

VIII edición

Premios Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento

BBVA Foundation Frontiers of Knowledge Awards

8th edition

Los neurocientíficos Boyden, Deisseroth y Miesenböck repasan los avances logrados con la técnica por la que obtienen el premio Fronteras del Conocimiento en Biomedicina

## La optogenética se acerca a la clínica con ensayos contra la ceguera y la adicción, y ayuda a entender el sueño y la memoria

- La optogenética se ha universalizado y se utiliza para investigar funciones como el sueño, el apetito, la agresividad o el mecanismo de recompensa presente en las adicciones.
- Ya se están llevando a cabo ensayos clínicos basados en la optogenética en personas ciegas por retinosis pigmentaria, y la técnica ha inspirado una nueva estrategia terapéutica contra la adicción.
- La ceremonia de entrega de los Premios Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento tendrá lugar mañana en la sede de la Fundación BBVA en Madrid.

**Madrid, 20 de junio de 2016.-** Descubrir la región del cerebro que regula la agresividad; desentrañar cómo y dónde se generan las adicciones para poder controlarlas, y conocer los mecanismos que regulan el sueño y la vigilia son cuestiones sobre las que la neurociencia está produciendo hallazgos extraordinarios gracias a la optogenética, una técnica -desarrollada hace apenas una década- que permite explorar con un grado de precisión sin precedentes el funcionamiento del cerebro vivo. Sus artífices son Ed Boyden, Karl Deisseroth y Gero Miesenböck, galardonados con el premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento en Biomedicina por esta contribución (El premio se falló el pasado 25 de enero. La ceremonia de entrega de los premios Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento tendrá lugar mañana en la sede de la Fundación BBVA en Madrid).

La optogenética, afirman los premiados, se aproxima ya a la investigación clínica; consideran que ayudará no solo a descifrar qué pasa en el cerebro de las personas con Alzheimer o a mejorar el tratamiento de las enfermedades mentales, sino también a entender el sustrato biológico de lo que nos hace únicos: nuestra personalidad y nuestras emociones.

La optogenética consiste en activar con luz (originada por un láser o un LED) grupos escogidos de neuronas a las que se les ha introducido una proteína sensible a la luz. Por ahora la técnica pertenece sobre todo al ámbito de la investigación básica, aunque ya han comenzado en Estados Unidos los primeros ensayos clínicos en que se emplea para tratar la ceguera por retinosis pigmentaria. En esta enfermedad se destruyen las células de la retina sensibles a la luz; el tratamiento en ensayo se basa en restaurar la función de la retina usando la optogenética para hacer que otro tipo de células también presentes en ella se vuelvan fotosensibles.

Pronto podrían comenzar también otros ensayos que usan la optogenética contra algunas formas de dolor superficial y de sordera. En estas aplicaciones, y en el ensayo contra la retinosis pigmentaria, la optogenética se aplica a células en el ojo o el oído, más accesibles que las neuronas en el cerebro; en estos casos la optogenética es, por tanto, una técnica menos invasiva que cuando se utiliza en el cerebro, algo que por ahora solo se ha hecho en animales de experimentación.

Lo explica Deisseroth: "Las aplicaciones médicas más próximas son las que afectan al sistema nervioso periférico; probablemente se podrá utilizar la optogenética en cualquier enfermedad que afecte a este sistema, como eliminar el dolor postquirúrgico y algunos tipos de ceguera. Su aplicación es más compleja en procesos como el Parkinson o la epilepsia, puesto que hay que intervenir en zonas muy concretas y profundas, y más aún en enfermedades psiquiátricas, sobre las que tenemos aún un profundo desconocimiento".

### **Deisseroth: investigar la agresión "es apremiante en el mundo moderno"**

Por ello los galardonados insisten en que por ahora la optogenética es sobre todo una herramienta de ciencia básica. "La gran promesa de la optogenética es facilitar una mejor comprensión de la función normal del cerebro", afirma Gero Miesenböck, catedrático de la Universidad de Oxford. "La optogenética ha catalizado la transformación de la neurociencia de una disciplina de observación a una de intervención".

Pero también hay unanimidad en que lo que se aprenda servirá para desarrollar terapias más racionales y eficaces que las actuales. Karl Deisseroth, que compagina investigación y docencia en la Universidad de Stanford con la práctica clínica de la psiquiatría, señala por ejemplo que el conocimiento proveniente de la optogenética ya está sirviendo para guiar a la clínica, concretamente en terapias contra la adicción.

