no proviniera del núcleo de neuronas, sino de rebanadas de glía íntimamente asociadas con las neuronas, y esta asociación íntima, de una célula pegada a la otra, es algo que ocurre; 4) además, que no había prueba irrefutable de que las células que Altman decía eran neuronas marcadas fueran neuronas. El solo tenía tinturas que mostraban citoplasma y núcleo así que, si una célula era o no una neurona, era un tema que se prestaba a conjetura. Lo que repetía Rakic era que cuando “one makes an extraordinary claim one has to provide extraordinary evidence”. Yo en eso estaba de acuerdo con él. El tema era demasiado importante para dejar cabos sueltos.

Yo le había sugerido a Steve Goldman el trabajo para su tesis, porque él había tenido experiencia antes de venir a mi laboratorio, en temas de desarrollo, con el uso de la timidina radioactiva, una técnica que yo aún no había usado porque no había habido necesidad. Cuando observé que algunos núcleos de canto cambiaban de tamaño en forma estacional, y que esos cambios eran muy marcados, se me ocurrió que debíamos ver si siempre se trataba de un mismo conjunto de células o si se trataba de poblaciones que, por reclutamiento y muerte, pasaban por altibajos. Los resultados del trabajo que hizo Steve con mi asistente, Sue Kasparian, me parecieron muy alentadores. Fue recién entonces que un día vino Steve Goldman y me dijo, “hay otra persona que trabajando con ratones adultos también dice haber visto neurogénesis en el cerebro”. Fui a esa literatura (lectura) y descubrí todo lo que había hecho Altman y, más importante aún, lo que no había hecho. Descubrí, también, que sus ideas no habían logrado gran aceptación, y que Rakic, en especial, era muy severo en sus críticas. Eso fue lo que me dio la idea de invitarlo a Rakic a que fuera “the outside reviewer” de la Tesis doctoral de Goldman. El, pensé, nos daría las críticas más salvajes y pensé que eso sería muy saludable. Si habíamos cometido crasos errores, mejor saberlo cuanto antes.

Rakic vino y se pasó un día en el laboratorio, sentado al microscopio y mirando nuestros slides. Nuestro material era precioso. Provenía del núcleo que llamábamos HVC, “High Vocal Center” del telencéfalo. Las células tenían marcaje abundante, muchas de ellas tenían núcleos grandes y gordos, típicos de neuronas, con uno o dos nucleolos. Además, habíamos tomado ciertos recaudos para ayudarnos a interpretar el marcaje. El principal recaudo fue dar una o dos inyecciones de timidina y matar al animal a corto plazo (un día o dos) o dejar que sobreviviera varias semanas, algo que Altman no había hecho. A corto plazo no había marcaje neuronal, lo cual parecía descartar que el marcaje ocurriera en neuronas preexistentes, como artefacto del daño generado por la timidina radioactiva. También excluía la posibilidad de que neuronas se estuvieran dividiendo “in situ”. Lo que si vimos era muchas pequeñas células marcadas en la pared del ventrículo lateral que cubría al High Vocal Center (HVC), sugiriendo que las células marcadas que aparecían a plazos más largos y que creíamos eran neuronas provenían de allí.

Por otro lado, si veíamos a corto plazo glías y células endoteliales marcadas en el HVC, lo cual era muy útil pues mostraba que la incubación para autoradiografía había sido suficiente. Cuando Rakic vio todo esto su opinión fue que, si bien quería aún tener sus reservas, le parecía que el fenómeno de neurogénesis en nuestros canarios era real, y que, por los recaudos que habíamos tomado, ello ponía nuestros resultados en una categoría diferente de los de Altman. Es importante notar aquí que nosotros no utilizamos en todo lo que he descrito hasta ahora, métodos histológicos que no hubieran estado al alcance de Altman. La diferencia es que habíamos sido más prolijos y que nos habíamos adelantado a todas las críticas que sabíamos vendrían. Además, Goldman hizo un experimento más, en el cual cortes histológicos de HVC habían sido “embedded” (incrustados) en un plástico duro que permitía cortar láminas muy finitas. Cuando en esos cortes se veían núcleos grandes y gordos cortados en el plano ecuatorial y con marcaje, era muy difícil argüir que ese marcaje venía de una célula aledaña.

Pero quedaba sin resolver el tópico central de cómo saber, a ciencia cierta, que las células nuevas eran neuronas y que trabajaban como neuronas y que estaban conectadas a circuitos existentes. En el capítulo que yo le mandé<sup>86</sup>, resumiendo los trabajos de tantos años, habrá notado que no hice mención del trabajo de Altman. Este trabajo de Altman, que ocurrió en la década del 60 al 70, sí fue mencionado en las publicaciones originales, de manera que en ellas no pretendíamos haber sido los primeros que descubrieron neurogénesis en el cerebro adulto, pero sí los primeros que demostraron, “beyond reasonable doubt”, que ese fenómeno sí ocurría y que las observaciones no se prestaban a otra interpretación. En el capítulo decidí no mencionar a Altman porque no

---

86 El Dr. F. Nottebohm se refiere a su entrevista concedida para la Society for Neuroscience de EE.UU. publicada el año 2008.

quise entrar en la crítica de su trabajo y porque ello no era necesario y de todas maneras no había afectado el curso de mi trabajo, que llevó a la demostración de “adult neurogenesis” partiendo de evidencia y estrategias muy diferentes a las de Altman. No quita ello que Altman no fuera un individuo de gran coraje ya que cuando publicó sus resultados, encontró una cerrada oposición y escepticismo y los publicó de todas maneras. Tan grande era la oposición entonces que, pese a que hizo su trabajo en MIT, esa institución no lo considero de suficiente valor para darle tenure.

**A:** Bajo el título *A Heroic Experiment* usted cuenta que después de un laborioso experimento de 12 meses Paton logra mostrar nuevas neuronas usando *horseradish peroxidase*. Menciona que estos resultados se publicaron el año 1984 en *Science*. Visto en retrospectiva, ¿diría usted que este fue el trabajo que finalmente entrega la evidencia más clara y categórica de que en los cerebros de mamíferos de sangre caliente se da el fenómeno de neurogénesis adulta?

**FN:** Sí, esta fue la prueba irrefutable, y por tres razones: 1) La horseradish peroxidase permitía ver a toda la neurona, incluyendo soma, núcleo, axón y árbol dendrítico. Era como una imagen con la tinte de Golgi. Desenmascaraba la célula en todo su esplendor, viéndose incluso los “dendritic spines”. Era, irrefutablemente, la anatomía de una neurona; 2) Por haber usado un “hollow glass electrode” para inyectar cada célula y a su vez recibir su señal eléctrica, se mostraba que esa célula se comportaba como una neurona, incluso respondiendo en algunos casos a sonidos desde un parlante, es decir “it was a working neuron, connected to pre-existing circuits”. Esa era la prueba de fuego. Sin ella, todo lo demás era especulación. Ese experimento aunaba en una serie de imágenes obtenidas por un mismo “electrode” anatomía, fisiología, y comportamiento. Ese fue, sin duda, el experimento más difícil y riesgoso y que requirió el máximo de paciencia de toda mi carrera, y los resultados, a mi ver, fueron preciosos. Fue un experimento que me dio una muy especial satisfacción pues mostraba la importancia de poder aunar en un mismo laboratorio experiencia con el comportamiento, anatomía, fisiologías y biología celular de un fenómeno, de manera que cada enfoque le agregaba interés y valor a los otros.

Luego, con el pasar del tiempo, pudimos mostrar donde nacían las neuronas, su morfología migratoria y manera de migrar, de manera que no era solo decir, sí, se producen neuronas en el adulto, pero dónde nacen, cómo migran, qué tipo de célula son, qué hacen, cuánto tiempo viven, algo a lo que yo me referí como “the natural history of the phenomenon”. Luego traté de agregar también el enfoque molecular, pero ese es otro tema. Sin embargo, el experimento que llevó a cabo John Paton, también preparó el terreno para eso. Yo creo que esa publicación de 1984 fue la que fijó por fin la aceptación de adult neurogenesis (neurogénesis adulta) como un fenómeno que había pasado de conjetura a hecho y creo que fue uno de los experimentos más lindos en lo que fue una campaña de cuarenta años de trabajo.

**A:** Actualmente leo un libro de Charles G. Gross *A Hole in the Head* publicado por The MIT press y en relación a neurogénesis, el autor dedica un espacio considerable del capítulo 10 a los desafíos e inconvenientes que siguieron a los trabajos publicado por J. Altman, y que finalmente terminan por ser ignorados por la comunidad científica. Me gustaría que usted pudiera enviar las que a su juicio, son las más importantes razones de que a pesar de que Altman publicó sus resultados en buenas revistas, ¿por qué cree, que no fue hasta que usted demuestra en canarios la neurogénesis adulta, que este tema comienza a tener un nivel de aceptación algo más relevante que en los años anteriores?

**FN:** Yo le he dado la respuesta más arriba. Altman había dejado sus flancos descubiertos a todo tipo de críticas, y al fin se cansó y se fue del tema, sin haberlo resuelto en forma satisfactoria. Fue un trabajo incompleto. Además, no supo capturar la imaginación con todas las posibilidades que el tema ofrecía. Es difícil que la gente se entusiasme sobre algo cuya existencia no considera demostrada. Como me lo dijo a mi Eric Kandel, los experimentos que hicimos con canarios en mi laboratorio resultaron “in a sea change”<sup>87</sup> en la manera de pensar. Donde antes había regido el dogma de “no neurogenesis” en el adulto, que databa de la época de Ramón y Cajal, ahora era claro que ello podía ocurrir. Hasta entonces, y con Rakic a la cabeza, se había argüido que 1) no ocurría, 2) no podía ocurrir, 3) no debía ocurrir. Pero en canarios, y “beyond any reasonable doubt”, ocurría. Y ello, aparte de lo que pudiera ocurrir en ratones o humanos, daba mucho para pensar.

