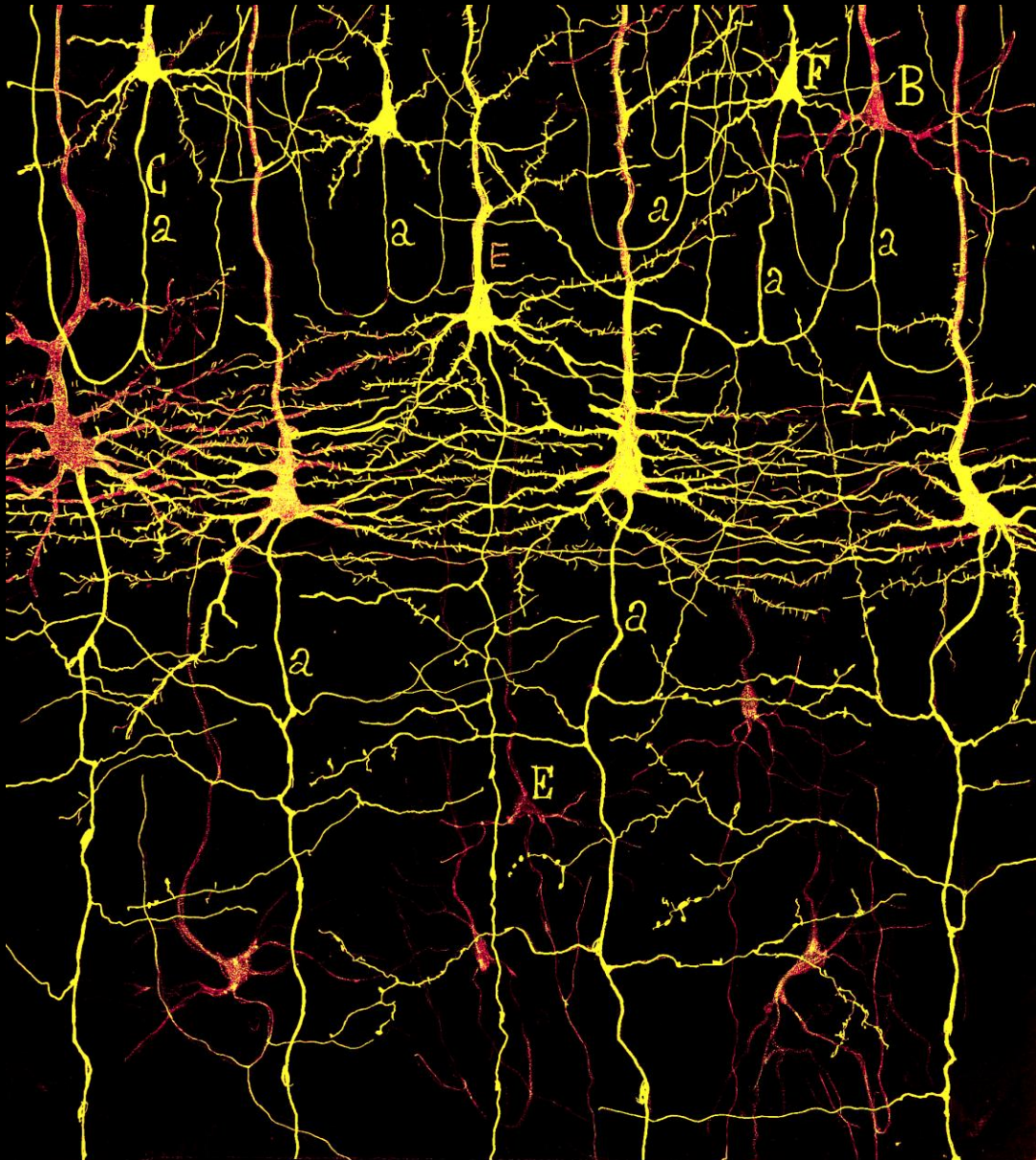




Entre Sinapsis

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROCIENCIA (SENC)



Human Brain Project

La participación española en el HBP

por Javier DeFelipe, Pilar Flores Romero y Gonzalo León-Serrano

Uno de los retos fundamentales de la neurociencia en el siglo XXI es comprender los mecanismos biológicos que subyacen en la actividad mental humana. Si lo logramos, podremos conocer mejor qué nos hace humanos, desarrollar tecnologías informáticas revolucionarias y descubrir nuevos tratamientos para las enfermedades que afectan al cerebro. Ahora, gracias al proyecto **Human Brain Project (HBP)**, tenemos estos tres objetivos más cerca de nuestro alcance. Uno de los objetivos principales del proyecto HBP es recopilar el conocimiento existente sobre el cerebro humano y tratar de reconstruir el cerebro, región a región, utilizando modelos basados en supercomputadores y simulaciones. Estos modelos ofrecen la perspectiva de una nueva comprensión del cerebro humano y sus enfermedades, y nuevas tecnologías robóticas y de computación. En enero 2013, la Comisión Europea apoyó esta estrategia y anunció la selección del HBP como uno de los dos grandes proyectos que serán financiados a través de su nuevo Programa FET Flagship. El Proyecto HBP comenzó oficialmente su primera fase el 1 de octubre de 2013 y está previsto que tenga una duración de diez años (2013-2023), con unos costes totales de aproximadamente 1000 millones de euros.

España tiene una larga tradición en el campo de la neurociencia a partir de los estudios pioneros de Santiago Ramón y Cajal y sus discípulos. Sin embargo, en los últimos años ha sido difícil mantener las investigaciones sobre el cerebro, así como otros estudios en otras disciplinas científicas, en los mismos niveles de inversión de antaño debido a la crisis económica. Por estos motivos, este proyecto representa una excelente oportunidad para promover y ampliar las investigaciones en España en el

campo de la neurociencia, la informática y la medicina, y para consolidar la cooperación internacional de los científicos españoles.

Por lo tanto, este proyecto representa una excelente oportunidad para promover y ampliar las investigaciones neurocientíficas en España y consolidar la cooperación internacional.

Gracias a las nuevas tecnologías que los participantes están desarrollando y al auténtico esfuerzo de colaboración y coordinación realizado entre los distintos laboratorios de investigación que participan en el proyecto, esperamos que el HBP tenga una repercusión crucial en la ciencia nacional, sobre todo en los campos principales a los que se dirige esta nueva iniciativa comunitaria: la Neurociencia, Medicina y Computación del futuro. Es importante señalar que el HBP está desarrollando una nueva estrategia para estudiar el cerebro que creemos que será muy eficaz para permitirnos avanzar de un modo espectacular en nuestro conocimiento del cerebro. Así pues, esperamos que algunos excelentes laboratorios (tanto de España como de otros países) que no participan en la actualidad se sumen a esta iniciativa en un futuro cercano. Estamos convencidos de que el HBP es un modelo adecuado para la investigación del cerebro y que España se beneficiará de esta iniciativa a través de la promoción de sus capacidades de investigación desde un enfoque interdisciplinario.

En la Fase de Lanzamiento del HBP participan 113 instituciones científicas de todo el mundo (80 organizaciones del consorcio original y 33 organizaciones más que se sumaron tras el procedimiento de ‘convocatoria abierta’). La participación española está representada por 12 laboratorios de investigación de 9 organizaciones científicas

Javier DeFelipe

Co-director Subproyecto 1 (Cellular) del HBP: Laboratorio UPM-CSIC Cajal de Circuitos Corticales (Centro de Tecnología Biomédica, UPM), Instituto Cajal (CSIC) y CIBERNED (Centro de Investigación en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas).

Pilar Flores Romero

Project Manager Subproyecto 1 (Cellular) del HBP: Laboratorio UPM-CSIC Cajal de Circuitos Corticales (Centro de Tecnología Biomédica, UPM).

Gonzalo León-Serrano

Coordinador nacional de la participación española en el HBP. Centro de Apoyo a la Innovación Tecnológica (CAIT, UPM).



cas de diferentes disciplinas de investigación (Figura 1), que representan el 8% de las instituciones participantes.

