



Los grandes desafíos de la neurociencia en el siglo XXI

Sergio R. Ojeda, Senior Scientist, Oregon National Primate Research Center/Oregon Health & Science University, Beaverton, Oregon 97006, USA

En los últimos 50 años ha habido una explosión de descubrimientos en el campo de las neurociencias. Este avance extraordinario se ha debido en gran medida al desarrollo de tecnologías revolucionarias y a la disponibilidad de nuevos métodos de terapia médica. Como resultado inmediato hemos visto un aumento dramático de nuestras expectativas de vida, las que ahora son de casi 80 años, tanto para hombres como mujeres. Esto comparado con las expectativas de vida de alrededor de 60 años a principios del siglo XX y de 30 años en la época del Imperio Romano.

A medida que aparecen nuevas curas y métodos preventivos para diferentes enfermedades se hace más y más claro que el desafío de mayor relevancia al cual nos enfrentamos, es entender cómo funciona el cerebro humano y cuáles son las alteraciones celulares y moleculares que se producen cuando el cerebro cae víctima de algún tipo de enfermedad. Las condiciones que pueden afectar el funcionamiento normal del cerebro son muchas, desde trauma debido a accidentes, infecciones y accidentes vasculares, a enfermedades del desarrollo como el autismo y la esquizofrenia; y alteraciones degenerativas asociadas con la edad como las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, esclerosis múltiple y demencia.

Ahora que el proyecto de secuenciar el genoma humano se ha completado y la fase de



secuenciar miles de genomas individuales está en pleno apogeo, vemos con admiración y asombro el desarrollo casi exponencial de nuevas tecnologías que permiten, no solo identificar miles de nucleótidos de una hebra de ADN en pocos minutos, sino también caracterizar con precisión la presencia de variaciones genéticas que definen la individualidad de cada uno de nosotros. A estos avances increíbles hay que sumar el desarrollo de tecnologías que permiten modificar genéticamente animales, no solo eliminado un gen escogido del genoma, sino que aún más impresionante, eliminando el gen en un momento determinado en la vida del animal y en un tejido específico, incluso en un tipo celular en particular.

Un entendimiento completo de cómo funciona el cerebro es de extraordinaria importancia, pero esto solamente tendría un valor académico si no hubiera una manera (ó maneras) de cambiar la estructura genética de un individuo. Intensos esfuerzos se están realizando para establecer nuevos métodos de terapia génica, con la esperanza que en un futuro próximo seamos capaces de detener el curso de una enfermedad, simplemente inyectando un complejo molecular en el torrente sanguíneo del individuo afectado. Este complejo, debido a la manera que esta construido podría, además de invadir el cerebro pasando a través de la barrera hematoencefálica, llegar a regiones específicas del cerebro para ejercer sus actividades terapéuticas. Esto último, por más asombroso que parezca, ya es técnicamente posible.

En mi opinión hay cuatro áreas de neurociencias que van a ocupar nuestra atención durante los siguientes 50 años y que deberían recibir el apoyo financiero, tanto de entidades gubernamentales, como de instituciones privadas e internacionales. Estas áreas son:

Desarrollo del Cerebro — Influencias ambientales y hormonales: Cada día que pasa se hace más evidente que nuestro cerebro, y en particular el cerebro de un niño, es



extraordinariamente sensible a las influencias del medio ambiente, que en esta época incluye una enorme variedad de compuestos químicos que nos bombardean de todos lados, incluyendo los alimentos. Estos factores químicos pueden actuar directamente alterando procesos biológicos esenciales del desarrollo de las células cerebrales y sus conexiones, o indirectamente a través de hormonas sexuales esteroidales producidas por nuestro organismo. Estas hormonas actúan en el cerebro facilitando la supervivencia de las neuronas y estimulando la diferenciación de células progenitoras a neuronas definitivas. Algunos esteroides sexuales también ayudan a establecer el “alambrado” de las neuronas que participan en el control de funciones específicas. Por lo tanto, un exceso o deficiencia de estas hormonas contribuyen a la manifestación de ciertas enfermedades del desarrollo como la esquizofrenia, pubertad precoz, autismo y a otras condiciones como la depresión mayor y respuesta patológica al estrés. Estas moléculas endocrinas también juegan un papel importante en mantener la capacidad cognitiva a través de los años y especialmente en la vejez.

La epidemia de obesidad, que afecta a los países desarrollados, tiene sus raíces en el periodo de desarrollo fetal e infantil y profundas consecuencias para la vida del individuo adulto, que se pueden evitar si hay una intervención temprana. Encontrar una solución para este problema es un desafío de gran magnitud, porque no solo implica un entendimiento de la biología y genética de la obesidad, sino también convencer a las diversas entidades involucradas que es fundamental la colaboración de la industria alimenticia, instituciones educativas y gobiernos a través del mundo.

Vejez del Cerebro y Enfermedades Neurodegenerativas: Este es un problema que se agrava más y más a medida que nuestras expectativas de vida se prolongan. Solo en Estados Unidos se estima que para el año 2050 el 30% de la población será mayor de 65 años. La búsqueda de nuevos métodos terapéuticos (entre los cuales la terapia génica tiene el mayor



potencial teórico), la identificación de moléculas que faciliten el desarrollo y mantengan la integridad física y funcional de las células cerebrales, el hallazgo de sustancias que permitan la regeneración de células dañadas y el descubrimiento de los mecanismos moleculares y celulares más íntimos que contribuyen al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, serán absolutamente necesarias en la lucha para prevenir y curar estas condiciones tan devastadoras que no conocen idiomas, clase social, religión o lenguaje.

Bases Moleculares de la Conducta y de las Enfermedades Mentales: En los últimos años se ha encontrado que la arquitectura genética de un individuo, tiene una profunda influencia en el desarrollo de enfermedades mentales. Por ejemplo, se sabe ahora que hay pequeñas variaciones genéticas que no sólo determinan la conducta agresiva y antisocial, sino también juegan un papel importante en definir los rasgos normales de nuestra personalidad. A medida que la población crece y se ve sujeta a presiones económicas y sociales más intensas, las enfermedades mentales se hacen más prevalentes, generando consecuencias sociales y económicas horribles. Se requiere urgentemente nuevos esfuerzos para obtener un conocimiento más profundo de las enfermedades mentales tan difíciles de tratar como la esquizofrenia, la depresión mayor, la compulsión obsesiva y la conducta antisocial (sexual o agresiva).

Terapia Génica del Sistema Nervioso: No tengo ninguna duda que unos de los desafíos más serios que debemos enfrentar es como lograr acceso al cerebro humano desde la periferia, es decir, sin la necesidad de invadir el cerebro quirúrgicamente. Debemos desarrollar medios que nos permitan reparar funciones cerebrales defectuosas de una manera segura, libre de peligro y expedita. Por esta razón, nuestras organizaciones de investigación, fundaciones e instituciones de gobierno deberían invertir seriamente en esfuerzos colaborativos que tengan el propósito expreso de encontrar nuevos medios de entrega de material genético al cerebro.



Pienso que estas cuatro áreas de investigación se complementan unas a las otras y tienen el inmenso potencial de producir información que se puede llevar casi inmediatamente a la clínica. Creo también que esta integración y el fomento de colaboraciones internacionales nos va a colocar en una situación única para responder efectivamente a los desafíos formidables que estamos enfrentando y que van a tallar nuestro futuro por muchos años más.