

El sistema cerebral de posicionamiento

Al presentar a los ganadores del Premio Nobel en Fisiología y Medicina de 2014 durante la ceremonia de entrega de la distinción, el profesor Ole Kiehn, miembro de la Asamblea Nobel del *Karolinska Institutet* en Estocolmo, Suecia y del Comité que otorgó ese premio, señaló: *“Lo hacemos a diario. Muchas veces por día. Lo hicieron ustedes cuando vinieron a esta ceremonia de entrega de los Premios Nobel: ¡encontraron su camino! Y cuando ingresaron al salón y tomaron asiento, supieron inmediatamente dónde estaban y tuvieron la sensación del lugar. En caso de que vuelvan a venir aquí, sabrán que esta es la sala de conciertos de Estocolmo y ninguna otra sala en el mundo. La capacidad de orientarnos en el espacio, de encontrar nuestro camino y de recordar los lugares que hemos visitado es esencial para sobrevivir, tanto para los animales como para los seres humanos. Para que esto suceda necesitamos recurrir al sistema ‘GPS interno’ que se localiza en nuestro cerebro”*.

Efectivamente, el sentido de ubicación de un organismo y la capacidad de guiar sus desplazamientos se encuentran entre las funciones cerebrales más complejas y fundamentales porque permiten establecer la percepción de la posición del cuerpo en relación con los objetos que conforman su entorno. Cuando el cuerpo se desplaza, la percepción de su posición se complementa con el sentido de distancia y dirección que supone la integración del movimiento y el registro de las ubicaciones previas. Dependemos de esas funciones espaciales para reconocer lo que nos rodea, recordar el entorno y encontrar nuestro camino. Se trata de un problema que preocupa desde hace mucho a los filósofos y a los científicos. Ya Immanuel Kant argumentaba en el siglo XVIII que algunas capacidades mentales eran independientes de la experiencia. Consideraba que la percepción de la ubicación era una de esas habilidades innatas que hacen posible organizar y percibir el mundo exterior.

La curiosidad, una de las características que nos definen como humanos, no reconoce límites tal como lo demuestra el hecho de que uno de los mayores desafíos que enfrentamos y que constituye tal vez la última frontera, es el de desentrañar los secretos que encierra la herramienta misma que utilizamos para conocer: el cerebro. ¿Podrá este comprenderse a sí mismo? Se preguntaba el profesor Kiehn al presentar a los premiados: *“¿Dónde está localizado en el cerebro el sistema de posicionamiento, ese ‘GPS interno’? ¿Cómo pueden codificar las células nerviosas las actividades mentales abstractas? Las investigaciones de los premiados de este año han proporcionado respuestas a estos interrogantes fundamentales de las neurociencias”*. Efectivamente, el análisis del sistema de posicionamiento del cerebro que constituyó el núcleo de las investigaciones de John O’Keefe y del matrimonio integrado por los científicos May-Britt y Edvard Moser, que han sido reconocidas con el Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2014, demuestra que nos aproximamos a ese objetivo. No parece ya tan lejano el día en que avances como estos en la comprensión de los códigos neurales de los procesos cognitivos permitan vincular los complejos mecanismos biológicos con los grandes problemas filosóficos. Los apasionantes desarrollos de la neurociencia contemporánea explican el creciente interés de la sociedad por comprender el funcionamiento del cerebro tal como lo revela la difusión masiva que están alcanzando los estudios en este campo.

John O’Keefe es un psicólogo experimental estadounidense nacido en 1939 en Nueva York quien, luego de graduarse en Canadá, realizó estudios de posgrado en el *University College* de Londres junto al neurofisiólogo Pat Wall, reconocido por sus investigaciones sobre los mecanismos del dolor. Allí se

estableció y en la actualidad se desempeña como profesor de neurociencia cognitiva en el Departamento de Biología Celular y del Desarrollo de esa institución británica.

El desplazamiento en el espacio resulta esencial para la existencia de los animales y, por supuesto, también de los seres humanos. Así como somos capaces de trasladarnos físicamente de un sitio a otro, también contamos con la capacidad mental de percibir dónde nos encontramos. O'Keefe ha develado aspectos básicos de estas capacidades de desplazamiento y de conceptualización, actividades muy complejas ya que requieren la integración de la información visual así como de la memoria y la planificación. El descubrimiento que le valió el Premio Nobel fue realizado a comienzos de la década de 1970 cuando, mediante el desarrollo de complejos métodos de registro de la actividad de neuronas individuales en animales conscientes y que se desplazaban libremente, logró identificar en una zona específica de la corteza cerebral el hipocampo, un conjunto de células que tienen la capacidad de activarse en posiciones definidas del animal, codificando así su posición específica¹. Es decir, que ciertas células de su hipocampo se activaban selectivamente cuando el animal se encontraba en un sitio particular y no en otro, por lo que las denominó "células de posicionamiento o de lugar" (*place cells*).