El Proyecto HBP se compone de 13 subproyectos: 9 subproyectos científicos, junto con los subproyectos de Aplicaciones, Ética y Sociedad y Gestión. Los participantes españoles intervienen en 7 subproyectos de investigación, así como en el subproyecto Gestión. El posicionamiento español en el

Partner no.	Short Name	Official Name
P4	BSC-CNS	Barcelona Supercomputing Center-Centro Nacional de Supercomputación
P57	UAM	Universidad Autónoma de Madrid
P58	UG	Universidad de Granada
P59	UPM	Universidad Politécnica de Madrid
P60	URJC	Universidad Rey Juan Carlos
P64	UB	Universidad de Barcelona
P65	UPF	Universidad Pompeu Fabra
P82	CSIC	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas
P100	UCLM	Universidad de Castilla La Mancha



Figura 1. Organizaciones de investigación españolas que participan en la Fase de Lanzamiento del HBP (2013-2016).

marco del proyecto abarca toda la gama de posibles funciones, desde colaborador de tarea a responsable de división, así como la participación en la gobernanza del proyecto.

Además, la representación española también se puede encontrar en algunos de los comités del proyecto, como ELSA y REC (Subproyecto 12: Ética y Sociedad) y PAC (Subproyecto 13: Gestión).

Por otro lado, España es uno de los cinco mayores beneficiarios del proyecto, ya que recibirá el 6% del total de los fondos en la Fase de Lanzamiento.

Los laboratorios españoles que participan en la Fase de Lanzamiento son los siguientes:

- Centro Nacional de Supercomputación, BSC-CNS (BSC)
- Instituto de Microelectrónica de Sevilla, IMSE (CSIC)
- Laboratorio de Estructura Sináptica, Syslab, (UCLM)
- Laboratorio de Neurociencia Computacional y Neurorrobótica, (UG)
- Laboratorio del Tálamo, (UAM)
- Laboratorio Cajal de Circuitos Corticales, CCCL, UPM-CSIC (UPM)

- Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid, CeSViMa (UPM)
- Grupo de Inteligencia Computacional, CIG (UPM)
- Grupo de Minería de Datos y Simulación, MIDAS, (UPM)
- Grupo de Investigación de Modelado y Realidad Virtual, GMRV (URJC)
- Entornos Virtuales Experimentales para Neurociencias y Laboratorio de Tecnologías, eventLab (UB)
- Grupo de Neurociencia Computacional y Teórica, (UPF)

Los subproyectos en los que participan los laboratorios españoles, sus funciones y áreas de actividad se muestran en la Figura 2.

España codirige uno de los 13 subproyectos, el SP1 “Datos Estratégicos del Cerebro del Ratón”, dentro de la División “Neurociencia Celular y Molecular”. El Laboratorio Cajal de Circuitos Corticales UPM-CSIC, CCCL (UPM) dirige este subproyecto. El objetivo global del SP1 es adquirir datos estratégicos a nivel molecular y celular del cerebro del ratón y alinearlos con la información del cerebro humano. Los mapas moleculares y estructurales del cerebro del ratón y del ser humano permitirán a los científicos estudiar un amplio abanico de problemas biológicos y médicos

y proporcionarán una base para realizar simulaciones por ordenador del sistema nervioso. El CCCL también participa en el SP2 y SP13. Por otra parte, el Syslab (UCLM) y el Laboratorio del Tálamo (UAM) también participan en el SP1 como responsables de tarea, trabajando en canalómica y receptómica neuronales, y en la caracterización de las conexiones talamo-corticales, respectivamente.

En el SP3 participa España a través de eventLab en el WP “Percepción-Acción”, cuyo objetivo es comprender cómo el cerebro humano mapea el cuerpo en el espacio basándose en las señales del tacto, visión y propiocepción. El Grupo de Neurociencia Computacional y Teórica de la UPF es la representación española en la Neurociencia Teórica del HBP (SP4) y está trabajando en la construcción de grandes modelos de la función cognitiva humana.

La Plataforma Neuroinformática (SP5) incluye la participación española con el Grupo de Minería de Datos y Simulación (MIDAS) y el Grupo de Inteligencia Computacional (CIG). Ambos grupos, pertenecen a la UPM, abordan problemas científicos relacionados con el desarrollo de herramientas para el análisis de datos estructurales y algoritmos para el diseño y predicción de la estructura de las neuronas.

España está representada por BSC, CeSViMa y URJC en el SP7 “Computación de Alto Rendimiento”. BSC es el laboratorio responsable de WP7.2: “Métodos Matemáticos, Modelos y Herramientas de Programación” y está trabajando en estrecha colaboración con SP6 (Simulación del Cerebro) para desarrollar herramientas de software y métodos numéricos para apoyar la simulación concurrente e interactiva del cerebro, visualización y análisis en la misma máquina. Además, BSC es el participante responsable de la gestión de la instalación de un superordenador para ejecutar simulaciones moleculares dinámicas y para la coordinación con PRACE y con otras infraestructuras de investigación (RIs). CeSViMa y URJC participan en tareas relacionadas con la visualización interactiva, análisis y control.

Para concluir, el Laboratorio de Neurociencia Computacional y Neurorrobótica

(UG) e IMSE (CSIC) están trabajando como responsables de tarea en el SP11 “Aplicaciones” en las áreas científicas “Neurociencia del Futuro” y “Computación del Futuro”, respectivamente.

A continuación transcribimos el contenido de nuestra respuesta a la carta abierta publicada en neurofuture.eu el 7 de julio de 2014 con el título “Open message to the European Commission concerning the Human Brain Project” (Carta abierta a la Comisión Europea sobre el Proyecto Cerebro Humano).

SP	Subproyectos	Laboratorios españoles	Función*	Socio(s) español(es)	Área de actividad
SP1	DATOS ESTRATÉGICOS DEL CEREBRO DEL RATÓN	CCCL Laboratorio del Tálamo Laboratorio de Estructura Sináptica, Syslab	DL, SPL, WPL, TL, TC	UPM UAM UCLM	Datos
SP2	DATOS ESTRATÉGICOS DEL CEREBRO HUMANO	CCCL	TC	UPM	Datos
SP3	FUNCIÓN DEL CEREBRO	eventLab	TC	UB	Datos
SP4	NEUROCIENCIA TEÓRICA	Grupo Neurociencia Comp. y Teórica	WPL, TL	UPF	Teoría
SP5	LA PLATAFORMA NEUROINFORMÁTICA	MIDAS CIG	WPL, TL	UPM	Plataformas
SP7	LA PLATAFORMA HPC	BSC-CNS CeSVIMA GMRV	WPL TL	BSC UPM URJC	Plataformas
SP11	APLICACIONES	Lab. Neur. Comp. Neurob. Instituto Microelectrónica Sevilla (IMSE)	TL, TC	UG CSIC	Aplicaciones
SP13	GESTIÓN	CCCL	TC	UPM	Gestión

*Función: Responsable de División (DL); Responsable de Subproyecto (SPL); Responsable de Paquete de Trabajo (WPL); Colaborador de Tarea (TC).

Figura 2. Subproyectos en los que participan laboratorios españoles, su función y área de actividad.

El importante papel de la neurociencia en el Human Brain Project

9 de julio de 2014

Los miembros del HBP se sienten doloridos por la carta abierta publicada en neurofuture.eu el 7 de julio de 2014 porque consideran que dicha carta divide más que une nuestros esfuerzos por comprender el cerebro. Sin embargo, reconocemos que los firmantes están seriamente interesados en el proyecto. A continuación, intentaremos aclarar algunas de las cuestiones principales que mencionan. También invitamos a los signatarios a hablar de sus inquietudes a través de un contacto científico directo con los científicos que dirigen el HBP y sus subproyectos.

¿Cuál es la naturaleza del HBP? El HBP es un proyecto de investigación multidisciplinario financiado por el programa Tecnologías Futuras y Emergentes (FET) de la Comisión Europea (CE) cuyo objetivo es desarrollar una plataforma de tecnología de la información y comunicación (ICT) que se pondrá a disposición de la comunidad científica internacional como una herramienta de investigación colaborativa. El proyecto persigue aprovechar la creatividad generada por la interacción entre las distintas disciplinas con el fin de desarrollar nuevas tecnologías para la neurociencia, la medicina y la computación. En este sentido, el HBP es un proyecto de ámbito interdisciplinario sin precedentes que agrupa a matemáticos, físicos, ingenieros, científicos de la computación, neurocientíficos teóricos y experimentales, neurocientíficos clínicos, neurólogos, filósofos y eticistas. El nivel de la colaboración requerido para que un equipo de esta naturaleza tenga éxito será un reto para todos nosotros. Con la carga de enfermedades cerebrales en Europa, que supone más de 800 mil millones de euros anuales, creemos firmemente que tal colaboración es un requisito previo para alcanzar nuevas fronteras en la investigación sobre el cerebro, a las cuales no podemos llegar con múltiples proyectos de investigación individuales.

