

Fa poc més d'un segle, del cervell no sabíem gaire més que es trobava dins el cap. Avui s'obtenen imatges de la seva activitat mentre pensa o sent. Sabem que el cervell és l'òrgan d'integració del sistema nerviós central i de l'organisme en general, coordina la nostra relació amb l'exterior. Al cap, a tocar del dur embolcall del cervell, hi tenim els ulls, les orelles, el nas, la llengua... tot un aparell desplegat per rebre i emetre informació. Dins, amb l'experiència i els recursos del pensament, es processa. Fou l'anglès Thomas Willis (1621-1675) qui va deduir que la seu del pensament era el cervell i no el cor, com està registrat des de temps de l'antic Egipte o Aristòtil o Galè, perquè va observar amb uns altres ulls que quan una persona volia recordar alguna cosa es fregava el front, no el cor. No sense un cert sentit, la mateixa paraula recordar té la mateixa arrel que *cordis... cor*. Els anglesos recorden de memòria, *by heart*; els francesos, *par coeur*.

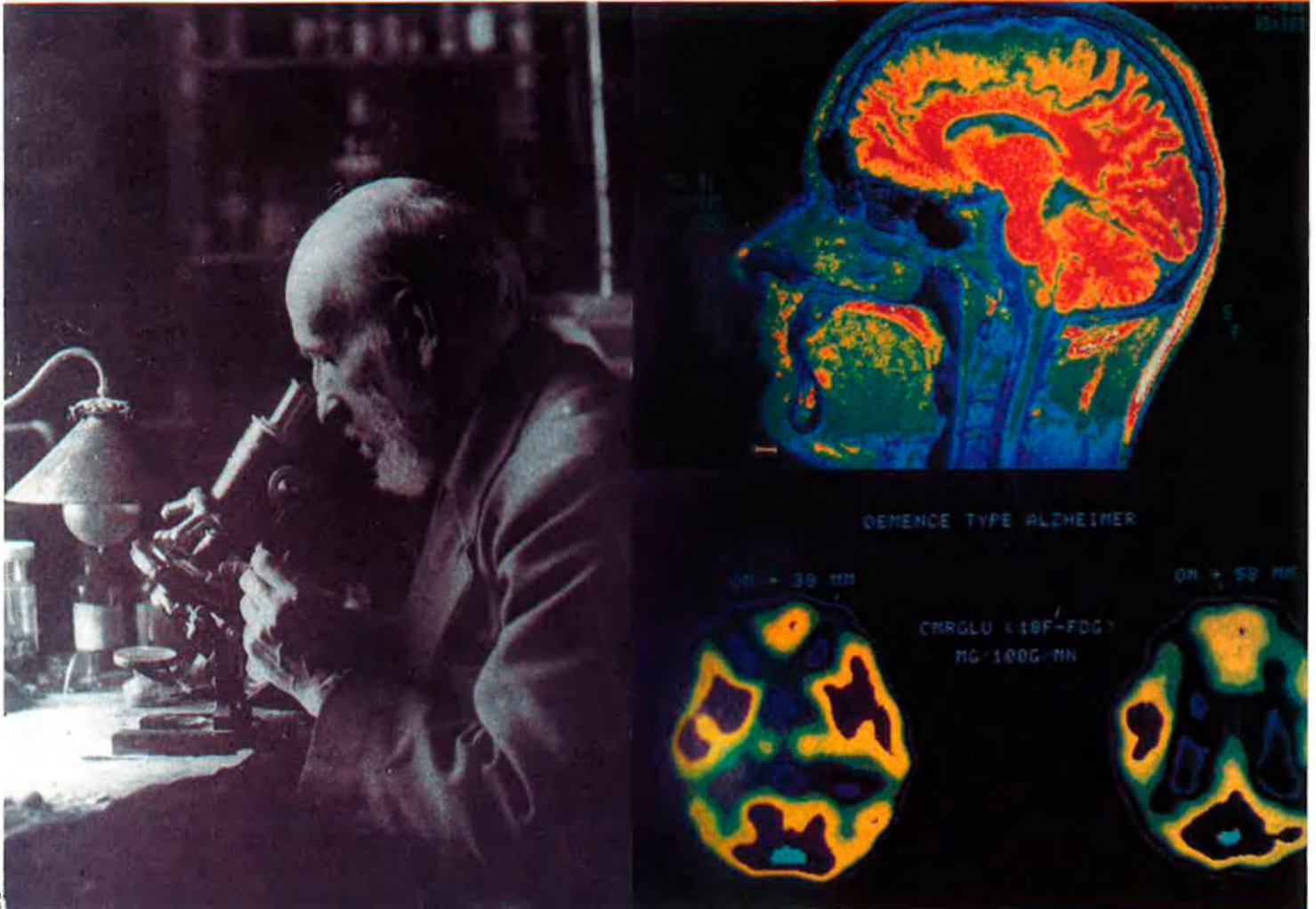
El cervell, però, per la seva localització i pel seu funcionament, no és un òrgan fàcilment accessible i, en conseqüència, és fa de difícil estudiar. Després de molts segles de no comprendre'n el funcionament, ni tan sols de saber que tenia una funció, sembla que al llarg d'aquest segle que tot just comença el sistema nerviós serà un camp emergent del coneixement. Des de la dicotomia cartesiana entre ment i cervell, ara coneixem que "una lesió dels lòbuls frontals roba l'esperit de l'individu", cosa que obliga a repensar la consciència. (Vegeu també l'entrevista a Elkhonon Goldberg, a EL TEMPS Universitari del 29 d'octubre del 2002.) Fins a arribar a aquest punt, com va progressar el coneixement que ara tenim sobre la complexitat del sistema nerviós central?