"Los resultados obtenidos en modelos animales se han empleado para orientar tratamientos en humanos, como el de la adicción a cocaína y opiáceos, con resultados prometedores", asegura. En estos trabajos la optogenética se empleó en ratones para identificar los efectos de la conducta adictiva en una región muy específica del cerebro; posteriormente se intervino en esa misma región en humanos con una técnica no invasiva, la estimulación magnética transcranial.

Además, la optogenética está ofreciendo información relevante para el desarrollo de terapias específicas -de estimulación, conversación o farmacológicas- para enfermedades mentales. Y ha permitido encontrar en una región del cerebro implicada en el miedo y la ansiedad -la amígdala- una vía anti-ansiedad.

Los tres galardonados coinciden en que es solo el principio de lo que gracias a esta técnica podría aprenderse sobre el cerebro, tanto sano como enfermo. Otro "llamativo ejemplo" del potencial de la optogenética, apunta Deisseroth, es el hallazgo de que "una región profunda del cerebro, muy pequeña y específica, modula poderosamente la agresión violenta en ratones". El estudio de la naturaleza de la agresividad, dice este psiquiatra, es "de apremiante importancia en el mundo moderno".

### **Miesenböck: "Entendemos cada vez mejor la regulación del sueño"**

En la actualidad Miesenböck está centrado en el estudio de los circuitos cerebrales que acumulan información a lo largo del tiempo, como el que regula el sueño y la vigilia. "No sabemos cómo ni por qué nuestra experiencia consciente se desvanece cuando nos quedamos dormidos -afirma-, pero lo que sí entendemos cada vez mejor -y la optogenética ha sido de gran ayuda- son los mecanismos del cerebro que regulan el sueño y la vigilia y cómo estos mecanismos nos impiden, por ejemplo, caminar dormidos".

Miesenböck confiesa que una de sus motivaciones al desarrollar la optogenética fue querer entender "cómo la materia biológica genera las emociones o los estados de ánimo. Si generando patrones precisos de actividad eléctrica en el cerebro lográramos recrear percepciones, movimientos, recuerdos o emociones, tendríamos una poderosa herramienta para descubrir las señales neuronales que subyacen a estos aspectos de nuestra vida mental".

### **Boyden: con la optogenética "se habla el lenguaje natural del cerebro"**

Para Edward Boyden, catedrático de Ingeniería Biológica y del Cerebro en el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), la "belleza" de la optogenética es que permite "hablar el lenguaje natural del cerebro; podemos iluminar una neurona y se activará en milisegundos, y cuando apaguemos la luz las neuronas se inhibirán en milisegundos; podemos controlar la actividad neuronal con la precisión temporal del cerebro vivo intacto".

Los tres galardonados, padres intelectuales de la optogenética, coinciden en que existen frenos para utilizarla en el cerebro de las personas. Se trata de un método cruento (es necesario introducir un cable de fibra óptica para llevar la luz al cerebro), así que antes de aplicarlo a humanos se debe garantizar su seguridad y valorar si el valor de la información que se espera obtener justifica su uso.

La optogenética requiere introducir en las neuronas el gen que las hace sensibles a la luz, algo que se logra usando como vector el virus que transporta dicho gen. Esta forma de terapia génica planteó problemas de seguridad en el pasado. Boyden es optimista en este punto, y señala que “hay muchos grupos trabajando en terapia génica, un campo que continuará ofreciendo métodos cada vez mejores para llevar la optogenética a los tejidos vivos y órganos”.

Boyden está hoy inmerso en la búsqueda de tecnologías para mapear el cableado del cerebro y descifrar cómo se mueve la información por el cerebro en acción. Cree que uno de los principales retos es afinar aún más el grado de precisión de la optogenética, de forma que sea posible controlar no ya pequeños grupos de neuronas, sino células individuales.

“En el cerebro todo es mucho más complejo de lo que imaginamos”, afirma Boyden, resaltando la necesidad, en neurociencia, de obtener la mayor precisión posible. “Tocar el cerebro es como tocar el piano. ¿Llegaremos a introducir en el cerebro información con un grado muy alto de resolución?”.