**A:** ¿Cree usted que actualmente en este campo, pudiesen estar en tela de juicio los marcadores actuales para el estudio de neurogénesis (BrdU y otros como NeuN, Tuj1, etc.)?, en otras palabras, cree usted que estamos entrampados en el método?

**FN:** Siempre es bueno usar varios métodos. Una vez hubo un individuo en mi laboratorio que se puso a usar niveles muy altos de BrdU. De repente había células marcadas en la espina dorsal. Tratamos de repetir esos resultados con timidina radioactiva y el fenómeno desapareció. Yo creo que en temas de histología hay que andar con pies de plomo, no en la parte experimental, sino en la interpretación. Artefactos ocurren. Es la responsabilidad del investigador repetir, repetir y repetir, y sobre todo cuando los “claims” son extraordinarios. Y mejor que repetir, tratar de ver el fenómeno desde muchos ángulos. Nosotros debemos siempre ser nuestros más tenaces dudadores.

**A:** Según su opinión, los resultados presentados por E.Gould, F.Gage, H.van Praag y recientemente por Álvarez-Buylla son definitivos para aceptar el fenómeno de neurogénesis adulta tanto en murinos como en humanos?

---

87 N. del A: *in a sea change*, es una expresión idiomática en inglés, la cual denota un cambio muy sustancial en perspectiva, especialmente en aquella que afecta a un importante grupo de la sociedad en relación con un tema particular.

**FN:** Para mí los standards de trabajo más altos son los de Arturo Álvarez-Buylla y como él ha trabajado con ratones y con humanos, sugiero que le pida su opinión. De toda la gente que trabaja en eso en mamíferos, él es el que más sabe y mejor entiende el tema. Como yo no he trabajado con mamíferos, prefiero no dar mi opinión. De acuerdo a lo que ha observado Arturo Álvarez-Buylla, usando material del hospital en UCSF, la neurogénesis en el hipocampo de humanos prácticamente desaparece luego de los primeros años de vida. Ello lo lleva a concluir lo mismo que había predicado Pasko Rakic desde el principio, que este fenómeno en humanos adultos es prácticamente inexistente. Aun en ratones, Arturo cree que se ha exagerado. Lo cual nos deja con los maravillosos pájaros: ¿Por qué es que en ellos el fenómeno continúa por tanto más tiempo? ¿Qué fin sirve? En vez de restarle interés, para mí el misterio es aún más irresistible.

**A:** Después de sus trabajos en canarios y estudiando los trabajos actuales, ¿usted piensa que la neurogénesis adulta es un vestigio evolutivo sin relevancia gravitante en la conducta del animal adulto o por el contrario es un fenómeno clave en los procesos como memoria/aprendizaje y/o en reparación de circuitos cerebrales?

**FN:** Se me ocurre que en mamíferos el rol de la neurogénesis post-natal tal vez sirva los fines que sugiriera Altman. Ocurre en sistemas de desarrollo tardío (cerebelo, hipocampo, bulbo olfatorio), que tal vez se beneficien con la incorporación de células nuevas durante el periodo de aprendizaje infantil. Tal vez en el bulbo olfatorio se den circunstancias y necesidades especiales. Yo le preguntaría a Arturo Álvarez-Buylla.

### **El avance hacia la neurogénesis adulta en cerebros de mamíferos**

*Existen dos tipos de personas en este mundo; aquellos que creen en dogmas y no lo saben y aquellos que creen en dogmas y lo saben.*

C.K. Shertenton

El aporte del profesor Nottebohm en esta discusión resulta ser un avance sustancial en el entendimiento de la generación de nuevas neuronas en el cerebro adulto y, sin duda, aporta evidencias claras y que están “más allá de toda duda razonable”. Sin embargo, los cuestionamientos a este fenómeno continúan y están lejos de cesar. Estamos en los años 80, y el avance de las técnicas harán posible en la siguiente década un salto notable para intentar contestar si el dogma de la neurobiología sigue en pie o no. A este respecto y si bien es cierto, Altman y otros iniciaron el estudio en roedores (mamíferos), no es menos cierto que el fenómeno de neurogénesis era un aspecto altamente debatible, entre otras razones, por lo mencionado anteriormente por el profesor Nottebohm: “Altman

había dejado sus flancos descubiertos a todo tipo de críticas, y al fin se cansó y se fue del tema, sin haberlo resuelto en forma satisfactoria”. Esto sin duda, dejaba la neurogénesis en mamíferos como un tema no resuelto y altamente cuestionable.

Por ello, los experimentos que logran probar neurogénesis en el High Vocal Center de canarios adultos realizados en los años 80 por el profesor Nottebohm y Arturo Álvarez-Buylla, en ese entonces alumno de doctorado en la Universidad de Rockefeller, son en retrospectiva hitos relevantes en el campo de la neurobiología. Esto como era de esperar, no sólo logró posicionar al profesor Nottebohm y su grupo como un referente mundial en este tema, además entregó valiosa evidencia acerca de la ocurrencia del proceso. Se sentaban así las bases para comenzar a definir e investigar neurogénesis más allá de un caso particular (aves) y, por tanto, la comunidad científica se abre de forma evidente, a pensar en el avance de aproximaciones experimentales que dieran luces acerca de la ocurrencia de este mismo fenómeno en otras especies.

Posteriormente, con la neurogénesis ya bien documentada en roedores, la neurocientífica de la Universidad de Princeton en estados Unidos Elizabeth Gould Princeton y sus colegas confirmaron la presencia de células positivas para el marcador de células en proliferación [o bromodesoxiuridina (BrdU)], en el giro dentado de monos adultos, correspondiendo aproximadamente un 80% de esas células a neuronas granulares y que expresaron marcadores tres semanas después de la incorporación de este marcador de proliferación. Además, verificaron por primera vez que el número de células que proliferan es significativamente menor en monos estresados, en comparación con los controles no estresados, lo que sugiere que la producción continua de neuronas en el giro dentado de primates adultos se ve afectado por experiencias estresantes<sup>88</sup>. Los experimentos de los mismos autores señalan que un receptor clave en plasticidad sináptica como es el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), participa en la regulación de la producción de neuronas granulares<sup>89</sup>. Lo anterior fue comprobado después de bloquear estos receptores NMDA que funcionan con glutamato, condición que produjo un aumento de células marcadas con BrdU, tanto en ratas<sup>90</sup> como en el giro dentado de la musaraña arborícola<sup>91</sup>, lo que resulta ser muy sugerente para sostener que la neurogénesis pueda ser regulada por experiencias estresantes y con la activación del receptor NMDA.

88 Gould E, et. al. (1998). “Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress”. *Proc Nat Acad Sci USA* 95: 3168-3171.

89 Cameron HA, et. al. (1995). “Regulation of adult neurogenesis by excitatory input and NMDA receptor activation in the dentate gyrus”. *J Neurosci.* Jun;15(6):4687-92.

90 Op. Cit. 98 (1995).

91 Gould E., et. al. (1997). “Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation”. *J Neurosci.* Apr 1;17(7):2492-8.

Otro elegante trabajo<sup>92</sup> del grupo de Elizabeth Gould y sus colegas, se centró en la pérdida permanente de neuronas en presencia de enfermedades neurodegenerativas o durante el envejecimiento. Pudieron mostrar que, en cerebros de primates adultos del Viejo Mundo, la producción de nuevas neuronas del hipocampo todavía estaba observado, a pesar de que parecía ser menos robusta en los monos de mayor edad. Esta evidencia indica según los autores que el cerebro adulto de los primates de más edad, continúa produciendo neuronas a nivel del hipocampo, convirtiéndose en un modelo útil para estudiar neurogénesis adulta. Con el tiempo, varios otros experimentos en modelos animales permitieron sustentar la evidencia de neurogénesis remanente en cerebros de mamíferos adultos. En el año 2002, por ejemplo, desde la Florida Atlantic University la neurobióloga Henriette van Praag y sus colegas demostraron que las células recién generadas podrían madurar hacia neuronas funcionales en el cerebro de los mamíferos adultos<sup>93</sup>.

Lo anterior deja la puerta abierta para preguntar ¿sería posible observar este fenómeno también en humanos? En este sentido, la primera propuesta de neurogénesis adulta ocurrió en 1998, cuando el sueco Peter S. Eriksson y sus colegas (entre ellos Fred ‘Rusty’ Gage) demostraron la generación de nuevas neuronas a partir de células progenitoras en división en adultos, observando progenitores en proliferación positivos para la marca con BrdU. Los autores reportaron evidencia afirmativa de neurogénesis en el hipocampo después de examinar el tejido post-mortem de pacientes con cáncer (de base de lengua), quienes fueron inyectados con BrdU con fines terapéuticos. Además, sus resultados entregaron evidencia de neurogénesis en el hipocampo humano a lo largo vida<sup>94</sup>.

Doce años más tarde, el investigador de la Universidad de Freiburg Rolf Knoth y sus colegas reportaron evidencia de neurogénesis en individuos de 0 a 100 años de edad, luego de observar un patrón de expresión de marcadores clave para varias etapas de la neurogénesis en el cerebro humano, que muestran grandes similitudes con los roedores<sup>95</sup>.

A pesar de la enorme expansión en el conocimiento sobre la neurogénesis adulta utilizando modelos experimentales, aún existe la necesidad de entender mejor este concepto en humanos, así como comprender cómo las alteraciones en la neurogénesis adulta podrían explicar algunos de los trastornos neurológicos o psiquiátricos. En este sentido, en 2015 el grupo Jonas Frisen reportó un

92 Gould E., et al. (1999). “Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates”. *Proc Natl Acad Sci USA*. Apr 27;96(9):5263-7.

93 Van Praag H., and colls. (2002). “Functional neurogenesis in the adult hippocampus”. *Nature*. Feb 28;415(6875):1030-4.