Repercusión y alcance del HBP. Se prevé que las tecnologías que estamos desarrollando proporcionen una nueva metodología para estudiar el cerebro como un sistema multinivel que integre desde la genética a la cognición y la conducta. Esto también permitirá clasificar las enfermedades cerebrales en función de los datos biológicos y configurar sistemas de computación neuromórficos basados en los principios del diseño del cerebro. Para agrupar todas estas nuevas capacidades, el HBP pretende construir una plataforma ICT unificada que permitirá a todos los investigadores compartir recursos de información y trabajar juntos cooperativamente o con medios complementarios a través de fronteras disciplinarias e independientemente del lugar donde se encuentren en el mundo. El HBP no fue concebido como un proyecto de generación de datos, pero reconoce que algunos datos, los que son importantes para el desarrollo de las plataformas y que es poco probable que sean generados por otros, serán esenciales. La plataforma unificada está siendo diseñada para dar cabida a grandes proyectos de colaboración, e incluirá módulos para neuroinformática, informática médica, simulación cerebral, computación de alto rendimiento, computación neuromórfica y neurorobótica. Ya está en marcha para que esté disponible en 2016 para las comunidades de neurociencia, médica y computación. Los neurocientíficos, clínicos y científicos de la computación son imprescindibles para especificar y dar forma al desarrollo de las plataformas, así como para proyectar las rutas de acceso para que sus respectivas comunidades adopten las plataformas. Crear y dar soporte a una comunidad de usuarios abierta a las plataformas es uno de los objetivos más importantes del HBP y una parte esencial del programa de trabajo en curso.

¿Cuál es la contribución especial del HBP a la neurociencia? Cada año, la investigación en neurociencia recibe unos 1.000 millones de euros en Europa, y al menos 7.000 millones de dólares en el resto del mundo. Aunque este trabajo genera una cantidad ingente de datos valiosos, en la actualidad no existe ninguna tecnología para compartir, organizar, analizar e integrar esta información, más allá de los documentos e incluso las bases de datos. El HBP proporcionará la capa esencial que falta para avanzar hacia una reconstrucción y simulación multinivel del cerebro. Esto va a requerir desarrollar nuevo software y hardware de supercomputación, software de análisis, algoritmos, tecnología de búsqueda y mucho más. El objetivo es el cerebro del ratón, y en última instancia, el cerebro humano.

¿Qué aporta el HBP a la medicina? El HBP también tiene como objetivo proporcionar a la comunidad médica la capa tecnológica que falta para acceder a datos nuevos del paciente al tiempo que se respeta su privacidad. Son necesarias nuevas tecnologías que permitan realizar búsquedas de datos clínicos multinivel con patrones biológicos únicos en un gran número de pacientes que sufren todo tipo de trastornos. Estos patrones podrían servir para clasificar mejor las enfermedades cerebrales y elaborar un mapa preliminar de dichas enfermedades, señalar las posibles causas de la enfermedad, ayudar a las compañías farmacéuticas a entender por qué los fármacos tienen éxito o no lo tienen y permitir la modelización de las enfermedades del cerebro. Como neurocientíficos debemos asegurarnos de que nuestra labor es beneficiosa para la sociedad. Si bien el HBP no garantiza tratamientos para la curación de enfermedades, sus tecnologías servirán al menos para ofrecer mayores oportunidades en el diagnóstico de enfermedades relacionadas con el cerebro y encontrar nuevas dianas terapéuticas.

¿Cómo utiliza y desarrolla el HBP la computación? El HBP va a utilizar los datos neurocientíficos para configurar sistemas de computación neuromórficos. Esto representa realmente una oportunidad única y apasionante para Europa que nos permitirá aplicar y poner a prueba nuestros conocimientos sobre los circuitos cerebrales y los principios computacionales. Por primera vez, será posible construir grandes sistemas computacionales neuromórficos que aprovechen a fondo la capacidad de las modernas tecnologías electrónicas, incluyendo algunas características inspiradas en el cerebro, como la eficiencia energética y la capacidad de auto-organización y adaptación. Esto podría abrir un paradigma totalmente nuevo en la computación. Para tener éxito, construiremos un potente vínculo interdisciplinario entre la neuroinformática y los módulos de simulación para obtener circuitos de los datos biológicos como base para los sistemas neuromórficos.

¿Cuáles son las inquietudes de la carta abierta? La carta abierta expresa la preocupación de que estos objetivos son tan poco realistas que perjudicarán a la neurociencia en su totalidad, y afirma que no se sabe lo suficiente para asumir semejante reto. Compartimos esa incertidumbre. Sin embargo, nosotros sostenemos que nadie conoce en realidad cuántos datos neurocientíficos están actualmente disponibles porque nunca se han organizado y que ni siquiera se sabe la cantidad de datos que se necesitan para comenzar esta tarea. Reconstruir y simular el cerebro humano es una visión, un objetivo; los beneficios provendrán de la tecnología necesaria para llegar hasta allí. Esa tecnología, desarrollada por el HBP, beneficiará a toda la neurociencia, así como a los campos afines. Muchas otras áreas de la ciencia han demostrado que la simulación puede ser una herramienta para crear nuevo conocimiento, no sólo para confirmar resultados existentes.

¿Cuál es el planteamiento del HBP? El HBP quiere instar a la comunidad científica a aceptar el desafío de averiguar lo que sabemos, lo que podemos predecir y lo que aún debemos evaluar. Ésta es una propuesta para acometer un cambio en el paradigma metodológico, con el fin de combinar nuestros datos para extraer más valor del que ya generamos. También viene con un paradigma cultural: ya sea para reconstruir y simular una simple sinapsis, una neurona, región del cerebro, el cerebro completo o una enfermedad, grandes equipos de científicos, clínicos e ingenieros necesitan trabajar codo con codo en un mismo problema. Nos empuja a todos nosotros más allá de lo que estamos acostumbrados y de lo que nos hace sentir cómodos. Éste es un cambio de estado esencial que es necesario para aprovechar los datos de todos y sintetizar todo nuestro conocimiento. Si no acometemos semejante esfuerzo, la neurociencia no estará en condiciones de dar forma y explotar las tecnologías emergentes de supercomputación y grandes datos. La Comisión Europea tuvo visión de futuro al aceptar nuestra propuesta, y el espíritu de las iniciativas emblemáticas es ir más allá de lo que normalmente hacemos.

¿Cuál es la perspectiva global? Algunos de los comentarios aparecidos en los medios respecto a la carta abierta sugieren que la Iniciativa BRAIN estadounidense representa un plan de investigación de neurociencia mejor ideado porque distribuye en general los fondos en muchas áreas de investigación independientes. No hay duda de que esta iniciativa tiene un enorme valor. El HBP, sin embargo, es un proyecto de integración de datos, no de generación de datos, y tiene un presupuesto anual que es sólo una pequeña fracción de la Iniciativa BRAIN, que cuenta con una dotación de 500 millones de dólares anuales. Europa tiene la oportunidad de hacer algo único con el cerebro, la medicina y la computación que es sinérgico y complementario con otras iniciativas en curso sobre el cerebro. La plataforma común para la integración de los datos, un objetivo capital del HBP, es un ingrediente clave que falta en el arsenal de métodos disponibles en el campo de la neurociencia.

¿Cómo se va a revisar el HBP? La propuesta central fue evaluada de forma rigurosa durante casi cuatro años de deliberaciones previas a la propuesta, realizándose una evaluación final por parte de un panel de 25 expertos de todo el mundo en las disciplinas pertinentes. El proyecto se describe detalladamente con los objetivos y los resultados, que son rigurosamente supervisados por la CE. Después de 12 meses de la puesta en marcha, el proyecto se someterá al primer examen oficial en el que cada objetivo y resultado será verificado y evaluado por un panel de expertos independientes. La CE dispone de todos los mecanismos necesarios para supervisar y corregir la marcha del proyecto en caso de ser necesario.