La teoria de la neurona. Enguany s'ha celebrat el cent cinquantè aniversari del naixement de Ramón y Cajal, investigador remarcable perquè les seves aportacions van obrir la possibilitat de començar a esbrinar el funcionament del cervell. Santiago Ramón y Cajal (Petilla de Aragón, Navarra, 1852 – Madrid, 1934), fill

Misteris del cervell

Enguany ha fet 150 anys del naixement de Santiago Ramón y Cajal, les investigacions del qual van ser cabdals per conèixer el sistema nerviós. Avui, el cervell ja no és el gran desconegut que era fa un segle, però encara amaga molts secrets.

d'un metge rural, va passar la seva infància per pobles de l'Alt Aragó. Va estudiar el batxillerat a Jaca i la carrera de medicina a Saragossa (on tenia fama de no gaire bon estudiant). Va fer de metge a Cuba, on va conèixer els aspectes més terribles de la guerra colonial, i, en tornar, es van esbossar les línies de la seva carrera d'investigador. Des de la Universitat de Saragossa va anar a la de Madrid a fer cursos de doctorat; allà el professor Mestre de San Juan li ensenyà preparacions microscòpiques que el van fer decidir la carrera cap a la recerca histològica. Va comprar a terminis un microscopi i un micròtom, i va instal·lar un petit laboratori. Fins que obtingué la càtedra d'Histologia de la Universitat de València, el 1883. Des



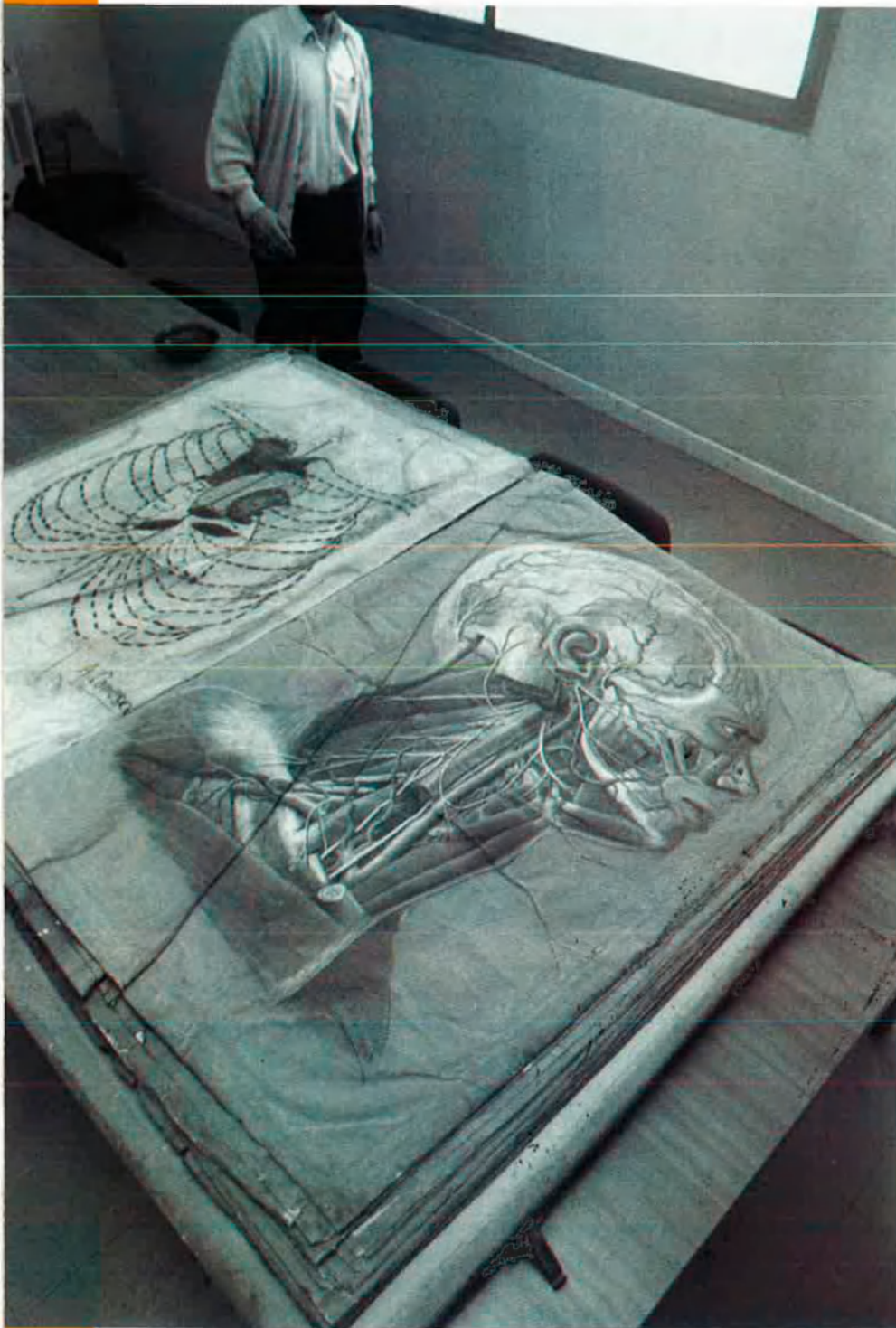
d'aleshores fins a la seva mort, Cajal va ser un professor universitari dedicat a la seva professió.