El hipocampo, región cerebral así llamada porque su estructura la asemeja al animal cuyo nombre evoca, es pequeño en tamaño pero desempeña un papel fundamental en la función cerebral, ya que es responsable de la memoria reciente y de la alejada así como de la interpretación del desplazamiento espacial. Lo integran más de 40 millones de células, cada una de las cuales establece conexiones con decenas de miles de otras, una suerte de complejo tablero de circuitos que envía información a otras partes del cerebro. Es una de las primeras regiones cerebrales en lesionarse en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer que causan pérdida de la memoria y desorientación espacial. Sugestivamente, el tamaño del hipocampo aumenta en personas que desarrollan mecanismos de orientación espacial complejos, como es el caso de los conductores de taxi en Londres.

Los resultados de sus investigaciones llevaron a O'Keefe a sugerir que, en base a las células que permiten la detección de modificaciones en ambientes que son familiares para el animal, se forma en el hipocampo un mapa cognitivo que resulta crítico para su desplazamiento. Ese mapa constituye una representación del ámbito en el que se encuentra el animal, la posición que éste tiene en ese espacio y la ubicación de objetos deseados como el alimento así como de las amenazas a ser evitadas. Ese mapa puede controlar la conducta del animal en base a la determinación de su ubicación y la distancia que lo separa de esos objetos. Esa concepción original fue paulatinamente expandida por los estudios de O'Keefe y sus colaboradores, haciendo que la propuesta de la existencia de un "mapa cognitivo" del mundo exterior en el cerebro, que fue inicialmente muy resistida, terminara ejerciendo una poderosa influencia en la neurociencia contemporánea². Esos mapas que genera el hipocampo, representados por la actividad colectiva de las "células de lugar" que son activadas en un determinado ámbito que recorre el animal, permiten almacenar la memoria de dichos ámbitos bajo la forma de combinaciones de la actividad de esas células en el hipocampo específicas para cada lugar.

Como lo señalara O'Keefe en una reciente entrevista, el hipocampo parece desempeñar un papel en la memoria episódica que involucra la capacidad de aprender, almacenar y recuperar la información acerca de experiencias personales singulares que ocurren en la vida cotidiana. Esos recuerdos suponen datos acerca del tiempo y lugar de un acontecimiento así como información detallada sobre el hecho mismo. El conocimiento del modo en que funcionan los recuerdos que permiten el desarrollo de una vida normal, puede contribuir a comprender la naturaleza de los cambios que se producen en pacientes con trastornos en la memoria, como es el caso de quienes padecen la enfermedad de Alzheimer u otras demencias.

Treinta años después del hallazgo de O'Keefe, los científicos noruegos Edvard y May-Britt Moser, que compartieron con él la mitad del Premio Nobel, llevaron a cabo estudios pioneros en relación con los circuitos nerviosos del hipocampo y, sobre todo, de una zona muy próxima denominada corteza en-

torrinal. En esa corteza lograron identificar en 2005 un nuevo tipo de células, las denominadas “células grilla o red” (*grid cells*). A diferencia de las “células de lugar” del hipocampo que se activan cuando el animal está en una posición fija, las “células grilla” se activan en diversas zonas cuando el animal se desplaza, lo que contribuye a generar una matriz que cubre todo el ámbito en el que se encuentra el animal³⁻⁵. Efectivamente, los Moser descubrieron en esas células un patrón de actividad neuronal sorprendente: las neuronas que se activaban cuando el animal estaba en diferentes posiciones lo hacían en los vértices de un hexágono virtual. Ese patrón no estaba presente en el ámbito en el que se movían las ratas sino que era generado por completo en el cerebro. La actividad de muchas “células grilla” proporciona al cerebro un sistema de coordenadas que divide el espacio en longitudes y latitudes y que permite determinar la posición del animal cuando se desplaza en ese espacio. El hallazgo fundamental de los Moser consistió en descubrir que el cerebro construye una representación mental de un sistema de coordenadas que permite encontrar el rumbo en el mundo exterior.

Utilizando también técnicas de registro neurofisiológico de avanzada en animales conscientes, los Moser demostraron de qué manera experiencias espaciales similares se almacenan como recuerdos precisos, inicialmente en grandes poblaciones celulares de la corteza entorrinal para luego expandirse al hipocampo. Investigaciones posteriores mostraron que las “células grilla” se conectan con las “células de lugar” localizadas en el hipocampo. Este complejo circuito celular, integrado también por otras células de la corteza entorrinal que reconocen la dirección de la cabeza y los límites del espacio en el que se encuentra el animal, es el que constituye el sistema de posicionamiento del cerebro⁶ y representa la estructura crítica para la computación de mapas espaciales y la elaboración de estrategias de desplazamiento.