¿La neurociencia cognitiva es parte del HBP? En la carta abierta se asegura que la neurociencia cognitiva ha sido retirada del proyecto. No cabe duda de que la cognición y la conducta son vitales para el HBP. Un grupo de neurocientíficos cognitivos fue reubicado recientemente en lo que se denomina Proyectos Satélites (PPs) del HBP, donde puede continuar sus investigaciones independientes. El Proyecto Central (CP) del HBP se centrará en la construcción de plataformas ICT. Conforme se establezcan y evolucionen con modelos detallados biológica y teóricamente, los neurocientíficos cognitivos serán esenciales para experimentar con dichos modelos y realizar experimentos biológicos. La neurociencia cognitiva y conductual se convertirá pues en un componente cada vez más importante del Proyecto Central para dar forma a las tecnologías según son desarrolladas y preparar el camino para que toda la comunidad neurocientífica cognitiva y conductual se conecte a las plataformas. De hecho, la neurociencia cognitiva y conductual se convertirá en el componente más importante de la neurociencia en el HBP durante el transcurso del proyecto. Sin embargo, para que esto ocurra, primero hay que establecer las plataformas.

¿En qué medida y por qué cambia la estructura del HBP? Con la finalización de la Fase de Lanzamiento y el comienzo de la Fase Operativa en 2016, la estructura del HBP se verá modificada. Según lo acordado por la CE y los Estados Miembros de la Unión Europea, a principios de este año, el proyecto se dividirá en un Proyecto Central y Proyectos Satélites, cada uno con un presupuesto anual de 50 millones de euros. La Junta Directiva del HBP ha acordado que el CP se centre en la puesta en marcha y mejora de la plataforma ICT, mientras que los PPs llevarán a cabo sus actividades de manera independiente, siendo la investigación impulsada por los investigadores, aprovechando los servicios ofrecidos por la plataforma ICT. Además, la Junta decidió que, en la Fase Operativa, algunas actividades de neurociencia cognitiva encajarían mejor en los Proyectos Satélites, donde podrían centrarse en la investigación impulsada por los investigadores recomendada por los firmantes de la carta abierta. La necesidad de sincronizar los subproyectos y dar cumplimiento a los criterios de la CE en lo relativo al CP y a los Proyectos Satélites dio lugar a debates y tuvieron que adoptarse decisiones difíciles. Los aproximadamente 10.000 investigadores neurocientíficos independientes en Europa tienen ahora una oportunidad ideal de participar en el HBP a través de los Proyectos Satélites y en el Proyecto Central. Algunos podrían entrar en este último en las diferentes etapas de la hoja de ruta.

¿Cómo se financian el Proyecto Central y los Proyectos Satélites? La financiación del CP no puede separarse de los presupuestos de neurociencia, ya que proviene de la sección ICT de la CE. Los fondos para los Proyectos Satélites provienen de los Estados Miembros. Proyecto Satélites es una denominación que cualquier proyecto actual o futuro puede obtener si es sinérgico con el CP. Aparte de una pequeña cantidad de financiación transnacional, no existe en la actualidad una financiación específica. Sin embargo, los proyectos que se convierten en Proyectos Satélites son considerados parte de los fondos complementarios para cada Estado Miembro. Está previsto que el componente de la neurociencia experimental sea en torno al 20% del presupuesto del proyecto, tanto para el Proyecto Central como para los Proyectos Satélites. Los miembros del consorcio HBP Central tendrán la posibilidad de desarrollar Proyectos Satélites, y no tendrán un acceso privilegiado a la financiación para sus propias investigaciones. Los Proyectos Satélites también proporcionan un mecanismo para que la industria participe en el HBP.

¿Cómo funciona el HBP? El proyecto reconoce que la gobernanza debe evolucionar a medida que dicho proyecto se desplaza a la siguiente fase, y el Comité Ejecutivo ya se ha reunido con los asesores del proyecto para dar comienzo a esta transformación. Se esperan otros cambios después de la evaluación de la propuesta del Acuerdo Marco de Asociación de la CE, y además se prevé que se produzcan más cambios durante el período de vigencia del HBP, ya que el proyecto se convierte en un recurso global para la neurociencia, la medicina y la computación. Los cambios estructurales tienen como objeto salvaguardar los objetivos del proyecto y garantizar que las comunidades de neurociencia, medicina y computación estén equitativamente representadas.

El HBP es un esfuerzo colectivo. Para terminar queremos poner de manifiesto que el objetivo fundamental del HBP es servir a las comunidades de todo el mundo cuyo campo es la Neurociencia, la Medicina y la Computación. Nuestra esperanza es que este proyecto una a estas comunidades y que, junto con los Proyectos Satélites, podamos realizar grandes e importantes progresos. El HBP no es un mecanismo de financiación y, desgraciadamente, no puede incluir todos los trabajos valiosos e importantes en todas las etapas. El HBP persigue la unión mediante la creación de tecnologías que todos, incluidos los firmantes de la carta abierta, consideran útiles. Nuestra mayor esperanza es poder trabajar juntos y conseguir que el HBP sea un modelo a seguir para Europa.

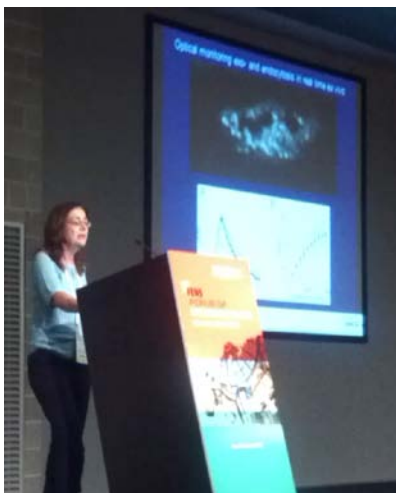
El encuentro europeo en Neurociencia:

9th FENS Forum of Neuroscience

por María Luz Montesinos (Comité de Comunicación SENC)

El pasado mes de julio se celebró el 9th FENS Forum of Neuroscience, una oportunidad inigualable para tomar el pulso de la neurociencia europea, que este año tuvo lugar en Milán. Considerando los graves problemas de financiación que sufre la ciencia española, la participación de SENC (más de 300 inscripciones) fue un gran éxito. Como muestra, resumimos en este artículo las presentaciones realizadas por nuestros speakers.

Lucía Tabares (Universidad de Sevilla) presentó los últimos resultados de su laboratorio sobre los mecanismos básicos de la organización funcional de la sinapsis, utilizando técnicas electrofisiológicas y de imagen para investigar la dinámica de los contingentes de vesículas y de las zonas activas, así como las moléculas que regulan la probabilidad de liberación. Recientemente han encontrado que la calcineurina regula tanto la exocitosis como la endocitosis en el terminal nervioso motor.



Lucía Tabarés durante la presentación de los últimos resultados de su laboratorio

Shira Knafo (Universidad del País Vasco) organizó, junto a Tim Bussey (University of Cambridge), el simposio "Pharmacological and optogenetic control of cognition". Aquí se discutieron los progresos realizados en la comprensión de las bases moleculares y celulares de la función cognitiva gracias a la combinación de técnicas farmacológicas, moleculares y optogenéticas.

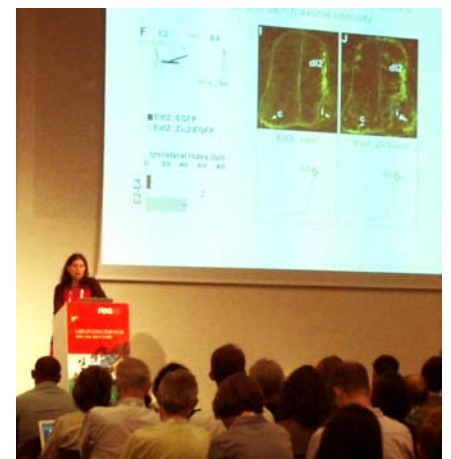
En particular, Shira Knafo propuso un nuevo enfoque en el tratamiento del Alzheimer en estadios tempranos encaminado, no a la disminución de los niveles de beta-amiloide, sino a la mejora de la función sináptica.



Shira Knafo durante el simposio "Pharmacological and optogenetic control of cognition"

Junto a **Artur Kania** (Université de Montréal), **Eloisa Herrera** (Instituto de Neurociencias de Alicante) organizó el simposio "Emergent concepts in axon guidance", centrado en cómo los efectores

que promueven la guía axonal actúan en concierto para especificar el desarrollo de los tractos nerviosos, así como en las relaciones existentes entre trayectorias axonales embrionarias y funciones en el sistema nervioso adulto.