94 Eriksson PS. et al. (1998). “Neurogenesis in the adult human hippocampus”. *Nat Med*. Nov;4(11):1313-7.

95 Knoth R, et al. (2010). “Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years”. *PLoS One*. Jan 29;5(1):e8809.

método para calcular la formación de células recién nacidas y así estimaron que el cerebro adulto tiene la capacidad de generar alrededor de 700 neuronas recién nacidas por día. Este estudio es de suma importancia ya que proporciona estimaciones cuantitativas sobre la presencia de neurogénesis adulta en humanos<sup>96</sup>. Recientemente, apareció un estudio que resultó ser altamente controvertido para el campo de la neurogénesis en humanos. Este grupo de investigadores desbarató el concepto preestablecido relacionado con la capacidad del cerebro humano adulto para generar nuevas neuronas de forma continua a lo largo de la vida en el hipocampo, una región fundamental para el aprendizaje y la memoria. Posteriormente, otro grupo refutó estos resultados. Los detalles de esta diferencia en métodos y resultados se entregan más adelante en el apartado “Resultados disimiles”.

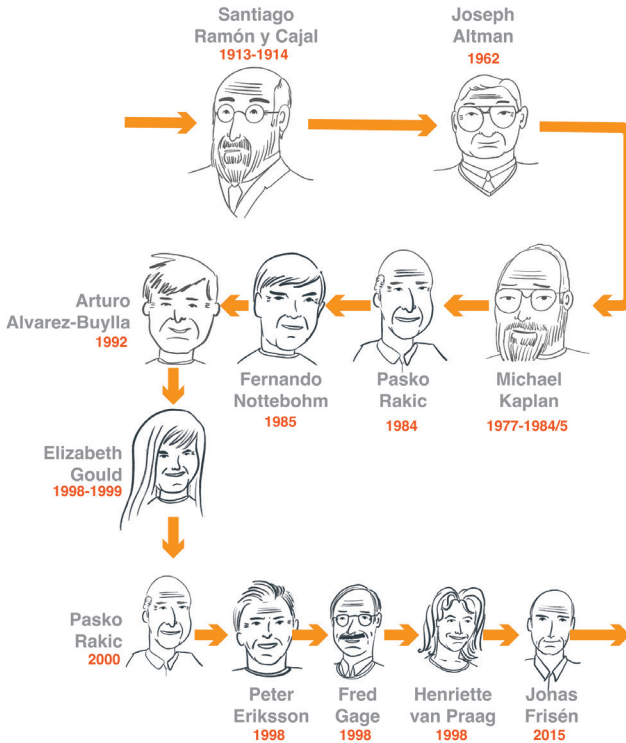


Figura 3: Línea cronológica en el estudio de la neurogénesis en cerebro adulto. Se ha requerido de importantes avances colaborativos no siempre exentos de duras críticas, para poseer el nivel actual de entendimiento acerca del concepto de neurogénesis y sus implicancias. Se muestran los años y los científicos más relevantes en el curso cronológico de este estudio.

96 Bergmann O, et. al. (2015). “Adult Neurogenesis in Humans.” Cold Spring Harb Perspect Biol. Jul 1;7(7):a018994.

## ¿Cuáles fueron los argumentos más relevantes contra la neurogénesis adulta?

*Las críticas no serán agradables, pero son necesarias.*  
Winston Churchill

La parte técnica del argumento, de quienes escépticamente cuestionaron el cómo podrían generarse nuevas neuronas a partir de células troncales neurales<sup>97</sup>, constituye a mi entender, el eje central de este debate. Las dudas surgen acerca de los mecanismos celulares/ moleculares y de regulación metabólica, implicados en la generación neuronal *de novo* y, adicionalmente, en torno a la integración de esas nuevas neuronas en la red cerebral madura existente<sup>98</sup>. En lo relativo a lo más conceptual, la interrogante más espinuda consiste en considerar que, de ser posible la generación de nuevas neuronas en el cerebro maduro, entonces los recuerdos e incluso el concepto de *sí mismo (self)* serían inestables<sup>99</sup>.

Tal como se ha mencionado anteriormente en este texto, las preocupaciones fueron contrarrestadas por el descubrimiento acerca de que los cerebros de roedores adultos contenían NSCs y células progenitoras en las regiones donde se había detectado la neurogénesis postnatal, utilizando métodos de mapeo de destino celular, como el marcado de bromodeoxiuridina (BrdU) de las células en división, además de marcadores genéticos<sup>100</sup>. Adicionalmente, se demostró que la neurogénesis adulta ocurre en áreas limitadas del cerebro, y la cantidad de nuevas neuronas que se generaban era claramente pequeña. En la década de 1990, se investigó la neurogénesis adulta en más especies, incluidos primates no humanos y humanos<sup>101</sup>. Así, y a pesar de los avances técnicos y conceptuales alcanzados en torno a neurogénesis adulta, esas críticas estaban logrando un efecto poco deseado: apartar el debate de lo esencial acerca del proceso biológico de neurogénesis adulta. Por ello, gran parte de la discusión en cierto momento se volcó hacia una discusión acerca de los aspectos metodológicos más finos (tipos de anticuerpos usados, tiempo de inyección del marcador, zonas cerebrales elegidas, edad de los animales, modelo animal de estudio, entre otros).

Sin embargo, lo que seguía sin respuesta eran aspectos aún más sustanciales y que le conferían a todo este esfuerzo investigativo una particular e interesante

97 NSCs: células troncales neurales, por sus siglas en inglés.

98 Gage F. H. (2019). "Adult neurogenesis in mammals". *Science* (New York, N.Y.), 364(6443), 827-828.

99 El País. Octubre de 2002. En [https://elpais.com/diario/2002/10/30/futuro/1035932401\\_850215.html](https://elpais.com/diario/2002/10/30/futuro/1035932401_850215.html)

100 Op. cit. 85. (2009). pág. 234.

101 Op. cit. 79. (1985).

impronta. Existía una presunta falta de señales celulares y de estructuras de desarrollo presentes en el cerebro maduro que juntas, lograran apoyar la ocurrencia de neurogénesis tal como se estaba postulando. Además, y como era de esperar, en algunos sectores crecía el interés por resolver la cuestión de si la neurogénesis adulta servía a un fin dentro del comportamiento animal. Tal como lo destacara C. G. Gross, un giro relevante en la historia de la neurogénesis adulta, surgió a la luz de las investigaciones aportadas por H. Van Praag<sup>102</sup>, al considerar que las experiencias ambientales como el aprendizaje, la estimulación ambiental enriquecida, el estrés y particularmente el ejercicio podrían tener efectos marcados en varios aspectos de la neurogénesis adulta, incluida la proliferación, maduración, migración, diferenciación, supervivencia e integración<sup>103</sup>. Es sugerente, además, que muchas de estas experiencias ambientales parecen tener consecuencias para el comportamiento de los animales, y se correlacionan directamente con la tasa y la relevancia de la neurogénesis adulta.

En medio de esta floreciente área de investigación, se continuaron expresando preocupaciones técnicas con respecto a las limitaciones de los métodos de detección. En particular, las preguntas fueron planteadas por evidencia de neurogénesis mostrada en la neocorteza de los monos *cynomolgus*<sup>104</sup>. Posteriormente, se reveló que esta afirmación era poco probable después del desarrollo de un método de datación por radiocarbono desarrollado específicamente para neuronas en los cerebros *post mortem* de humanos expuestos a radiación ionizante durante las pruebas de bombas atómicas de la década de 1960<sup>105</sup>. Usando este método, no se detectó neurogénesis adulta en la neocorteza, el cerebelo y el bulbo olfatorio de los humanos. Sin embargo, esta metodología confirmó que ocurrió una tasa constante de neurogénesis en el hipocampo humano, incluso bien entrada la novena década de la vida. Estos resultados fueron respaldados por estudios realizados en cerebros humanos *post mortem* detectando, mediante técnicas de inmunotinción (las cuales usan anticuerpos para detectar marcadores en muestras de tejido), varios marcadores de proliferación y neurogénesis temprana en células del giro dentado, una subregión del hipocampo que se cree

102 Van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage F. H. (2005). "Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice". *J Neurosci*. Sep 21;25(38):8680-5.

Van Praag H, Kempermann G, Gage F. H. (2000). "Neural consequences of environmental Enrichment". *Nat Rev Neurosci*. Dec;1(3):191-8. Review.

103 Gross, C. G. (2000). "Neurogenesis in the adult brain: death of a dogma". *Nature Reviews Neuroscience*, 1(1), 67-73.

104 Gould, E. (1999). "Neurogenesis in the Neocortex of Adult Primates". *Science*, 286(5439), 548-552.

105 K. L. Spalding et. al. (2013). "Dynamics of Hippocampal Neurogenesis in Adult Humans". *Cell* 153, 1219.

contribuye a la formación de nuevos recuerdos y a la exploración de nuevos entornos, entre otras funciones<sup>106</sup>.

Se descubrió que las cantidades de neurogénesis observadas dependen de la edad o los estados patológicos del individuo, como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer (EA) y la depresión. Sin embargo, no se logró un consenso claro a partir de estos estudios *post mortem* debido a importantes consideraciones de orden técnico y experimentales tan disímiles como diferencias en el retraso *post mortem* antes de la fijación del tejido, lo heterogéneo en los antecedentes de experiencias de vida de los sujetos analizados y el uso de diferentes anticuerpos en la inmunotinción. Durante la década de 1990, los investigadores realizaron experimentos en los que esperaban demostrar roles causales y funcionales para la neurogénesis adulta en el hipocampo de roedores al aumentar la tasa de neurogénesis o bloquearla de una manera regulada y dependiente del tiempo<sup>107</sup>.

Aunque los resultados indicaban cada vez más que se requería neurogénesis adulta en roedores para algunas formas de aprendizaje y memoria, las interpretaciones de los resultados y el marco teórico (computacional) para comprender el papel de la neurogénesis adulta en la función del hipocampo continuaron siendo puntos de candente discusión. No obstante, estos estudios definieron una serie de potenciales y diversas funciones de las nuevas neuronas, incluida la mejora de la resistencia al estrés (resiliencia afectiva), la regulación de la capacidad de discriminar entre experiencias similares (separación de patrones), incorporación de tiempo en recuerdos episódicos y capacidad de permitir olvidar viejos recuerdos<sup>108</sup>. Aun cuando actualmente existe un mayor y mejor consenso sobre la existencia de un potencial papel funcional de la neurogénesis del hipocampo adulto en el cerebro de los mamíferos, se necesita de una investigación destinada a establecer un lenguaje común, el cual logre describir el papel funcional real de la neurogénesis del hipocampo adulto en el comportamiento del organismo.

