

¿QUÉ ES LA CONECTÓMICA?

por CARLOS RODRÍGUEZ-CASO, DOMINGO LÓPEZ-RODRÍGUEZ

BRAIN DYNAMICS S.L. EDIFICIO DE BIOINNOVACIÓN. PARQUE TECNOLÓGICO DE ANDALUCÍA. 29590 - MÁLAGA (ESPAÑA)

CARLOS.RODRIGUEZ@BRAIN-DYNAMICS.ES

Palabras clave: conectómica, redes, neuroimagen

Keywords: connectomics, networks, neuroimaging

Enviado: 6 octubre 2016

Aceptado: 18 octubre 2016

Los avances en neuroimagen han proporcionado un marco sin precedentes sobre cómo es el cerebro. Más allá de la visualización de estructuras del cerebro, esta nueva disciplina surge de la interacción de las técnicas de neuroimagen y la llamada teoría de redes. El resultado de esta convergencia es la conectómica. En este artículo mostramos qué es y cómo está transformando la comprensión del cerebro.

The advances in neuroimaging have provided unprecedented insight about how the brain is. Beyond brain structure visualisation, a new discipline has emerged from the interaction between neuroimaging techniques and the so-called network theory. The result of this convergence is the connectomics. This article talks about what it is and how is transforming our understanding of the brain.

Introducción

El cerebro es quizás el órgano que ha generado más incógnitas en su comprensión del ser humano tanto a nivel científico como filosófico. En él depositamos la conciencia, personalidad, memoria, creatividad, juicio y locura y, pese a su transcendencia, no deja de ser al ojo desnudo una masa blanquecina que poco refleja la complejidad que se le atribuye.



Figura 1. Ilustración de las lesiones causadas en el accidente de Phineas Gage, uno de los primeros casos de estudio de la neuropsicología cognitiva.

Créditos de la imagen

Como en tantos otros casos, sabemos de su capital importancia cuando éste falla o es dañado. En 1848, el joven de 25 años Phineas Gage, responsable trabajador en la construcción de la vía de ferrocarril Rutland & Burlington, sufre un accidente en el que

una barra de hierro, de poco más de tres centímetros de grosor y un metro de largo, literalmente le atraviesa el cráneo, dañándole parte del lóbulo frontal (ver Figura 1). Sorprendentemente, ni siquiera llegó a perder la consciencia. Tras una convalecencia de escasos meses, tiempo razonable para el tipo de herida y riesgo de infección al que estaba expuesto, salió del hospital sin secuelas aparentes. Al menos eso diría alguien que no hubiera conocido al joven Gage con anterioridad. Algo cambió en su mente y es que Phineas Gage ya no fue más Phineas Gage. El nuevo Gage fue desde entonces, y hasta el fin de sus días, una persona irregular, irreverente, blasfemo e impaciente.

¿Qué albergaban aquellas estructuras dañadas en el accidente? El caso de Gage está considerado como una de las primeras pruebas científicas que sugerían la relación de una estructura cerebral con aspectos tan intangibles como la personalidad, la emoción y la interacción social. En ese momento nacía la neuropsicología cognitiva. Desde ese momento los científicos buscaron evidencias de las relaciones entre las estructuras y los comportamientos con la única herramienta que proporcionaba el azar de poner ante los ojos de un experto la desgracia personal de un individuo, y la paciencia de esperar que se pudiera analizar su cerebro en un estudio post-mortem. A través de este avance torpe hemos ido, poco a poco, a lo largo del siglo XX, perfilando un mapa de las estructuras que nos dice qué parte nos mantiene vivos, nos hace animales sociales e incluso nos dota de aspectos de la consciencia.

Sin embargo, en las últimas décadas, tras la aparición y avance de las técnicas de neuroimagen se dibujan otras alternativas. A día de hoy no es necesario abrir un cerebro para detectar una malformación

venosa, un tumor o un proceso neurodegenerativo. Poseemos técnicas sofisticadas que permiten adentrarnos en la anatomía e incluso en la forma de activación de las regiones del cerebro de un paciente. Y sobre estas técnicas se levanta una disciplina emergente: *la conectómica*.

La conectómica es una disciplina híbrida resultado de la fusión de las técnicas de adquisición y análisis de neuroimagen con la teoría de redes. Esta disciplina, de poco más de diez años de historia, busca dilucidar las bases en las que se sustentan las relaciones de estructura y función, desarrollo y evolución del cerebro a partir del estudio de la complejidad de su red de conexiones. La promesa de la conectómica es simple: si bien nuestro cerebro es en sí un complejo entramado de conexiones, el estudio del patrón de conexiones nos proporcionará información clave para su entendimiento.

La conectómica se aprovecha del avance de un conjunto de técnicas que tienen como elemento común el análisis de la actividad o la estructura del cerebro a partir de métodos no invasivos e inoocuos para el sujeto de estudio. La técnica estrella es la resonancia magnética nuclear en sus vertientes de análisis estructural y funcional como veremos posteriormente. Sin embargo técnicas como la electroencefalografía (EEG) y magnetoencefalografía (MEG) son alternativas o complementan la información proporcionadas por las primeras.