Eloisa Herrera durante el simposio "Emergent concepts in axon guidance"

Eloisa Herrera nos contó cómo en especies con simetría bilateral la existencia de tractos o "cables" ipsilaterales y comisurales, que distribuyen la información sensorial procedente de ambos lados del cuerpo para integrarla en los principales núcleos de procesamiento del cerebro, es esencial para la elaboración de una respuesta motora coordinada. Sus investigaciones en los últimos años han revelado algunos de los mecanismos moleculares críticos para la correcta formación de los tractos ipsilaterales y demuestran que las alteraciones en la expresión de los genes, como el factor de transcripción Zic2 o los receptores de la familia de las tirosinas quinasa EphA4 o EphB1, producen fenotipos de descoordinación sensorial y motora en el individuo adulto.

Paola Bovolenta (Centro de Biología Molecular Severo Ochoa) nos habló de cómo la vía de señalización Shh contribuye de forma importante a la especificación de las estructuras oculares y sus conexiones. En su ponencia, nos presentó datos que demuestran que Boc y Cdon (dos moléculas de adhesión ya implicadas en la ruta Shh) actúan como “decoy receptors” para Shh, regulando la especificación proximodistal de la vesícula óptica y la diferenciación de una sub-población de las células ganglionares de la retina.



Paola Bovolenta

Amanda Sierra (Universidad del País Vasco) organizó el simposio “Mechanisms of microglia phagocytosis in health and disease”, y explicó cómo la microglía controlaba mediante fagocitosis el exceso de células generadas en el nicho neurogénico del hipocampo adulto, acoplando dicho proceso a la apoptosis de las mismas. Los últimos resultados de su laboratorio muestran que en el cerebro epiléptico la fagocitosis microglial se desacopla de la muerte neuronal, lo que lleva a la acumulación de células apoptóticas y al desarrollo de una respuesta inflamatoria, y contribuye al deterioro del hipocampo.



Amanda Sierra durante el simposio “Mechanisms of microglia phagocytosis in health and disease”



Gertrudis Perea en el stand de la SENC

Usando técnicas optogenéticas para manipular la actividad de los astrocitos en el córtex visual de ratón, **Gertrudis Perea** (Instituto Cajal) mostró cómo éstos regulan la transmisión sináptica, tanto excitatoria como inhibitoria, influyendo en el procesamiento de la información cortical.

Beatriz Rico (Instituto de Neurociencias de Alicante) organizó el simposio “Development and function of GABA circuits”, y en su exposición se centró en el papel de Neuregulin-1 y su receptor ErbB4, codificados por genes ligados a la esquizofrenia, sobre la actividad gabaérgica y su impacto en la excitabilidad cortical.



Beatriz Rico durante el simposio “Development and function of GABA circuits”

Nuria Flames (Instituto de Biomedicina de Valencia) organizó el simposio “Regulatory mechanisms of neuronal specification”. El grupo de Nuria Flames estudia los mecanismos moleculares encargados de generar y mantener la diversidad de tipos neuronales. Usando *Caenorhabditis elegans*, un modelo relativamente fácil de manejar que posee los principales tipos neuronales existentes en mamíferos (lo que abre la posibilidad de identificar mecanismos de generación de diversidad neuronal conservados en la evolución), su laboratorio se ha centrado en las neuronas dopaminérgicas y serotoninérgicas, debido a su gran relevancia clínica. Así, su grupo ha identificado factores de transcripción claves en la espe-

cificación de ambos tipos neuronales y está desarrollando protocolos de generación de neuronas dopaminérgicas a partir de células madre.



Nuria Flames durante el simposio “Regulatory mechanisms of neuronal specification”

Combinando técnicas de imagen *in vivo* con estudios de trasplante en ratón, el laboratorio dirigido por **Guillermina López-Bendito** (Instituto de Neurociencias de Alicante) ha mostrado recientemente cómo la actividad espontánea de las neuronas talámicas regula la tasa de crecimiento de los axones tálamo-corticales, permitiéndoles seguir así las rutas adecuadas y establecer conexiones específicas en el córtex. En su charla, se centró en el papel que juega la regulación transcripcional del sistema de señalización Slit1/Robo1 en dicho proceso, y en los mecanismos que regulan el programa de actividad espontánea de las neuronas talámicas durante el desarrollo.



Guillermina López-Bendito

Otro evento a destacar, de gran relevancia para la neurociencia española, fue el reconocimiento de la labor realizada por Mara Dierksen, Presidenta de SENC, que recibió el premio “Dana/EDAB Neuroscience Outreach Champion”. Las sesiones de posters fueron intensas y realmente animadas. ¡Y no todo fue ciencia en el FENS Forum, también hubo tiempo para la fiesta!∞

Sinapsis: la reconstrucción de los espacios interneuronales

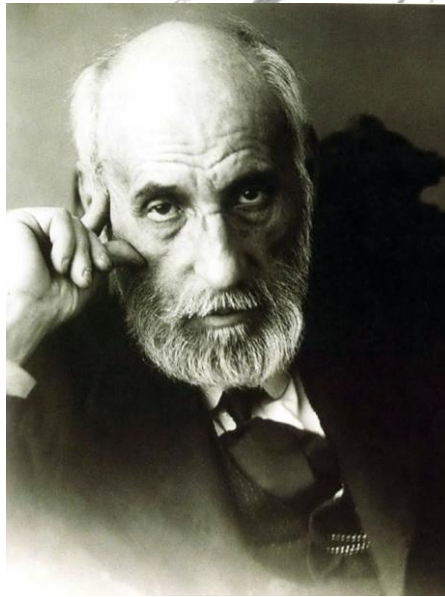
Entrevista a Rafael Luján

por Lucía Callén

Desde la Teoría Neuronal desarrollada por Cajal en 1889, en la que se concedía a las neuronas la independencia morfológica, nuevos espacios dentro de esa selva impenetrable, constituida por la frondosa y tupida red del sistema nervioso, se desvelaron a los ojos de los investigadores bajo la luz del arcaico microscopio de finales del siglo XIX. Para Ramón y Cajal, fue precisamente esta inspiración contemplativa de la naturaleza lo que le llevó al uso de un tejido nervioso en construcción. En lugar de utilizar animales adultos para aplicar el método de tinción basado en cromato de plata y desarrollado por el italiano Camillo Golgi, lo hizo en animales jóvenes y embriones todavía en desarrollo:

...Puesto que la selva adulta resulta impenetrable e indefinible, ¿por qué no recurrir al estudio del bosque joven, como si dijéramos, en estado de vivero?

Esta sencilla pero ingeniosa idea junto con el análisis meticuloso de miles de preparaciones de distintas regiones cerebrales en diversas especies y en sus diferentes etapas de desarrollo, le permitirían confirmar la existencia de esas posibles zonas de contacto, o zonas de aposición, como él mismo las denominaba, donde ocurriera acaso el entonces inexplicable salto de la transmisión del impulso nervioso.



Pero el considerado padre de la Neurociencia moderna no se quedaría en la simple descripción anatómica de las conexiones neuronales, si no que, más adelante en su carrera investigadora, definiría también la dirección que tiene el impulso nervioso en la famosa *Ley de Polarización Dinámica*:

La transmisión del movimiento nervioso se produce siempre desde las ramas protoplasmáticas y cuerpo celular al axón o expansión funcional. Toda neurona posee, pues, un aparato de recepción, el soma y las prolongaciones protoplasmáticas, un aparato de emisión, el axón, y un aparato de distribución, la arborización nerviosa terminal.

Sin embargo, en 1897, al darse cuenta de que el soma o cuerpo celular no siempre intervenía en la transmisión del impulso nervioso, sustituiría esta teoría por la de polarización axípeta.

Han pasado ya 80 años desde la muerte del prolífico neurocientífico y mucho ha avanzado la neurociencia desde esta revolución conceptual. El tejido nervioso pasó de ser una red amorfa indiscernible a tener una organización cuyo elemento funcional básico eran células individualizadas unidas por zonas de aposición que todavía no tenían nombre propio. Fue Sir Charles Scott Sherrington quién las bautizaría con el nombre con el que hoy en día son harto conocidas en nuestro campo: sinapsis, mención de la "unión firme" que, paradójicamente, supone un vacío físico entre dos neuronas. Entre la década de los 50 y 60, los fisiólogos Bernard Katz, Paul Fatt, José del Castillo, y Roberto Miledi, mediante los experimentos realizados en placas musculares de rana, establecieron la bases para postular la teoría cuántica de liberación del neurotransmisor dando una primera explicación de lo que podía estar ocurriendo en aquellos misteriosos espacios neuronales para permitir el paso del impulso nervioso en el vacío. Estos investigadores observaron que la acetilcolina era liberada en forma de cuantos en los terminales nerviosos de la placa motora y registraron los cambios que se generaban en el potencial de membrana utilizando micro-electrodos capilares de menos de 0.5 micras de diámetro.