## Resultados disímiles

*Teníamos que pensar de manera diferente para hacer lo que debía hacerse.*

Lailah Gifty Akita

Lo que sigue es un claro ejemplo de lo que regularmente ocurre en la actividad científica y, a juicio de muchos, es uno de los pilares centrales del método científico, que ha servido entre otras cosas, para que la ciencia goce del prestigio que hoy le conocemos.

<sup>106</sup> Op. cit. 105 (2000). Pág. 232.

<sup>107</sup> Op. cit. 105 (2000). Pág. 233.

<sup>108</sup> Op. cit. 85 (2009). Págs. 235-236.

Con tan solo treinta y un días de diferencia, aparecen publicados dos estudios que muestran resultados diametralmente opuestos en relación con la neurogénesis en el hipocampo adulto. En marzo del año 2018 un grupo de científicos liderados por Arturo Álvarez-Buylla<sup>109</sup> (UCLA) concluyó que “el reclutamiento de neuronas jóvenes para el hipocampo de los primates disminuye rápidamente durante los primeros años de vida, y que la neurogénesis del giro dentado no continúa, o es extremadamente rara en el humano adulto”<sup>110</sup>. En abril del mismo año, se publica otro estudio, esta vez liderado por Maura Boldrini<sup>111</sup> del departamento de Psiquiatría de la Universidad de Columbia en Estados Unidos. Los autores de este último trabajo realizaron autopsias de hipocampos humanos sanos de edades comprendidas entre los 14 y los 79 años de edad, todos quienes mostraron tasas conservadas de neurogénesis hipocampal según el reporte, haciendo posible que la neurogénesis pueda subyacer a las funciones cognitivas específicas a través de prácticamente toda la vida del sujeto.

Como es fácil advertir, el estudio de la Universidad de Columbia sostiene lo opuesto al trabajo del grupo de Álvarez-Buylla. Mientras el primero sostiene que en sujetos sanos la ocurrencia de neurogénesis se extiende bien avanzada la octava década de vida, el segundo concluía que la NHA es un proceso extremadamente raro en hipocampos adultos.

La tabla 1 resume ambas investigaciones para hacer comparables sus metodologías y conclusiones.

---

109 Sorrells, S. F., et. al. (2018). “Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults”. *Nature*, 555(7696), 377-381. (a)

110 “We conclude that recruitment of young neurons to the primate hippocampus declines rapidly during the first years of life, and that DG neurogenesis does not continue, or is extremely rare, in the adult human”. *Nature* 2018.

111 Boldrini, M. (2018). “Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging”. *Cell Stem Cell*, 22(4), 589-599.e5. (b)

Tabla 1. Cuadro comparativo para las investigaciones lideradas por Sorrells et al y Boldrini et al. Ambas publicadas con tan solo treinta y un días de diferencias el año 2018.

Autor/año	Pregunta	Especie Evaluada/ condición experimental	Población de estudio (n)	Que observa	Conclusión
Sorrells S. F. et al., 2018	¿Existe NHA?	Primate <i>Homo sapiens/ Post mortem</i>	- Análisis de estadios tempranos de desarrollo  - 22 adultos epilépticos  - 17 adultos sanos	En GD la NHA disminuye bruscamente en el primer año de vida. Poca NHA entre 7 y 13 años de edad. Adultos jóvenes escasa NHA	La NHA <b>no continúa</b> , o es extremadamente rara, en el humano adulto”
Boldrini M. et al., 2018	¿Existe NHA?	Primate <i>Homo sapiens/ Post mortem</i>	28 adultos sanos	Similar n° de PNIs y cientos de NI en GD	La NHA es un proceso que <b>se mantiene</b> durante toda la vida del sujeto

Siglas. NHA: neurogénesis del hipocampo adulto; PNIs: progenitores neurales intermedios; GD: giro dentado del hipocampo.

Con lo anterior, la polémica estaba lejos de tener un término. En una entrevista concedida al medio español ABC<sup>112</sup>, Arturo Álvarez-Buylla señalaba: “Simplemente estamos reportando lo que hemos visto y ha sido difícil publicarlo por la polémica que iba a suscitar y porque mucha gente pensaba que había neurogénesis robusta en el hipocampo humano. (...) Esta discusión es muy sana en Ciencia, porque cuando no se está de acuerdo en algo, es precisamente cuando se hacen avances”. Es probable que las personas a las que el neurocientífico de UCLA se refiera, correspondan entre otros a Ludwig Aigner, neurocientífico de la Universidad Médica Paracelsus en Salzburgo, Austria, quien sostuvo el año 2018 en Nature que “si se confirma los hallazgos (de no NHA), serían un “gran golpe” no solo para los científicos en el campo, sino también para las personas con ciertos trastornos cerebrales”<sup>113</sup>. Pero Aigner y otros neurocientíficos no están completamente persuadidos por los hallazgos publicados, los cuales como resulta sencillo inferir, contradicen múltiples líneas de evidencia que muestran que el hipocampo sigue produciendo neuronas a lo largo de la vida de una persona: “No cerraría los libros sobre [eso]”<sup>114</sup>, dice la neurocientífica Heather Cameron del Instituto Nacional de Salud Mental de Bethesda, Maryland, EE.UU.

112 En <https://abcblogs.abc.es/cosas-cerebro/otros-temas/ha-sido-sorprendente-descubrir-que-nonacen-neuronas-en-el-cerebro-adulto.html> el 12 de marzo 2018. (c)

113 Guglielmi, G. (2018). “Neuron creation in brain’s memory centre stops after childhood”. News. *Nature*.

114 Op. cit. 113 (2018) (C).

Pero quienes sí han sido muy duros a la hora de analizar los resultados del mexicano, son los conocidos y reputados Gerd Kempermann, de la Universidad Técnica de Dresden en Alemania (una autoridad mundial en neurogénesis), y el sueco Jonas Frisen, del Instituto Karolinska. Ambos como era de esperar, estaban más cerca de apoyar la tesis de la existencia de NHA en humanos, pero los resultados que mostró Álvarez-Buylla desataron la férrea crítica de ambos.

El alemán, por un lado, sostuvo que “El hecho de que los científicos no vean nuevas neuronas no significa que no estén allí”, según aclaraba a la revista *Nature*<sup>115</sup>. Incluso fue más allá, cuestionando los métodos usados por Álvarez-Buylla, al sostener que “...utilizaron marcadores moleculares para etiquetar inmadurez en muestras de cerebro que habían sido recolectadas y preparadas para su análisis dentro de las 48 horas posteriores a la muerte de un individuo. El hecho de que estos marcadores puedan etiquetar de manera confiable las neuronas jóvenes depende en gran medida, de la calidad del tejido que depende de qué tan pronto después de la muerte se tratan las muestras para evitar que se descompongan”<sup>116</sup>. Mientras, el sueco J. Frisen, quien junto a su grupo, había reportado el año 2013 haber observado una gran cantidad de nuevas neuronas en el cerebro humano mediante el método del Carbono 14<sup>117</sup>, reaccionó de manera airada apoyando la línea argumental de G. Kempermann<sup>118</sup>.

Estos últimos no son los únicos que cuestionan los métodos de Álvarez-Buylla. El neurocientífico Paul Lucassen de la Universidad de Amsterdam puso el punto sobre los químicos utilizados para preservar y estabilizar las muestras de tejido usadas en el estudio de Álvarez-Buylla. A su juicio, las técnicas de fijación de la muestra podrían evitar que los marcadores se unan a sus células objetivo: “Es muy difícil lograr que estos marcadores funcionen en estas condiciones” ha sostenido el profesor de la Universidad de Amsterdam<sup>119</sup>. Aunque Álvarez-Buylla reconoce las limitaciones del estudio, ha defendido sus resultados, afirmando que “Hicimos nuestra tarea y estudiamos muchas muestras de diferentes edades”<sup>120</sup>. Lo anterior, en clara alusión a que su equipo también analizó los hipocampos de 22 pacientes tratados por epilepsia, a quienes se les extirparon partes del cerebro y se prepararon para el análisis en el acto. En esos

---

115 Op. cit. 113 (2018) (C).

116 Op. cit. 113 (2018) (C).

117 Spalding, K. L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H. B., Bostrom, E., Westerlund, I., Vial, C., Buchholz, B. A., Possnert, G., Mash, D. C., Druid, H. & Frisen, J. (2013). Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*, 153(6), 1219-1227.

118 Op. cit. 113 (2018) (C).

119 Op. cit. 113 (2018) (C).

120 Op. cit. 113 (2018) (C).

casos, los investigadores no encontraron neuronas jóvenes del hipocampo en personas mayores de 11 años<sup>121</sup>.

Otros científicos, por su parte, han apuntado a las condiciones de vida previa de las muestras analizadas por Álvarez-Buylla. Es así como Fred Gage, neurocientífico del Instituto Salk de Estudios Biológicos en La Jolla en California EE.UU., ha advertido que los estados físicos y mentales de quienes donaron su cerebro para el análisis son importantes. “¿Cuánto ejercicio hicieron? ¿Estaban postrados en cama? ¿Estaban deprimidos por la enfermedad que tenían? pregunta Gage. Según el, esto es de relevancia, porque factores como el ejercicio, el estrés y la enfermedad influyen en la cantidad de nuevas neuronas del hipocampo generadas<sup>122</sup>. Sin embargo, no todo ha sido críticas en contra, para el estudio sobre la no existencia de neurogénesis en hipocampo adulto. Según Sandrine Thuret, neurocientífica del King’s College de Londres, estos resultados podrían alentar a otros en el campo de la neurobiología a buscar neuronas jóvenes en el hipocampo adulto e impulsar a los investigadores a desarrollar mejores marcadores para rastrear la formación de neuronas en los organismos vivos. Según Thuret, las conclusiones del estudio están destinadas, como mínimo, a provocar debate<sup>123</sup>.