La pareja de científicos noruegos –May-Britt nació en 1963 y Edvard en 1962– dirigen el *Kavli Institute for Systems Neuroscience* y el *Center for Neural Computation* en la Universidad de Ciencia y Tecnología de Trondheim en su país natal. Su relación con John O’Keefe se remonta a 1996 cuando ambos trabajaron en su laboratorio en Londres y ya han compartido con él muchas otras prestigiosas distinciones por sus hallazgos en este campo. Estos han contribuido de manera esencial a explicar cómo calculamos nuestra posición en el espacio y recordamos los lugares donde hemos estado. El descubrimiento de las “células grilla” y su organización funcional permite vislumbrar el mecanismo de acción de ciertos grupos de neuronas que no están vinculadas con la recepción de estímulos provenientes del exterior sino con las complejas tareas de asociación guiadas por principios de auto-organización intrínsecos del cerebro^{7, 8}.

Los trabajos ahora reconocidos son el fruto de la creatividad de los científicos que han dedicado años al estudio. Por ejemplo, Edvard Moser es graduado en matemática y estadística, en psicología y en neurobiología. Es una confirmación de que, contrariamente a ciertas concepciones actuales, la creatividad se asienta en la preparación, el estudio y el esfuerzo serios. La importancia de los hallazgos reconocidos con el Premio Nobel reside en el hecho de que proporcionan ejemplos trascendentes que confirman la participación de señales nerviosas identificables en las funciones cerebrales superiores, en este caso en la formación de la memoria y la ubicación espacial. Asimismo, estas investigaciones tienen profundas implicancias filosóficas al intentar proporcionar una respuesta al dilema acerca de cómo puede el cerebro crear un mapa del entorno que nos rodea y a la vez guiarnos en nuestros desplazamientos en ambientes complejos.

Investigaciones recientes utilizando técnicas de imágenes cerebrales así como otras realizadas en pacientes sometidos a intervenciones neuroquirúrgicas, han confirmado que las “células de lugar” y las “células grilla” también están presentes en los seres humanos. En pacientes con Alzheimer, tanto el hipocampo como la corteza entorrinal se ven afectados en las etapas iniciales y esas personas se pierden y no reconocen el medio que las rodea. El descubrimiento de estas células y sus conexiones, elementos básicos del sistema de posicionamiento del cerebro, representa una revolución en nuestra comprensión

del modo en el que grupos de células especializadas funcionan en conjunto para llevar a cabo funciones cerebrales superiores. Como señalara el profesor Kiehn en la alocución citada, “*Mediante experimentos brillantes, O’Keefe y los Moser nos han introducido a una nueva comprensión de uno de los más grandes misterios de la vida: cómo el cerebro es capaz de generar conductas haciendo posible la realización de actividades mentales fascinantes*”.

Guillermo Jaim Etcheverry
e-mail: jaimet@retina.ar

1. O’Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research* 1971; 34: 171-5.
2. O’Keefe J. Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp Neurol* 1976; 51: 78-109.
3. Fyhn M, Molden S, Witter MP, Moser EI, Moser MB. Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science* 2004; 305: 1258-64.
4. Hafting T, Fyhn M, Molden S, Moser MB, Moser EI. Micro-structure of spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 2005; 436: 801-6.
5. Sargolini F, Fyhn M, Hafting T, et al. Conjunctive representation of position, direction, and velocity in the entorhinal cortex. *Science* 2006; 312: 758-62.
6. Abbott A. Brains of Norway. *Nature* 2014; 514:154-7.
7. Moser EI, Kropff E, Moser M-B. Place cells, grid cells, and the Brain’s Spatial Representation System. *Annu Rev Neurosci* 2008, 31: 69-89.
8. Hartley T, Lever C, Burgess N, O’Keefe J. Space in the brain: how the hippocampal formation supports spatial cognition. *Phil Trans R Soc B* 2014, 369: 20120510. En: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2012.0510>; consultado el 1/2/2015.

The destruction of the past, or rather of the social mechanisms that link one’s contemporary experience to that of earlier generations, is one of the most characteristic and eerie phenomena of the late twentieth century. Most young men and women at the century’s end grow up in a sort of permanent present lacking any organic relation to the public past at the times they live in. This makes historians, whose business is to remember what others forget, more essential at the end of the second millennium than ever before. But for that very reason they must be more than mere chroniclers, remembrancers, and compilers, though this is also the historians’ necessary function. [...]

La destrucción del pasado, o más bien de los mecanismos sociales que enlazan nuestra experiencia contemporánea con la de generaciones anteriores, es una de los más característicos e inquietantes fenómenos de fines del siglo veinte. La mayoría de los hombres y mujeres jóvenes han crecido en una especie de presente permanente falto de ninguna relación orgánica con el pasado público de los tiempos en que viven. Esto hace que los historiadores, cuya tarea es recordar lo que los demás olvidan, sean más esenciales que nunca antes al final del segundo milenio. Por esta misma razón tienen que ser más que meros cronistas, *remembradores* y compiladores, aunque estas son también las necesarias funciones de los historiadores. [...]

Eric Hobsbawm (1917-2012)

The age of extremes. The history of the world 1914-1991 (1994). New York: Vintage, 1996.
The century: A bird’s eye view. p 3. Traducción castellana: Historia del siglo XX, Barcelona; Crítica, 2012. Traducido por Carme Castells Auleda, Juan Faci y Jordi Ainaud