Paralelamente, durante aquella década, los trabajos de Hodgkin y Huxley en el axón del calamar gigante describirían cómo los mecanismos iónicos generaban y transmitían los potenciales de acción en las neuronas. Pero ha sido, finalmente, la aparición del microscopio electrónico, desde que Klein y sus colaboradores consiguieran microfotografiar, por primera vez en 1971, vesículas sinápticas de noradrenalina, lo que ha permitido describir más al detalle los mecanismos celulares y subcelulares que tienen lugar durante el proceso de la neurotransmisión en las sinapsis químicas.

A pesar de que muchos estudios de la neurociencia moderna se han detenido, desde entonces, en la arquitectura de dicho matrimonio funcional entre neuronas, describir minuciosamente cómo tiene lugar este proceso químico y qué proteínas y moléculas están involucradas sigue siendo todavía un sutil enigma para los investigadores. El grupo del Profesor Rafael Luján, que dirige el Laboratorio de Estructura Sináptica en la Universidad de Castilla-La Mancha, utiliza novedosas técnicas inmunohistológicas a alta resolución con el microscopio electrónico para desentrañar la arquitectura molecular de las sinapsis. Sus investigaciones han revelado que los receptores y los canales iónicos presentan una distribución heterogénea a lo largo de la superficie neuronal y de forma diferencial en las distintas células y han demostrado, de hecho, la existencia de una especificidad en la localización espacial de cada uno de ellos. En la siguiente entrevista, el profesor Luján nos hablará de sus investigaciones sobre la estructura, la localización y los procesos que regulan los canales de K^+ insensibles al voltaje dentro de las sinapsis, tales como los canales rectificadores de entrada de K^+ acoplados a proteínas G, *G protein-coupled inwardly rectifying K^+ channels* (canales GIRK), y los canales de K^+ de baja conductancia activados por Ca^{2+} , *small-conductance Ca^{2+} -activated K^+ channels* (canales SK). Estos canales están presentes en la membrana plasmática de las neuronas y pueden ser utilizados para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas durante algunos procesos patológicos del sistema nervioso.

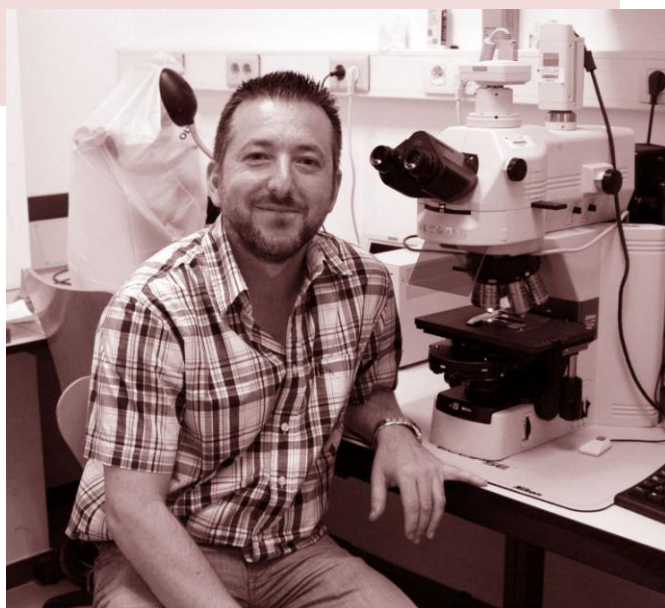
Rafael Luján

Rafael Luján es Catedrático de Histología en la Universidad de Castilla-La Mancha, desde donde dirige el Laboratorio de Estructura Sináptica. Su trabajo de investigación está focalizado en desentrañar distintos aspectos de la estructura funcional de la neurona y, particularmente, se focaliza en entender los principios fundamentales que regulan la localización celular y subcelular de los receptores y canales iónicos durante los procesos de señalización neuronal en el cerebro con tal de identificar nuevas dianas moleculares y estrategias terapéuticas para tratar distintas enfermedades del sistema nervioso. Sus trabajos han demostrado que existe una localización diferenciada en la composición de subunidades y el clustering de los canales de potasio GIRK y SK a lo largo de la membrana plasmática de las neuronas del hipocampo.

ENTREVISTA:

Profesor, los canales GIRK y SK forman parte de complejos moleculares dentro de los cuales interaccionan una gran variedad de proteínas esenciales para la transmisión. ¿Por qué es importante el estudio concreto de este tipo de canales iónicos para entender el funcionamiento de la sinapsis?

En general, el conocer la localización subcelular de un receptor o canal iónico es esencial para entender la fisiopatología de numerosas enfermedades neuronales, lo que puede ayudarnos al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Desde este punto de vista, el estudio de la localización subcelular de los canales GIRK y SK es tan interesante como la de cualquier otro canal iónico. Sin embargo, el motivo por el cual creemos que los canales GIRK y SK pueden tener un interés adicional sobre otros muchos canales iónicos es porque al ser los únicos canales de potasio insensibles al voltaje necesitan de otros mecanismos para poder activarse. En el caso de los canales GIRK y SK, se activan mediante su asociación molecular y funcional a receptores para neurotransmisores o a otros canales



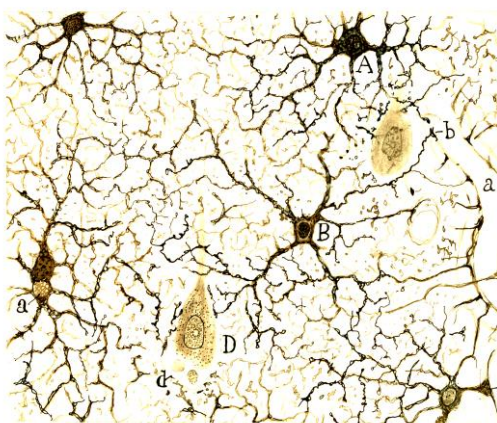
iónicos, algunos de los cuales sabemos que están presentes en las sinapsis, formando complejos macromoleculares.

Teniendo en cuenta la estructura general de la sinapsis, los receptores y canales iónicos se distribuyen en localizaciones específicas en la superficie de las neuronas que la conforman. En los últimos años, se han acumulado evidencias que manifiestan la importancia de la distribución espacial de los receptores para cumplir una función específica. ¿Podría describirnos qué tipos de dominios y subdominios se establecen en las membranas sinápticas y en qué compartimentos concretos se encuentran los canales GIRK y SK?

En efecto, hoy día está totalmente aceptado en la comunidad neurocientífica que la función de una determinada neurona depende del conjunto de receptores y canales iónicos sobre su membrana plasmática, y, muy especialmente, de su localización subcelular y de la cantidad en la que están presentes en un compartimento concreto. No es lo mismo que una determinada molécula de señalización neuronal se localice en las espinas dendríticas, donde posiblemente esté implicada en la recepción de información y creación de potenciales postsinápticos, que se localice en los terminales axónicos, donde posiblemente esté implicada en la regulación de la liberación de un neurotransmisor. En el caso de la corteza cerebral, los canales GIRK y SK predominan en los compartimentos postsinápticos y, muy especialmente, en las espinas dendríticas, donde abundan a lo largo de membrana plasmática extrasináptica y, en menor medida, en la membrana sináptica de las sinapsis excitadoras. Además, alrededor del 20% de los canales GIRK y SK se localizan en compartimentos presinápticos, mayoritariamente en las terminaciones axónicas. Estos datos morfológicos sugerían que GIRK y SK estaban implicados en distintos procesos de la comunicación neuronal, como así se pudo comprobar posteriormente con técnicas funcionales. Ahora bien, uno de los aspectos más sobresalientes de nuestra investigación es que hemos demostrado que la localización subcelular de los canales GIRK y SK es

En el laboratorio, ¿cómo llevan a cabo técnicamente la localización subcelular de los receptores?