En una suerte de comentario taxativo, en mayo de 2019, la revista *Science* publicaba un artículo firmado por Fred ‘Rusty’ Gage, quien sostuvo que tanto el estudio de Álvarez-Buylla como el de Boldrini “se basaron en la misma premisa: si se produce neurogénesis en humanos, los marcadores específicos de las células madre y progenitoras neurales deberían expresarse en el giro dentado. La tesis subyacente para ambos estudios fue que, si se está produciendo neurogénesis en el hipocampo, entonces debería estar presente alguna combinación de estos marcadores y de esas células. Ambos estudios detectaron células marcadoras positivas en el hipocampo humano adulto, pero utilizaron diferentes criterios para concluir que la inmunotinción era adecuada, relevante o precisa para definir las células como neurogénicas. Está claro que hay una variedad de problemas técnicos y metodológicos que se pueden agregar a la variabilidad en la inmunotinción entre muestras de estos estudios post mortem en humanos<sup>124</sup>. Concluye en el mismo artículo que “se ha detectado inesperadamente que la neurogénesis adulta ocurre durante la vida de varios mamíferos”.

Teóricamente, este tipo de disquisiciones en torno a la ocurrencia o no de un determinado proceso biológico es una suerte de debate estéril, a no ser que seamos capaces de ofrecer algún tipo de extrapolación que ofrezca un significado funcional para ese proceso. En el caso de la neurogénesis, lo anterior

---

121 Op. cit. 114 (2018).

122 Op. cit. 114 (2018).

123 Op. cit. 114 (2018).

124 Gage, F. H. (2019). “Adult neurogenesis in mammals”. *Science*, 364(6443), 827-828.

cobra una relevancia indiscutida. Un análisis de la evidencia disponible parece apuntar a una respuesta casi unánime: existe neurogénesis en el cerebro de mamíferos, incluido en el cerebro humano. Otra cosa distinta es determinar, por ejemplo, en qué edades esto es particularmente notorio y/o si existiría un curso temporal que pueda ser celularmente trazado y que describa, al menos en parte, su relevancia a nivel sistémico. ¿Qué implicancias funcionales podría suponer inclinarse por una u otra respuesta? Para dar una respuesta parcial y ordenada a la cuestión anterior, se hace preciso revisar la evidencia actualmente disponible en torno a la ocurrencia del fenómeno de neurogénesis asociada a gatillantes externos. Y, tal como se mencionó en secciones anteriores, no sólo esta evidencia se encuentra disponible y es de buena calidad, sino además y siguiendo lo postulado por más arriba, la relevancia funcional de la neurogénesis podría estar ligada a resultados que muestran que puede ser inducida y hasta cierto punto modulada, por ambiente enriquecido, dieta, ejercicio, niveles de estrés y fármacos. Algo de lo anterior, se aborda en el siguiente capítulo.

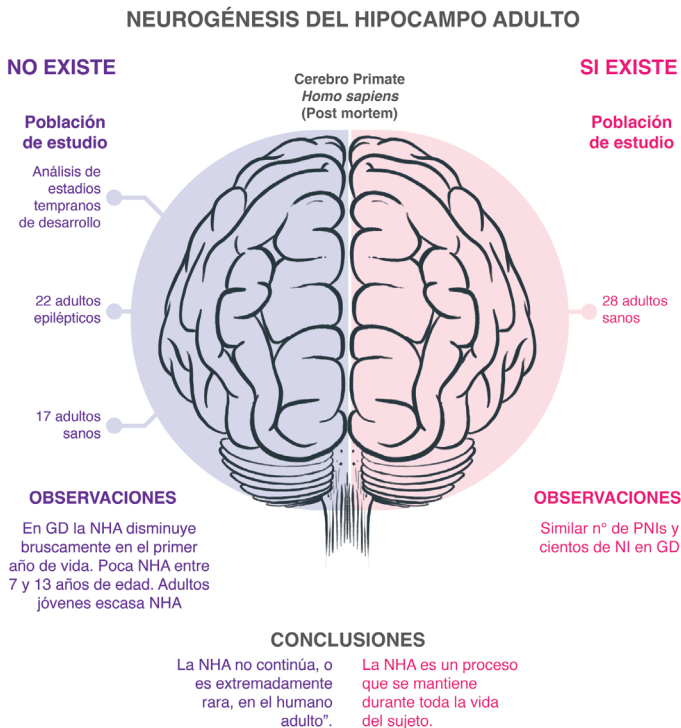


Figura 4: Esquema ilustrativo resumen, acerca de la última discrepancia de resultados en torno a la ocurrencia de neurogénesis en cerebro adulto.

## Capítulo V

### Neurogénesis del hipocampo adulto en contextos clínicos

#### ¿Dónde ha sido posible detectar neurogénesis?

La existencia de neurogénesis según la evidencia de mejor calidad de que disponemos, muestra que en el sistema nervioso central de animales adultos existen tres<sup>125</sup> nichos neurogénicos en los cuales predomina un ambiente celular donde se hace posible observar generación de nuevas neuronas a partir de actividad de células troncales neurales (CTNs o NSCs por sus siglas en inglés); el primero corresponde a la región subventricular (SVZ), situada adyacente a los ventrículos laterales del cerebro, donde es posible encontrar NSCs, cuya progenie logra migrar guiadas por genes y señales provenientes de astrocitos a través de la vía rostral hasta lograr alcanzar las capas granular y periglomerular del bulbo olfatorio, una cuestión vital para el desarrollo de ciclos vitales y reproductivos en mamíferos con excepción del ser humano<sup>126</sup>. En esta región se ha logrado identificar tres tipos neuronales; las del tipo A, que son los neuroblastos proliferativos migratorios y expresan un marcador neuronal (nestina) constitutivo de células troncales; las de tipo B, son células en estado quiescentes es decir en un estado de reposo activo (tipo “hibernación”) y que resultan ser positivas para el marcaje de la proteína ácida fibrilar glial (o GFAP por sus siglas en inglés) y las células tipo C descritas como amplificadoras transitorias de la señal migratoria<sup>127</sup>.

El segundo nicho neurogénico con mayor cantidad de actividad neurogénica descrita en la literatura y sobre el cual hay poca discusión en términos de

---

125 Usualmente se describen sólo dos zonas, sin embargo, el año 2009 L. K. Hamilton de la Universidad de Montreal publicó en la revista *Neuroscience* la descripción del nicho neurovascular de la zona periependimal del canal del epéndimo de la médula espinal de ratones, el cual presenta notables similitudes con los nichos neurogénicos descritos en el encéfalo. Hamilton, L. K., Truong, M. K., Bednarczyk, M. R., Aumont, A. & Fernandes, K. J. (2009). “Cellular organization of the central canal ependymal zone, a niche of latent neural stem cells in the adult mammalian spinal cord”. *Neuroscience*, 164(3), 1044-1056.

126 Zhao C, Deng W, Gage F. (2008). “Mechanism and Functional Implications of Adult Neurogenesis”. *Cell*. Vol.132; 645-660.

127 Ghosh H. S. (2019). “Adult Neurogenesis and the Promise of Adult Neural Stem Cells”. *Journal of experimental neuroscience*, 13, 1179069519856876.

ocurrencia del fenómeno (pero sí como hemos visto en torno a su relevancia funcional), es la zona sub-granular (SGZ por sus siglas en inglés) del hipocampo. Aquí es posible encontrar NSCs de dos tipos, las de tipo 1 que expresan GFAP y las NSCs tipo 2 que no expresan GFAP pero sí expresan el factor Sox2, un gen que les otorga una capacidad auto-proliferativa más allá de periodos intrauterinos<sup>128</sup>. Técnicamente en este nicho neurovascular la división celular es asimétrica, lo que implica entre otras cosas, que es posible encontrar nuevas NSCs, neuronas o astrocitos. Esta capacidad proliferativa disminuye con la edad junto a la merma en la producción de NSCs<sup>129</sup>. Su relevancia encuentra sentido dado que esta zona procesa información que se generan en el giro dentado del cuerpo de Amón número 3 (CA3) del hipocampo el cual funciona como asiento temporal de almacenamiento y categorización de patrones de información aprendida para seguir un circuito conocido hasta CA1, lugar del hipocampo donde el proceso de aprendizaje se almacena, se hace más duradero y se consolida<sup>130</sup>.

El tercer nicho neurogénico más caudal respecto de los dos anteriores se ubica en la médula espinal de mamíferos adultos. Las células del epéndimo del canal central poseen propiedades latentes de NSCs, describiéndose detalladamente similitudes y diferencias importantes entre la zona endimaria del canal central y la zona subventricular del cerebro anterior (SVZ), un nicho bien caracterizado de NSCs. En primer lugar, la comparación inmunohistoquímica directa de la zona endimaria de la médula espinal y la SVZ del cerebro anterior reveló patrones distintos de expresión del marcador precursor neural. En particular, se encontró que las células endimales en la médula espinal están rodeadas por una capa subependimaria previamente no caracterizada, que es relativamente menos elaborada que la de la SVZ y está compuesta por un pequeño número de astrocitos, progenitores de oligodendrocitos y neuronas. La proliferación celular que rodea el canal central ocurre en estrecha asociación con los vasos sanguíneos, pero a diferencia de la SVZ, involucra principalmente células endimarias en lugar de subependimarias. Estas células endimales en proliferación normalmente se autorrenuevan en lugar de producir progenitores amplificadores del tránsito, ya que generan dobles de progenie que permanecen dentro de la capa endimaria y no muestran evidencia de una relación de linaje con las células subependimarias. Curiosamente, se descubrió que el polo dorsal del canal central posee una subpoblación de células similares a los tanicitos que expresan marcadores tanto de células endimales como de precursores neurales, y su presencia se correlaciona con un mayor número de células endimarias que proliferan dorsalmente. Todos estos datos aportados por el elegante trabajo publicado el año 2009 en la revista *Neuroscience*

128 Op. cit. 127 (2019).

129 Op. cit. 126 (2008).

130 Op. cit. 127 (2019).

lograron identificar características clave del nicho de células endimarias de la médula espinal y sugieren que las células endimarias dorsales poseen el potencial para la actividad de las NSCs. Este trabajo proporcionó las bases para estudios posteriores destinados a comprender la regulación de las células endimarias en condiciones normales y patológicas, especialmente lo concerniente en daño medular de origen traumático<sup>131</sup>.