### **“Mi esperanza es que llegemos a controlar todas las células del cerebro”**

Eso permitiría mapear mucho mejor la circuitería cerebral: “Mi esperanza es que en las próximas décadas llegemos a ver la estructura del cerebro, visualizarlo en acción y controlar todas las células individuales del cerebro. Entonces podríamos hacer modelos computacionales y entender cómo emergen los pensamientos y las emociones de la red de circuitos cerebrales. Podríamos, incluso, identificar las zonas clave en el cerebro que intervienen en las enfermedades mentales, lo que a su vez generaría nuevos tratamientos”.

Por último, y no menos importante, hay que contemplar las implicaciones éticas derivadas de la posibilidad de controlar conductas. Deisseroth, miembro del comité asesor del Proyecto BRAIN (promovido por el presidente de Estados Unidos, Barack Obama), advierte de que “la optogenética ofrece el control específico del proceso cognitivo y del comportamiento en tiempo real, lo que puede resultar inquietante. Biólogos experimentales y médicos han tenido durante mucho tiempo la capacidad de cambiar comportamientos a través de intervenciones genéticas, farmacológicas, eléctricas y ambientales, por lo que la optogenética no plantea cuestiones éticas nuevas en lo fundamental. Sin embargo, cuanto más precisa se vuelve la intervención, y a medida que avanza rápidamente el control de los circuitos neuronales que intervienen en las conductas, más necesario es discutir estas cuestiones desde el ámbito legal, ético, filosófico, de la educación... Desde las humanidades en sentido amplio”.

### **Cómo la microbiología de lagos salinos puede revolucionar la neurociencia**

La optogenética resulta de combinar muchos hallazgos aparentemente inconexos. El primero se produjo en los setenta, cuando se descubrió en bacterias de lagos salinos una proteína capaz de convertir luz en electricidad en un único paso bioquímico. En 2002 Gero Miesenböck se basó en esta proteína para

controlar neuronas en cultivo mediante la luz: introdujo su gen en el ADN de las neuronas, que así, al ser iluminadas, respondían como las bacterias de los lagos salinos: disparando una señal eléctrica. El método de Miesenböck, sin embargo, tenía inconvenientes técnicos que dificultaban su aplicación a gran escala.

Karl Deisseroth y Ed Boyden aportarían la solución. En 2004 trabajaban juntos en la Universidad de Stanford, y conocían el hallazgo, un año antes, de otra proteína en un alga verde similar a la de las bacterias en lagos salinos, pero con propiedades más prometedoras para la optogenética. Los retos eran muchos; Deisseroth y Boyden han explicado que solo su gran motivación, y la concesión de una ayuda específica para ideas muy arriesgadas, les hizo seguir adelante. Aun así, las revistas *Science* y *Nature* rechazaron publicar el primer trabajo en que ambos presentaban la técnica que grupos de investigación de todo el mundo califican hoy de revolucionaria.

### Detalles biográficos

Edward Boyden (Plano, Texas, EEUU1979) es neurotecnólogo. Se graduó en ingeniería en el Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT), al que se incorporó en 1996 y donde ha desarrollado su carrera profesional, docente e investigadora y es catedrático del Departamento de Ingeniería Biológica y del Cerebro y Ciencias Cognitivas.

Karl Deisseroth (Boston, Massachusetts, 1971) es bioquímico por la Universidad de Harvard, médico y doctor en Neurociencia por la Universidad de Stanford. Compagina su labor asistencial como psiquiatra con la investigación básica y la docencia. Desde primero de carrera no ha abandonado Stanford, donde hoy es titular de la Cátedra DH Chen de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento.

Gero Miesenböck (Braunau, Austria, 1965) es doctor en Medicina por la Universidad de Innsbruck. En 1992 comenzó a trabajar en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York junto con James E. Rothman (premio Nobel de Medicina en 2013). Desde 2007 es catedrático de la Universidad de Oxford y director-fundador del Centro de Circuitos Neuronales y Desarrollo (CNBC, en sus siglas en inglés), de la misma institución.

---

## Fundación BBVA

Para más información, póngase en contacto con el Departamento de Comunicación y Relaciones Institucionales de la Fundación BBVA (91 374 52 10; 91 537 37 69; 91 374 81 73 o [comunicacion@bbva.es](mailto:comunicacion@bbva.es)) o consultar en la web [www.bbva.es](http://www.bbva.es)