Para el estudio de la localización subcelular de receptores y canales iónicos, en el laboratorio empleamos varias técnicas inmunohistoquímicas a nivel de microscopía electrónica, utilizando siempre marcadores particulados (partículas de oro), lo que nos permite llevar a cabo estudios cuantitativos. Estas técnicas permiten la localización subcelular de cualquier proteína o molécula de señalización con el más alto nivel de resolución posible. Entre estas técnicas, está la que podríamos denominar la *inmuno-crio fractura*, desarrollada por un colaborador japonés hace unos 10 años, que a día de hoy es considerada como la técnica de microscopía electrónica más sensible y cuantificable que existe.



*Dibujo de Corteza Cerebral por S. Ramón y Cajal.
Cedido por el Instituto Cajal.*

"(...) la localización subcelular de los canales GIRK y SK es dependiente del tipo celular, entre otros motivos porque se asocian con distintos receptores y canales iónicos."

dependiente del tipo celular, entre otros motivos porque se asocian con distintos receptores y canales iónicos. Por ello, la localización subcelular de GIRK y SK en el cerebelo o en otras regiones difiere en varios aspectos de la existente en la corteza cerebral.

SINAPSIS EXCITADORAS Y NEUROMODULACIÓN

Dentro de las sinapsis excitadoras, ¿podría explicarnos cómo este tipo de canales iónicos independientes de voltaje

modula la actividad neuronal y, a su vez, qué mecanismos regulan su función?

Al ser canales de potasio, la apertura de los canales GIRK y SK produce una salida de iones potasio fuera de la neurona, lo que provoca una hiperpolarización de la membrana plasmática. Aunque el resultado final es el mismo en ambos casos, se activan de manera diferente. Si utilizamos, por ejemplo, el caso del hipocampo, que posiblemente sea la región nerviosa donde los mecanismos de activación y regulación sean más conocidos, sabemos que los canales SK están asociados molecular y funcionalmente con los receptores de glutamato tipo NMDA en las sinapsis excitadoras de las células piramidales. Tras la liberación de glutamato en una sinapsis excitadora, la activación de los receptores de NMDA permite la entrada de iones de Ca^{2+} , que actúa como mensajero químico que activa los canales SK gracias a la presencia de calmodulina como parte integral del canal. La activación de SK produce la salida de iones potasio, lo que da lugar a una reducción en los potenciales postsinápticos excitadores de las espinas dendríticas hipocámpales. Si estos canales SK se inhiben mediante un agente bloqueante como la apamina, uno de los compuestos presentes en el veneno de la abeja, los potenciales postsinápticos excitadores producidos por los receptores NMDA son mayores. Por tanto, los canales SK reducen la actividad producida por los receptores NMDA. Por lo que se refiere a los mecanismos que regulan la función de los canales SK, se sabe que en los complejos macromoleculares en los que están presentes, también se localizan la proteína fosfatasa 2A (PP2A) y la proteína quinasa 2 (CK2), dos enzimas encargadas de la desfosforilación y fosforilación, respectivamente, de los canales SK. La PP2A incrementa la sensibilidad a los iones calcio del canal, mientras que la CK2 los inactiva.

En relación a los canales GIRK, se activan por las subunidades de la proteína G tras activación de un receptor asociado a proteínas G ó receptor metabotrópico. En el hipocampo, los canales GIRK se activan por los receptores de GABAB, donde reducen la excitabilidad neuronal asociada con las sinapsis excitadoras. En lo referente

a los mecanismos que regulan la función de los canales GIRK, en los complejos macromoleculares donde se localizan los receptores de GABAB también se encuentran la proteína quinasa A (PKA), la proteína fosfatasa 1 (PP1) y la proteína fosfatasa 2A (PP2A). La PKA facilita la activación del canal GIRK, mientras que PP1 y PP2A reduce su activación por las subunidades.

Uno de los conceptos más relevantes en el estudio de la sinapsis es el de plasticidad, ¿podría explicarnos qué se entiende por "plasticidad sináptica" y cuáles son los mecanismos moleculares generales que regulan los cambios en la neurotransmisión?

Si entendemos por plasticidad la capacidad del cerebro para cambiar de manera dinámica, la plasticidad sináptica la podríamos definir como la capacidad que presentan las neuronas de alterar su capacidad de comunicación con otras neuronas. Estos cambios plásticos resultan de la acción y densidad de varios tipos de receptores localizados en las sinapsis. Dos de los mejor caracterizados mecanismos de plasticidad sináptica implican la acción de los receptores NMDA y AMPA. Otro mecanismo depende de segundos mensajeros que regulan la transcripción génica y cambios en los niveles sinápticos de CAMKII, y está regulado por procesos de fosforilación de proteínas. Hoy sabemos que, además de receptores, también están implicados canales iónicos como los SK, que intervienen en la plasticidad mediada por los receptores NMDA.

¿Cómo están implicados los canales SK2 en este proceso?

El mecanismo de activación y su implicación en los procesos de plasticidad sináptica en el hipocampo fue descrito por el laboratorio del Profesor John Adelman (Vollum Institute, Portland, Oregón, USA), quien clonó los canales SK hace algo menos de 20 años. La subunidad SK2 se localiza en las sinapsis excitadoras hipocámpales, lugar donde se concentran los receptores glutamatérgicos de NMDA. Tras inducir químicamente un proceso de plasticidad sináptica como una potenciación a largo plazo (LTP) y el em-

pleo de técnicas de inmunomicroscopía electrónica hemos demostrado que la implicación de los canales SK en dicho proceso se debe a su internalización a dominios citoplasmáticos. La reducción de canales SK de las sinapsis excitadoras es la responsable de la respuesta sináptica aumentada y prolongada de los receptores NMDA durante la LTP.

Por tanto, podemos afirmar que su localización subcelular es importante para una respuesta sináptica normal y, de hecho, según sus investigaciones, parece establecerse una variación espacio-temporal de los canales SK2 en las neuronas piramidales durante el desarrollo del hipocampo de ratón. ¿Cómo podría influir este patrón de expresión en el desarrollo de procesos cognitivos complejos como la formación de la memoria?

Ese aspecto concreto no ha sido investigado experimentalmente, al menos de una manera consistente. No obstante, en el caso concreto de los canales GIRK y SK, sabemos que presentan un incremento progresivo en sus patrones de expresión temporal en el hipocampo, desde niveles muy bajos en la primera semana del desarrollo postnatal hasta alcanzar sus máximos niveles en el estado adulto. Si estos niveles adultos son los que se necesitan para el funcionamiento normal de la señalización neuronal en un proceso cognitivo, y teniendo en cuenta que GIRK y SK predominan en las espinas

"La reducción de canales SK de las sinapsis excitadoras es la responsable de la respuesta sináptica aumentada y prolongada de los receptores NMDA durante la LTP."

dendríticas, las alteraciones en estos niveles de expresión durante el desarrollo podrían estar relacionadas con determinados retrasos mentales, en lo que se sabe que existe una alteración en la morfología y el número de espinas dendríticas, lo cual está asociado

con la deficiencia cognitiva característica de dichos retrasos mentales.

¿De qué factores depende la variación en la expresión de este receptor, así como su distribución en los distintos dominios sinápticos, y qué otras consecuencias patológicas podría tener la desregulación funcional de estos canales?

La variación en la expresión de un receptor o un canal iónico depende de varios factores, de los que yo destacaría dos. Uno de los factores determinantes es la función o proceso en el que vayan a estar implicados. Tenemos la tendencia a pensar que un receptor o un canal iónico están relacionados siempre con los procesos de transmisión sináptica. Sin embargo, hoy día sabemos que pueden llevar a cabo otras muchas funciones diferentes durante el desarrollo pre- y postnatal, como son la proliferación, migración y diferenciación neuronal, la supervivencia neuronal o los procesos de sinaptogénesis. Otro de los factores implicados es la asociación con diferentes receptores o canales iónicos. Por ejemplo, los canales SK se asocian con los receptores NMDA en las sinapsis excitadoras de las células piramidales del hipocampo. Sin embargo, en las células de Purkinje del cerebelo, los canales SK no se localizan en las sinapsis excitadoras ya que dichas células no expresan receptores funcionales de NMDA.

La distribución en distintos dominios sinápticos también tiene importantes consecuencias funcionales. Aquellos receptores que se localizan en la parte central de la sinapsis, se van a unir más rápidamente a su neurotransmisor y, por tanto, se pueden activar antes. Sin embargo, aquellos receptores localizados en la periferia o en el filo de la sinapsis, van a activarse algo más tarde porque el neurotransmisor debe de difundir y alcanzar estos receptores algo más alejados. La constatación de estas consecuencias las tenemos en los receptores de glutamato: los receptores AMPA están localizados en el centro de la sinapsis y se activan muy rápidamente, mientras que los receptores metabotrópicos

están localizados en el filo de la sinapsis y tardan más tiempo en activarse.