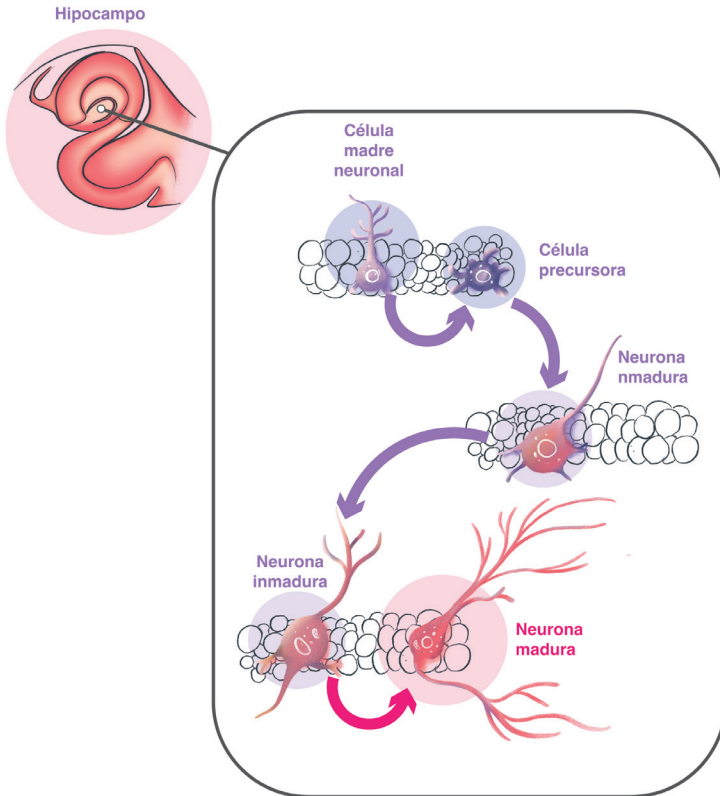


Figura 5: Esquema ilustrativo simplificado del proceso de neurogénesis en hipocampo adulto. Las células troncales o “madres” se multiplican y diferencian a neurona (“maduración”) para finalmente integrarse en un circuito maduro (hipocampo adulto). Las prolongaciones dendríticas (dominio dendrítico), necesita para su viabilidad funcional, de señales químicas y eléctricas aportados por el nicho neurogénico.

131 Op. cit. 126 (2009).

Como es posible notar, la existencia de nichos neurovasculares en zonas discretas del SNC habla de poblaciones celulares con actividad fisiológica remanente desde periodos de crecimiento temprano del SNC. Esta noción que se discute más adelante, es trascendente pues la manipulación de estas zonas activas hace plausible pensar en alternativas destinadas a tener cierto éxito en terapias usando NSCs para usos clínicos. De hecho, mi intervención frente a clínicos<sup>132</sup> supuso que a muchos de ellos les seducía al menos en lo teórico, que lo descrito en médula espinal como nicho neurogénico, pudiese ofrecer tratamientos basados en trasplantes de NSCs para daño raquímedular en humanos. Lo anterior, claramente estuvo lejos de ser el objetivo de esa presentación y las expresiones de poca alegría de quienes escuchan la charla así lo mostró.

### **¿Podría tener aplicabilidad clínica la neurogénesis del hipocampo adulto?**

*Las ciencias aplicadas no existen, sólo las aplicaciones de la ciencia.*

Louis Pasteur

La medicina traslacional requiere ser cuidadosamente observada a la luz del objetivo que persigue, a saber, “facilitar la transición de la investigación básica en aplicaciones clínicas que redunden en beneficio de la salud<sup>133</sup>. Lo anterior es relevante, pues los alcances clínicos en humanos que eventualmente pudieran ser propuestos para contestar, por ejemplo, cómo responde el cerebro a injuria o noxa en diversos periodos de la vida del sujeto, se convierten en un aspecto de suyo fundamental. Aun cuando la abundancia de este tipo de datos resulta emocionante, se ha hecho difícil realizar una síntesis de los vínculos entre, por ejemplo, dieta, ejercicio y cognición, tomando como base los resultados obtenidos a partir de neurogénesis del hipocampo adulto, incluso usando para ello cohortes humanas para estos propósitos. Una dificultad particularmente dura, radica en delinear la superposición de caminos mecanicistas alternativos por los cuales el cambio en el estilo de vida (dieta, actividad física, sueño, estrés) podría alterar la citoarquitectura cerebral y, a su vez, comprender cómo esto pudiera tener un claro correlato a nivel de función neurocognitiva, es decir, un correlato de tipo conductual.

Finalmente, los estudios traslacionales inter-especies (múridos-primates por ejemplo), están potencialmente sujetos a inherentes y bien caracterizadas diferencias neurobiológicas, las cuales son difíciles de medir en animales. Un

132 Remito al lector al capítulo II, apartado “¿Demasiado rápido o demasiada confianza?” de este mismo ensayo.

133 Becú-Villalobos D. (2014). “Medicina traslacional, ¿moda o necesidad?”. Medicina (B. Aires); 74: 170-2.

buen ejemplo de esto, son las funciones ejecutivas de orden superior, las cuales poseen una escasa representación encefálica en roedores, lo que hace a su vez que las inferencias conductuales traslacionales sean extremadamente más difíciles de realizar. Por lo tanto, si bien resultan ser potencialmente críticos en torno a dilucidar los fundamentos mecanicistas, los estudios en animales tienen necesariamente marcadores de comportamiento que dependen sustancialmente de su morfología y de la configuración basal de la red neuronal de estructuras encefálicas particulares. Dicho esto, es concluyente que *no es posible extrapolar todos y cada uno de los resultados que vemos en nuestro laboratorio usando modelos animales, a las conductas humanas*. Lo anterior pudiera parecer una obviedad, pero como desafortunadamente hemos observado, la neurociencia se utiliza actualmente para fines gananciales y con claros conflictos de intereses de parte de quienes astutamente confunden y atribuyen resultados induciendo dolosamente al error, especialmente a público general<sup>134</sup>.

### Neurogénesis y su rol funcional

*Siento menos curiosidad por la gente y más curiosidad por las ideas.*

Marie Curie

Como mencionamos en capítulos anteriores, una pregunta relevante que merece ser atendida es determinar si la neurogénesis como fenómeno biológico observado de forma transversal en múltiples especies sirve para explicar algunas de las modificaciones conductuales observadas en pacientes con patología neuropsiquiátrica, esto último como gran paradigma de estudio. En otras palabras, es de interés, revelar si las modificaciones de circuitería cerebral (en hipocampo), atribuidas a la generación de nuevas neuronas, (las que eventualmente a posterior podrían integrarse a un circuito maduro pre-existente), poseen una función en línea causal con la generación o cambios conductuales observados en ciertas enfermedades mentales. Por cierto, no es fácil acercarse a una hipótesis a este respecto, particularmente porque establecer una correlación causal entre un evento celular y otro fenotípico/conductual es siempre, como ya se ha explicado, una consideración de multivariadas.

Las conductas y en especial aquellas de una mayor complejidad fenomenológica observadas en humanos, son el resultado de la interacción no siempre bien establecida, entre variables homeostáticas internas las que, en última instancia, implican modulación de circuitos neuronales complejos<sup>135</sup>, regulaciones hormonales, inmunológicas y genéticas por nombrar las más relevantes.

134 Remito al lector a esta interesante columna: Manes F. (2019). "Los malos usos de las neurociencias". El País. [https://elpais.com/elpais/2019/05/21/ciencia/1558430826\\_430324.html](https://elpais.com/elpais/2019/05/21/ciencia/1558430826_430324.html)

135 Revisar el apartado ¿Actividad oscilante y sincrónica? Teoría de la sincronía neuronal.

Es importante notar que, desde una perspectiva predominante mecanicista, nuestra conducta y la de otros animales (incluyendo insectos y gusanos) es el resultado de la actividad cerebral o al menos, de un sistema nervioso, es decir, la biología intrínseca del encéfalo y del sistema nervioso es el determinante de las manifestaciones conductuales que es posible observar. Lo anterior es válido para cualquier especie que posea una red de células y circuitos excitables, los cuales sean capaces de responder a variaciones del medio externo y/o interno. En este sentido vale la pena volver a uno de los relatos más clásicos de la neurociencia moderna: el estudio de la memoria y el aprendizaje por Erick Kandel<sup>136</sup>. El premio nobel de fisiología y medicina del año 2000 estudió por muchos años los procesos de aprendizaje desde las ciencias clínicas (es médico psiquiatra de formación), hasta que enfrentado a la limitación por el uso de los métodos de abordaje del psicoanálisis y la psicología, incursiona en neurobiología para abordar los circuitos responsables de la memoria y el aprendizaje llegando por supuesto a estudiar circuitos hipocampales. El mismo Erick Kandel reconocerá al año siguiente de la entrega del premio Nobel, que su propuesta original no fue sustituir la lógica del psicoanálisis o la psicología por la de la biología molecular, sino “intentar conjugar ambas disciplinas y contribuir a una nueva síntesis que combina la psicología del almacenamiento de la memoria con la biología de la señalización neuronal”. La idea de que procesos mentales como memoria y aprendizaje puedan ser abordados desde la perspectiva molecular y celular para finalmente hacerlos inteligibles, es a mi juicio, el mayor mérito del pensamiento teórico de Kandel. Sin embargo, este abordaje es por cierto reduccionista, exitoso que duda cabe, pero derechamente mecanicista. Consiste en estudiar formas elementales de memoria y aprendizaje valiéndose de lo conservado desde las perspectivas onto y filogenéticas de estas conductas a nivel celular y molecular. Lo que siguió a esos experimentos es historia conocida y se encuentra ampliamente reportada en los capítulos destinados a memoria y aprendizaje de libros de texto de neurociencias.