Es precisamente por la inocuidad de las técnicas por lo que se ha abierto una puerta al estudio del cerebro humano sin precedentes hasta el momento. Y es a través de su objeto de estudio, el conectoma, por el que se pretende entender el cerebro.

¿Qué es un *conectoma*?

El término *conectoma* aparece en la bibliografía científica en dos artículos seminales de dos grupos independientes: el de Olaf Sporns de la Universidad de Indiana (EE. UU.) y el otro por el de Patrick Hagmann en la Universidad de Laussane (Suiza). Ambos trabajos hacen referencia al término conectoma como el mapa de conexiones neuronales de un cerebro. Siendo más precisos, el conectoma se define como el mapa de conexiones entre regiones de sustancia gris en el cerebro. A grandes rasgos en el cerebro —en el que excluimos el bulbo raquídeo y cerebelo— cuando hablamos de sustancia gris, nos referimos a aquellas regiones donde se encuentran los somas y dendritas de las neuronas. Estas regiones se corresponden fundamentalmente con la corteza cerebral. La sustancia blanca hace referencia a aquellas regiones donde mayoritariamente hay fibras nerviosas mielini-

zadas. Compuestas en última instancia por axones, constituyen el medio de conexión (en cierto modo un «cableado») entre las distintas partes de sustancia gris.

A través de técnicas de neuroimagen podemos reconstruir dicho «cableado» obteniendo una información estructural muy valiosa de cómo están conectadas las regiones del cerebro. Pero, además, también es posible conocer qué zonas se encuentran activas en una tarea determinada. Esto es posible gracias a las técnicas de resonancia magnética funcional, que nos permiten detectar qué zonas presentan mayor consumo de oxígeno o de glucosa cuando el sujeto está realizando una tarea concreta. Esa información se utiliza como un estimador de la actividad cerebral de una región. Desafortunadamente cuando hablamos de tareas debemos restringirnos a aquellas que se han de realizar inmóviles. Quizá no podamos saber qué le pasa en la cabeza a una persona que está alcanzando la cima del Everest, pero eso no impide hacer preguntas interesantes como qué regiones se activan ante una visualización o audición, una toma de decisiones, bajo estrés, miedo, sumido en los efectos de un compuesto o simplemente durante un más que digno estado de reposo.

Y es en función de estos tipos de medidas estructurales y funcionales cuando nos encontramos que es posible definir distintos tipos de conectomas.

Distinguimos dos tipos diferenciados, denominados como *conectoma estructural* y *conectoma funcional*. El conectoma estructural se refiere al mapa de conexiones físicas —el cableado— entre las regiones de sustancia gris. La técnica está lejos de proporcionarnos información a la resolución de conexiones celulares. Sin embargo, si utilizáramos la metáfora del conectoma como un mapa de carreteras, éste sería algo así como el mapa de autovías que conectan las ciudades de un país.

La obtención del mapa estructural requiere un tipo de neuroimagen especial denominado *imagen por tensor de difusión*. De forma muy simplificada, a través de esta técnica podemos cuantificar los grados de libertad de las moléculas de agua ante una perturbación realizada mediante uno o varios campos magnéticos inducidos por el aparato de resonancia. Si orientamos nuestras medidas a las regiones de sustancia blanca, sabemos que su estructura y «libertad del agua» está condicionada por el recorrido de tales «cables nerviosos». La técnica se basa en que existirá por lo general una dirección en la que el grado de movimiento sea mayor y que ésta será coincidente con la dirección de la fibra nerviosa. Aunque existen diversas consideraciones y limitaciones, podemos decir que con la tecnología adecuada el aparato es capaz

de detectar en la región de medida (generalmente de 1 a 3 mm³) la dirección hacia donde tienden las fibras nerviosas en ese espacio.

El resultado de escanear cada milímetro cúbico del cerebro, es un mapa de puntos, cada cual con un vector asociado. Para reconstruir la fibra nerviosa sólo nos queda unir los puntos que van dibujando un camino con sus vectores. Este aspecto no es trivial ya que por cada punto de medida pueden pasar varias fibras y el escenario se complica. Para ello, se utilizan los llamados *algoritmos de tractografía* que rastrean el camino más plausible en base a la información obtenida. Es entonces cuando obtenemos el mapa de conexiones estructural como el que muestra la Figura 2: una representación tridimensional de las fibras nerviosas en sustancia blanca del cerebro.