En cuanto a las consecuencias patológicas, los canales SK se han implicado en procesos de aprendizaje y memoria, esquizofrenia, sordera y alteraciones del sueño.

En la práctica clínica, ¿sería posible controlar estos factores?

Más que poder llegar a controlarlos, para la práctica clínica es fundamental el conocer esos factores implicados en la variación de la expresión de un determinado receptor o canal iónico. Este conocimiento es la base para el desarrollo de nuevos fármacos y estrategias terapéuticas adecuadas. Por ejemplo, varios procesos patológicos como la isquemia e hipoxia que se producen tras un paro cardíaco dan lugar a la muerte neuronal por una entrada masiva de los receptores NMDA. En la clínica se han empleado antagonistas de estos receptores para prevenir la muerte neuronal, pero dado que los receptores NMDA están localizados en prácticamente todas las sinapsis del sistema nervioso central, los efectos secundarios de esos antagonistas han sido más graves que su efecto beneficioso primario. Dado que los canales SK se asocian molecular y funcionalmente con los receptores NMDA, y sólo están presentes en determinados tipos neuronales, estos canales son una nueva diana terapéutica sobre la que poder actuar farmacológicamente. De hecho, compuestos que mantienen activo al canal SK durante más tiempo que en condiciones basales han demostrado tener un efecto beneficioso aumentando la supervivencia neuronal tras un proceso de isquemia/hipoxia.

SINAPSIS INHIBIDORAS

Además de las sinapsis excitadoras, reguladas principalmente por los receptores de glutamato, en el cerebro existen también las sinapsis inhibitoras, mediadas principalmente por los receptores GABAérgicos. En el contexto de su trabajo, ¿qué particularidades destacaría de dichas sinapsis inhibitoras y de su importancia fisiológica?

Aunque por término medio las sinapsis GABAérgicas representan alrededor del 20-30% de las sinapsis, aunque esto depende directamente de la región nerviosa, juegan un papel tan importante como las sinapsis glutamatérgicas. De hecho, el funcionamiento del cerebro en condiciones normales depende de un estricto balance entre la excitación producida por las sinapsis excitadoras y la inhibición producida por las sinapsis GABAérgicas. Da la casualidad de que la mayoría de los receptores y canales iónicos que estudiamos en el laboratorio se localizan mayoritariamente en las sinapsis excitadoras, pero las sinapsis inhibitoras expresan un conjunto de receptores y canales iónicos cuyas alteraciones están igualmente implicadas en patologías neuronales.

Su trabajo ha demostrado que existe una relación funcional entre los receptores GABAérgicos y los canales GIRK? ¿Cómo tiene lugar esta relación en las membranas pre- y post-sinápticas? ¿Se ha demostrado también una interacción molecular entre ellos?

Se ha demostrado con varias técnicas bioquímicas que los receptores GABAérgicos de GABAB interaccionan molecularmente con los canales GIRK en varias regiones nerviosas, en las que además se ha mostrado mediante técnicas electrofisiológicas que interaccionan funcionalmente. En su localización postsináptica, los canales GIRK regulan la excitabilidad neuronal produciendo una hiperpolarización de la membrana. No obstante, tanto los receptores de GABAB como los canales GIRK se localizan también, aunque en menor proporción, a nivel presináptico en los terminales axónicos excitadores. La interacción molecular a nivel presináptico es más difícil de demostrar, dada la dificultad de poder aislar completamente esos compartimentos subcelulares. Sin embargo, los datos funcionales indican que la activación de los receptores de GABAB inducen la apertura de los canales GIRK, e intervienen en la regulación de la liberación de glutamato. Los datos morfológicos demuestran que están en los mismos dominios de membrana y

muy próximos unos a otros, lo que sugiere una asociación molecular. Por tanto, estos canales iónicos juegan papeles bien distintos en función de su localización subcelular.

Los canales GIRK están formados por la asociación multimérica de distintos tipos de subunidades, GIRK1, GIRK2, GIRK3 y GIRK4, las cuales se expresan con distintos patrones en diferentes neuronas del SNC y, por tanto, tienen una composición específica en cada tipo neuronal ¿Podría darnos algún ejemplo de cómo influye la composición en la funcionalidad de estos receptores?

Aunque se disponen de numerosos datos de cómo la composición de subunidades canales iónicos como los receptores AMPA, NMDA o los receptores de GABAA influyen las propiedades funcionales del canal, no se dispone de mucha información sobre los canales GIRK debido al reducido número de laboratorios que trabajan en estos canales iónicos. En cualquier caso, sabemos que en sistemas de expresión, las combinaciones posibles que dan lugar a canales funcionales son: GIRK1/GIRK2, GIRK1/GIRK3, GIRK1/GIRK4, GIRK2/GIRK3, GIRK2/GIRK4, GIRK2/GIRK2 y GIRK4/GIRK4. Aquellos canales GIRK que poseen la subunidad

" Los datos funcionales indican que la activación de los receptores de GABAB inducen la apertura de los canales GIRK, e intervienen en la regulación de la liberación de glutamato. "

GIRK1 presentan una mayor conductancia a los iones K^+ y una mayor probabilidad de apertura del canal. Por su parte, aquellos canales que poseen la subunidad GIRK3 presentan diferente sensibilidad a la activación por las subunidades de la proteína G y ésta es además la subunidad encargada del reciclaje de los canales GIRK, llevándolos a sistemas de degradación intracelular.

El hecho de que distintos tipos de subunidades existan en distintas localizaciones manifiesta la posible relevancia de los canales GIRK como posibles dianas terapéuticas, permitiendo, quizás, una mayor especificidad en el tratamiento farmacológico. De esta manera, podría concebirse la utilización de compuestos específicos dirigidos selectivamente a los distintos tipos de canales. ¿Se ha identificado ya algún compuesto específico de tipo de subunidad que sea eficaz en su acción sobre los canales GIRK? ¿Qué posible aplicación clínica podrían tener estos compuestos?

Dada la amplia distribución de los canales GIRK y sus numerosas funciones en el sistema nervioso, y su contribución a la fisiología cardíaca y endocrina, no cabe

duda de que la manipulación farmacológica de estos canales pueda tener una muy amplia aplicación clínica. La farmacología de los canales GIRK no es muy extensa y son muy pocos los laboratorios que trabajan en este campo. Sin embargo, en estos últimos años se han podido sintetizar agonistas y antagonistas muy potentes y selectivos, y potencialmente interesantes en el uso clínico. Por ejemplo, el año pasado se demostró que el compuesto denominado “ML297” es altamente selectivo para aquellos canales GIRK que contienen la subunidad GIRK1. Más importante aún, este compuesto ha resultado muy eficaz en procesos de epilepsia, previniendo la aparición de convulsiones y la letalidad en roedores. ∞

Bibliografía seleccionada

- Koyrakh L* and Lujan, R*et al. Molecular and cellular diversity of neuronal G protein-gated potassium channels. *Journal of Neuroscience*.2005; 25:11468-78.
- Lin, MT* and Lujan, R*et al. SK channel plasticity contributes to LTP at Shaffer Collateral-CA1 synapses. *Nature Neuroscience*.2008; 11(2):170-7.
- Fernández-Alacid, L et al. Subcellular compartment-specific molecular diversity of pre- and postsynaptic GABA(B)-activated GIRK channels in Purkinje cells. *Journal of Neurochemistry*. 2009; in press.
- Lujan, R et al. New sites of action for GIRK and SK channels. *Nature Reviews Neuroscience*.2009; 10 (7):475-80.
- Lin, MT* and Lujan, R*et al. Coupled activity-dependent trafficking of synaptic SK2 channels and AMPA receptors. *Journal of Neuroscience*.2010; 30 (35):11726-34.
- Allen, D*, Bond, CT* and Lujan, R*et al. The SK2-long isoform directs synaptic localization and function of SK2-containing channels. *Nature Neuroscience*.2011; 14(6):744-749.
- Ballesteros-Merino, C et al. Developmental profile of SK2 channel expression and function in CA1 neurons. *Hippocampus*.2012; 22(6):1467-80.
- Lujan, R et al. New insights into the therapeutic potencial of GIRK channels. *Trends in Neuroscience*.2014; 37 (1):20-9.