Si todas las cuestiones relevantes a memoria fueron abordadas y contestadas por esos experimentos en *Aplysia* (un caracol gigante marino), es claramente una cuestión que escapa al análisis de este ensayo. Intuitivamente claro está, es poco probable que todo resulte completamente establecido en resonancia directa con aquellos trabajos, lo que si sabemos de forma taxativa, es que los mismos sentaron las bases biológicas para entender conducta de aprendizaje y fenómenos plásticos cerebrales que le subyacen.

Todo lo anterior, a mi juicio, precisa y justifica una mirada aún más elemental del fenómeno de neurogénesis del hipocampo adulto. Así parece también estimarlo C.G.Gross, quien en un muy lúcido y provocador artículo publicado

---

136 Todo lo que sigue en este apartado está basado en Kandel E. R. (2001). “The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses”. *Science (New York, N.Y.)*, 294(5544), 1030-1038.

el año 2000<sup>137</sup>, con el cual invita a una revisión desde una perspectiva evolutiva de la neurogénesis del hipocampo adulto al preguntar: "... ¿fue este fenómeno más un desfase ontogenético o un vestigio filogenético?". La evidencia de la que disponemos, y tal como pudo ser mostrado mediante los opuestos resultados obtenidos de forma independiente por Boldrini y por Sorrens el año 2018, indican que al menos en mamíferos de la especie *homo sapiens* la respuesta aún no es concluyente. Sin embargo, en aves<sup>138</sup>, ratones<sup>139</sup>, ratas<sup>140</sup> el incremento de la densidad del hipocampo (zona subgranular del giro dentado), gatillado por el ambiente enriquecido y ejercicio (voluntario sobre en rueda) es claro y robusto, por lo que no quedan grandes márgenes de duda. Es posible sostener, en consecuencia, que hay varias condiciones que aumentan o disminuyen la neurogénesis adulta en el giro dentado, lo que indica que la neurogénesis puede ser importante para función del hipocampo<sup>141</sup>.

---

137 Op. cit. 104 (2000).

138 Barnea, A. & Nottebohm, F. (1994). "Seasonal recruitment of hippocampal neurons in adult free-ranging black-capped chickadees". *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 91, 11217-11221.

139 Kempermann, G., Kuhn, H. G. & Gage, F. H. (1997). More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 386, 493-495.

Kempermann, G., Kuhn, H. G. & Gage, F. H. (1998). "Experience induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus". *J. Neurosci.* 18, 3206-3212.

140 Nilsson, M. et. al. (1999). "Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory". *J. Neurobiol.* 39, 569-578.

141 Ambrogini, P. et. al. (2000). "Spatial learning affects immature granule cell survival in adult rat dentate gyrus". *Neurosci. Lett.* 286, 21-24.



## Discusión

El objetivo de este ensayo estuvo siempre lejos de ofrecer una visión detallada de un proceso tan ricamente descrito desde la biología celular como el de la neurogénesis del hipocampo adulto.

Por ello, una orientación hacia un relato en primera persona a partir de experiencias en laboratorio las que, por un lado, intentaron pensar y ejecutar experimentos que tocaran directa o tangencialmente este concepto, y por otro, mostrar una línea temporal básica de avances en neurogénesis del hipocampo adulto, parece estar más acorde a lo que un ensayo de este tipo esté dispuesto a lograr.

Ahora bien, y tal como lo hemos discutido alguna vez en nuestro laboratorio, si este fenómeno solo recapitula eventos de neurodesarrollo, dejándolo muy cerca de ser un epifenómeno, o una suerte de vestigio evolutivo y en consecuencia carente de algún significado conductual relevante y observable en mamíferos; o por el contrario, es la neurogénesis en el cerebro adulto, parte de una plasticidad cerebral que da cuenta y sirve a propósitos más claramente cuantificables y de utilidad clínica como otros grupos sostienen, parece que hasta lo que sabemos hoy, todo es materia de intenso debate.

En contextos particularmente sensibles como la salud mental y las enfermedades neuropsiquiátricas, se ha mirado con cierta atención las modificaciones de citoarquitectura cerebral y es precisamente el hipocampo un target interesante de considerar en tanto estructura que sustenta fenómenos de memoria y aprendizaje. Patologías como depresión y demencias (incluida la de tipo Alzheimer), han sido analizadas mirando con interés cómo estas modifican el volumen del hipocampo y si estas mismas variaciones pudieran tener un rol causal en al menos parte de la etiopatogenia de esas alteraciones psiquiátricas. Algunos investigadores como Arturo Álvarez-Buylla sostienen que la producción de nuevas neuronas se circunscribe en humanos a ventanas críticas de crecimiento posterior a las cuales la generación *de novo* decae a cantidades despreciables y, en consecuencia, todo pareciera indicar que existe una carencia de actividad funcional que resulte mínimamente importante como para otorgarle a ese fenómeno algún valor significativo en clínica humana.

En nuestro laboratorio habíamos observado que el volumen del hipocampo de animales forzados a realizar ejercicio aumentaba de forma notoria y que

este aumento otorgaba conductas mejoradas en pruebas de rendimiento tipo memoria y aprendizaje en estos animales cuando se les comparaba con otros que no realizan ejercicio. Para mí lo anterior resultaba novedoso pues a primera impresión, un evento de orden celular podría impactar evidentemente en mejoras conductuales observables. Sin embargo, el análisis puesto así queda muy reducido, incluso mirando peligrosamente hacia la vereda de lo especulativo. La evidencia que se intentó explicar aquí en capítulos anteriores obliga a ser muy cautos a la hora de inferir en modelos animales si un aumento de volumen del hipocampo primero, sea enteramente atribuido a generación de nuevas neuronas que nacen, proliferen y se integren a circuitos maduros en respuesta a un estresor externo como es el ejercicio. Y segundo, si finalmente una eventual integración exitosa en circuito maduro otorga ventajas conductuales observables en ese animal. Existe sin duda alguna, un salto cuantitativo y cualitativo que es necesario dar para afirmar algo así. Voces críticas han subrayado el hecho además de que el rendimiento celular del mismo proceso de neurogénesis es también una cuestión que debe ser analizada minuciosamente. La evidencia ha mostrado que la tasa de renovación del hipocampo adulto marca una barrera importante a sortear cuando se quiere analizar si un aumento de nuevas células que proliferan y que llegan finalmente a estadios de maduración, pueden ser consideradas candidatas a cumplir una función biológica en un circuito ya establecido.

Así mismo, la relevancia clínica de la neurogénesis del hipocampo adulto no sería un terreno de debate, si a los anteriores argumentos, no se contraponen aquellos que sostiene precisamente lo contrario, es decir, que es posible que variaciones del volumen del hipocampo adulto sirven a propósitos de ganancia plástica y que esta a su vez, entrega ventajas significativas y perdurables en memoria y aprendizaje. En este sentido, algunos grupos han mostrado con interés que el aumento de volumen se debe a generación de nuevas neuronas que finalmente maduran y resultan ser funcionales en el circuito hipocampal adulto y que ese hecho otorga relevancia conductual notable. Uno de los argumentos más significativos han sido los propuestos por los grupos de Fred “Rusty” Gage y por Kirk I. Eriksson, quienes han mostrado que en humanos adultos es posible encontrar neurogénesis gatillada por ejercicio físico y que consecuentemente es observable una mejora en memoria espacial en personas mayores que practican regularmente ejercicio físico.

En medio de este debate, es preciso considerar que las técnicas usadas para hablar de generación de nuevas neuronas en cerebros adultos son por lejos el punto más debatible y que sin dudas sustrae el debate a aspectos eminentemente técnicos. La elección del marcador de células que se encuentren en fase mitótica, es decir fuera del estado de quiescencia celular, ha sido por décadas, una cuestión espinuda de resolver. El neurobiólogo Pasko Rakic se ha mostrado siempre escéptico, incluso a inicios de las observaciones de los elegantes trabajos de Fernando Nottebohm en canario, en relación a aceptar que esas células encontradas

en animales adultos son efectivamente neuronas y no glía. El marcador por excelencia ha sido bromodioxuridina (BrdU) un análogo a la timidina que marca células en proliferación pero que no termina del todo de convencer pues como lo han puesto otros autores en línea con el profesor Rakic, parece que algunas veces no es posible discernir con toda certeza si este marcador es específico para mostrarnos una neurona o una célula glial, convirtiendo cualquier cosa que se diga con posterioridad, en resultados por lo menos altamente confusos y por tanto cuestionables. La ocurrencia a tasas diferenciales de gliogénesis y/o neurogénesis es un asunto clave para determinar resultados como los postulados en cuanto a la relevancia de neurogénesis en contextos clínicos humanos. La citogénesis en definitiva, posee una marcada influencia en alostós cerebral y desconocer ese hecho, podría eventualmente hacer incurrir en error.

Sin embargo, el metabolismo cerebral también debería ser considerado en este tipo de debate. Todo indica que, si bien nuestro cerebro es capaz de controlar la economía general del cuerpo, eso también incluye al cerebro mismo en ese balance y que es capaz de manejar recursos de la economía global del organismo de forma muy eficiente, aun cuando la energía para gestionar y mantener ese proceso, resulta ser de una magnitud considerable. Con ello en mente, surge la interrogante si ese plan de alta eficiencia que muestra el cerebro contempla la formación desde *novo* de un contingente neuronal que sea responsable no sólo de un aumento volumétrico en un determinado circuito (hipocampo), sino además que ese aumento se encuentre vinculado directamente con un notable cambio a nivel conductual (ganancia de memoria, por ejemplo).