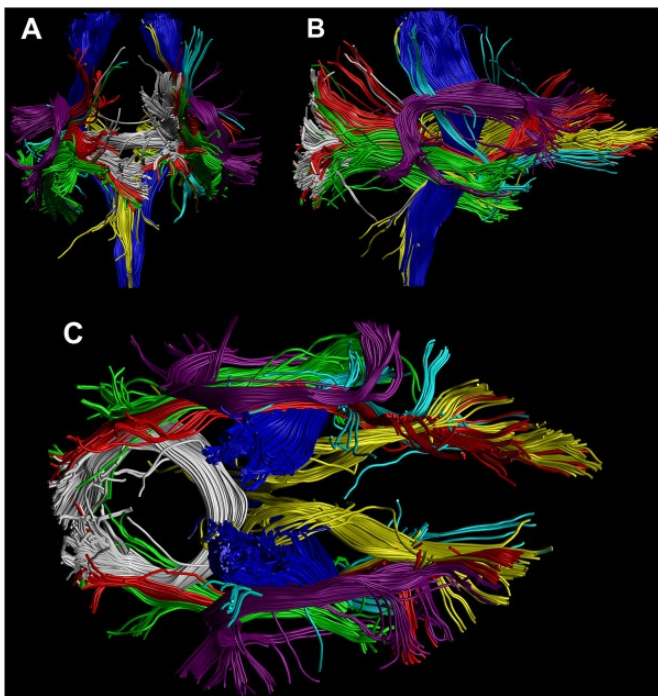


Figura 2. Perspectivas coronal (A), sagital (B) y axial (C) del conectoma estructural humano.

Créditos de la imagen

El conectoma como red

Lo importante de esta aproximación es que nos permite una cuantificación de nuestros patrones de conexión. Sin embargo, la información no viene de la visualización y hacen falta medidas que permitan abordar la complejidad de un sistema basado en conexiones. Es aquí donde entra la *teoría de redes*, ya que ofrece toda una serie de métricas que permiten caracterizar el cerebro en base a las propiedades de su red de conexiones.

Por lo general la red del conectoma estructural consiste en definir las regiones de sustancia gris como

los nodos de una red y las fibras nerviosas como los enlaces. Dos nodos de la red estarán conectados si existe una o más fibras nerviosas que conecten las regiones de sustancia gris que representan tales nodos. De este modo lo que obtenemos es una red que caracterizamos en base a métricas como son el grado de conexión de los elementos o su modularidad.

Esta aproximación ha revelado, por ejemplo, que el cerebro de la mujer y el hombre están cableados de forma significativamente diferente^[1]. En su vertiente más aplicada se ha propuesto como técnica para la evaluación y predicción de recuperación ante un accidente cerebrovascular^[2]. Estudios recientes sugieren su aplicación combinada con técnicas de inteligencia artificial como método predictor para la evaluación de pacientes con epilepsia^[3].

El conectoma funcional

Estos son sólo unos ejemplos del potencial que permite el uso de la aproximación de conectoma estructural. Por si esto fuera poco, las técnicas de resonancia magnética funcional nos permiten reconstruir otro conectoma, este sí, mucho más flexible que el anterior: el conectoma funcional. Se trata de una red cuyos nodos también representan regiones de sustancia gris. Aquí dos nodos están conectados, si sus respectivas regiones de sustancia gris aparecen co-activadas en la prueba.

La técnica llega a ser tan resolutive que es capaz de discriminar grupos de pacientes por sus propiedades conectómicas funcionales^[4]. Se ha visto que cuando medimos el conectoma funcional de un mismo sujeto en distintos días, estos muestran rasgos topológicos que permiten diferenciarlos de otros sujetos. En cierto modo nuestro patrón de conexiones funcionales es un atributo más de nuestra persona como nuestra talla, peso, forma de pensar o personalidad y podemos cuantificarla.

Desde un punto de vista más aplicado, el uso de los conectomas funcionales para diagnóstico en enfermedades como esquizofrenia resulta prometedor. Se ha visto que existen diferencias topológicas en el conectoma funcional entre sujetos sanos y pacientes con esquizofrenia^[5] o síndrome de espectro autista^[6] y es cuestión de tiempo que aparezcan biomarcadores que ofrezcan apoyo a la detección y estimación del grado de severidad de dichas enfermedades.

El futuro

Más allá de los pasos iniciales desesperadamente azarosos en el estudio de la estructura función del cerebro, las técnicas de neuroimagen nos han abierto a una visión privilegiada de su «cableado»

funcional/estructural y gracias a la teoría de redes es posible cuantificar esta complejidad. El futuro nos dirá hasta qué punto el cerebro seguirá siendo ese órgano misterioso.

Referencias

¹Ingalhalikar M y otros. Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 111: 823-828, 2014.

²Grefkes C y otros. Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function. *The Lancet Neurology* 13 (2): 206-216, 2014.

³Munsell BC y otros. Evaluation of machine learning algorithms for treatment outcome prediction in patients with epilepsy based on structural connectome data. *NeuroImage* 118: 219-230, 2015.

⁴Finn ES y otros. Functional connectome fingerprinting: identifying individuals using patterns of brain connectivity. *Nat Neurosci* 18: 1664-1671, 2015.

⁵Skåtun KC y otros. Global brain connectivity alterations in patients with schizophrenia and bipolar spectrum disorders. *J Psychiatry Neurosci* 41(5): 331-341, 2016.

⁶Monk C y otros. Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders. *Neuroimage* 47: 764-772, 2009.