Adicionalmente a lo anterior, los circuitos neuronales consolidados o maduros poseen un grupo de células neuronales en continua renovación, lo cual hace preguntarse acerca del rol funcional de la neurogénesis. No sabemos por qué la neurogénesis persiste en varias partes del cerebro adulto, pero no en otras, y si este proceso es una recapitulación de la embriogénesis o es una característica única del cerebro anterior adulto, así mismo, no sabemos además por qué o cómo las regiones donde se ha detectado neurogénesis logran balancear la necesidad de plasticidad con la estabilidad de redes de trabajo que procesan información y que son ya funcionales. Una pregunta interesante a este respecto podría ser ¿es la neurogénesis en el cerebro adulto un proceso restaurativo constante o es flexible, produciendo diferentes números de neuronas en diferentes regiones en respuesta a estímulos medioambientales o necesidades internas? En línea con lo anterior, podríamos agregar además si estas nuevas neuronas son generadas en el cerebro adulto para desarrollar tareas particulares que no pueden realizar neuronas maduras o si ellas son generadas como unidades flexibles que pueden emprender cualquier rol que la estructura de destino requiera. Bueno, para responder estas inquietantes cuestiones se debe recordar que nuestro cerebro es capaz de ser flexible y responder a demanda, de hecho, durante periodos críticos de desarrollo cerebral la poda neuronal y la remodelación del dominio dendrítico, es uno de los procesos claves de plasticidad cerebral. En este sentido

la neurogénesis cumple un rol mucho más significativo que un mero proceso de restauración y en su lugar, resulta ser más bien un proceso dinámico de plasticidad, el cual le permite al cerebro esa adaptabilidad tan funcional que le conocemos frente a entornos siempre cambiantes y demandantes de aprendizaje. Así, la adición de nuevas neuronas a circuitos ya consolidados hace surgir la pregunta en torno a la estabilidad de esas redes neuronales o de cómo esas nuevas neuronas, logran integrarse a circuitos ya funcionales, sin comprometer la estabilidad de esas mismas redes de trabajo. El cerebro debe preservar la organización de circuitería y de sinápsis requeridas para procesos de información continua y de esta forma, mantener la conducta del animal. Al mismo tiempo, debe adaptar su circuitería en respuesta a aprendizaje, daño y cambios medioambientales. Por tanto, este dilema entre estabilidad y plasticidad es una cuestión de apasionante debate, y que se encuentra lejos de ser resuelto. Las implicaciones funcionales de la neurogénesis adulta no son aún del todo conocidas; sin embargo, los estudios sugieren que las nuevas neuronas generadas en el hipocampo son críticas para varios aspectos de aprendizaje, memoria y funcionamiento sensorial.

Por ello, estamos aún lejos de poseer en la actualidad aquellos sólidos respaldos experimentales que hagan inclinar la balanza en uno u otro lado respecto de la ocurrencia de neurogénesis del hipocampo adulto con claras relaciones de tipo causal en clínica humana.

Futuras investigaciones en línea con continuos avances técnicos han de resultar clarificadores, especialmente si lo que se quiere mostrar es que la plasticidad de nuestro cerebro contempla la creación de nuevas unidades neuronales que integren un circuito maduro.

## Agradecimientos

A mi entender, cualquier texto, independiente de su extensión es una empresa colaborativa y este ensayo es un ejemplo de aquello, por ello, deseo expresar aquí mi más sincera gratitud a:

Dr. Humberto Guajardo Sainz, Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Santiago de Chile (FACIMED USACH) por su apoyo directo y decidido al proyecto de esta publicación.

Alejandro Guajardo Córdoba, Vicedecano de FACIMED USACH, primera autoridad con quien conversé acerca de mi intención sobre publicar un libro. Su conocimiento previo sobre las vicisitudes literarias, sus palabras de aliento y el apoyo ejecutivo fueron claves para tener este libro terminado.

Manuel Retamal Espinoza, Kinesiólogo, director de la Escuela de Kinesiología de FACIMED USACH, por las fructíferas gestiones desde nuestra naciente unidad académica.

Rosa Klein, jefa de Gestión de Administrativa Decanato FACIMED USACH, primera persona en quien confíé para conversar acerca de las posibilidades de financiamiento para este libro.

Todos mis compañeros del Laboratorio de Neurobiología Molecular perteneciente al Centro Basal de Envejecimiento y Regeneración Tisular de la Pontificia Universidad Católica de Chile (CARE-CHILE). Muchas de las divagaciones teóricas sobre neurogénesis, durante conversaciones de pasillo, comedores y patios de la universidad, encuentran hoy en este texto una cierta madurez conceptual y sin las cuales, muchas de las ideas aquí expresadas carecerían de la profundidad que intenté plasmar. Muy especial reconocimiento a los científicos doctores: Carolina Oliva, Pedro Cisternas y Claudio Pinto.

Eduardo Aguayo Rodríguez, editor, doctor en Literatura Latinoamericana por la Universidad de Concepción, académico del Departamento de Ciencias del Lenguaje y Literatura de la Universidad Católica Santísima Concepción, mi reconocimiento muy sincero por ser quien revisó por primera vez este texto cuando aún era un proyecto en ciernes. Sus muy pertinentes y acertados consejos de experto resultan en retrospectiva un verdadero y decidido aporte.

José Antonio Parraguez, revisor técnico-científico, doctor en ciencias biológicas por la Pontificia Universidad Católica de Chile, quien no dudó en hacer

un trabajo minucioso desde la neurobiología. Sus críticas resultaron ser fundamentales para inscribir este escrito dentro de la categoría de literatura científica.

Gabriela Edward Farret, autora del prólogo para este libro. Doctora en ciencias biológicas por la Pontificia Universidad Católica de Chile. Joven neurocientífica quien trabaja actualmente como Investigadora Postdoctoral en Neurociencia en el Instituto LIMES - Universidad de Bonn, Alemania.

Marcos Larriba Martínez, Associate Professor / Profesor Contratado Doctor Chemical Engineering and Materials Department Faculty of Chemical Sciences.

Felipe Serrano, biólogo e ilustrador científico. Mediante su reconocido talento y capacidad de síntesis gráfica, permite hacer mucho menos árida la comprensión de la neurociencia que este ensayo contiene.

Fernando Nottbehom, profesor emérito de la Rockefeller University y a Arturo Álvarez-Buylla profesor titular de la University of California-San Francisco, ambos neurocientíficos en EE.UU., por su generosidad y simpleza para entregar siempre relevantes directrices y matices a mis primeros conceptos sobre neurogénesis adulta. Este ensayo es, sin duda, mejor y más preciso en sus contenidos, al incorporar sus desinteresados y valiosos aportes.

Nibaldo Inestrosa Cantin, doctor en neurobiología, profesor emérito de la Pontificia Universidad Católica de Chile y Premio Nacional de Ciencias Naturales (2008), jefe directo durante mi permanencia por más de 7 años en el laboratorio de neurobiología molecular (CARE-CHILE), quien imaginó por primera vez la idea de un libro en neurogénesis. Su vehemencia, claridad en ciencias y sus consejos durante ominosos almuerzos, fueron catalizadores para materializar este ensayo.

Mis colegas Kinesiólogos y compañeros de labores académicas con quienes compartí este proyecto y ofrecieron palabras de ánimo y entusiasmo para llevar a cabo esta empresa, especialmente a José Luis Márquez Andrade, doctor en biología celular y molecular por la Universidad de la Frontera, quien siempre se mostró vehemente, severo y puntiagudo crítico de mis ideas.

Catalina Echeverría Ibieta, de Editorial USACH, por su decidida ayuda y guía en el proceso de publicación.

Este libro fue posible gracias al apoyo de la Universidad de Santiago de Chile a través de la Vicerrectoría de Vinculación con el Medio. En la presente edición trabajó el equipo completo de Editorial Usach:

Director  
Galo Ghigliotto

Equipo editorial  
Catalina Echeverría (editora)  
Andrea Meza (diseñadora)  
Ana Ramírez (diseñadora)  
Consuelo Olguín (editora adjunta)

Equipo administrativo  
Martín Angulo (jefe administrativo)  
Claudia Gamboa (secretaria)

Equipo comercial  
Emiliana Pereira (jefa comercial)  
Javier Solís (ventas)  
Pablo Masquiarán (asistente de bodega)



\*

Esta  
primera  
edición de  
*¿Nuevas neuronas  
en nuestro cerebro?*  
*Cuestionamientos a unos de los  
grandes dogmas de las neurociencias* se  
terminó de imprimir en noviembre de 2022 en  
los talleres de Eclipse impresores con un tiraje de  
100 ejemplares.

Para los textos de portada se utilizó  
la tipografía Roboto Slab; para  
el interior se utilizó la  
tipografía Minion  
Pro.



Colección  
**FACIMED**  
Facultad de Ciencias Médicas

**Otros títulos de esta colección**

*Testimonios de humanidad e integralidad*

*Alimentación adecuada y sostenible*

Tabata Álvarez C., Consuelo Mura P.,  
Daniela González A., Tito Pizarro Q. (editores)

---

La célebre conclusión de Don Santiago Ramón y Cajal “(...) en los centros adultos, las vías nerviosas son algo fijo, terminado e inmutable. Todo puede morir, nada puede regenerarse. Corresponde a la ciencia del futuro cambiar, si es posible, este duro decreto”, fue por décadas una sentencia que nadie pretendía cuestionar. Hasta que en los años sesenta un investigador del Massachusset Institute of Technology (MIT) mostró unos tímidos resultados con los cuales, sin saberlo, comenzaba por lo menos a hacer dudar de la sentencia del sabio español. Este verdadero dogma en la neurobiología ha permeado en la comunidad científica hasta hoy, generando una muy nutrida y documentada controversia, disputas de poder y una entretenida historia.

La neurogénesis del hipocampo adulto sigue siendo un tema de debate en neurociencias, dado su creciente interés en eventuales aplicaciones clínicas en humanos.

Este libro, que resulta ser una mezcla de anécdotas y experiencias personales de trabajo en laboratorio, de historia temporal de la neurogénesis y aspectos teóricos relevantes, busca cautivar al lector con una pregunta aún debatible en el área de la neurobiología: ¿existe generación de nuevas neuronas en cerebros adultos?



UNIVERSIDAD  
DE SANTIAGO  
DE CHILE

Colección  
**FACIMED**  
Facultad de Ciencias Médicas