El 1887 es traslladà a Barcelona com a catedràtic d'histologia de la Universitat de Barcelona. En els cinc anys que hi va ser, i gràcies als seus coneixements de fotografia, féu el seu descobriment més important: les cèl·lules nervioses no es relacionen entre elles per continuïtat sinó per contigüïtat, és a dir, en contra de la teoria reticular de Camillo Golgi. Així va néixer la nova teoria de la neurona i una gran enemistat. Al principi, Golgi i Cajal havien estat amics (tant, que el mateix Cajal s'havia referit a una relació de germans siamesos enganxats per l'esquena) i havien intercanviat experiències sobre els mètodes de tinció de teixit nerviós amb solucions de nitrat de plata (reazione nera). Golgi, però, defensor que el sistema nerviós central era format per una

retícula més que per cèl·lules, no va encaixar gens bé la nova teoria de Cajal i fins al repartiment dels premis Nobel que van compartir ara fa 96 anys va repetir la seva teoria obsoleta. La gran obra de Cajal va ser el llibre *Textura del sistema nerviós del home y los vertebrados*, que va escriure entre el 1894 i el 1904. I, encara avui, els articles publicats per Cajal són citats a la bibliografia biomèdica.

L'organització del sistema nerviós. El sistema nerviós central humà (SNC) està organitzat en mòduls: el cervell n'és un, també el formen el cerebel, el bulb raquidi i la medulla espinal. A més de l'SNC, hi ha el sistema nerviós perifèric (SNP), format pels nervis que surten i que entren a l'SNC. El cervell humà s'organitza anatòmicament en dos hemisferis, cada un d'ells format per quatre lòbuls: frontal,

A l'esquerra, Santiago Ramón y Cajal, que va ser catedràtic d'Histologia a les universitats de València, primer, i Barcelona, després. A la dreta, a sota, dues imatges del cervell d'un pacient afectat per Alzheimer. Els experts hi aprecien un menor consum de glucosa, gràcies a l'ús de "desoxy-glucose", marcada radioactivament amb fluor-18.



Dibuix original de Ramón y Cajal en una exposició sobre el premi Nobel.

temporal, parietal i occipital; regions anatòmiques força artificials, perquè el cervell actua de manera integrada. L'escorça, que en els humans representa el 80% del volum total del cervell, és una capa de cèl·lules de 2 a 5 mm de gruix, plegada i amb circumvolucions; la part anterior està dedicada fonamentalment a tasques motores i la posterior

a funcions més sensorials. Es podria dir que el lòbul occipital s'encarrega de la visió; el parietal, de totes les sensacions excepte l'olfacte; el lòbul temporal, també de la visió a més de l'oïda i d'un cert tipus de memòria; i el lòbul frontal, de la conducta social i la previsió.

El cervell és format per prop de cent mil milions de neurones que, alhora, estan en un medi líquid envoltades de cèl·lules glials, que en donen suport. Les cèl·lules glials poden pertànyer a tres classes de glia: l'astroglia, l'oligodendroglia i la microglia. Tot i que tenen diverses funcions, cada estirp en destaca per una. La microglia són cèl·lules protectores, com si fossin els macròfags de sang i teixit conjuntiu; essencialment desfan els detritus, per degeneració espontània. L'oligodendroglia són cèl·lules que formen les beines de mielina que recobreixen els axons i que són essencials per a permetre una circulació ràpida de la informació del sistema nerviós. L'astroglia són els astròcits, les cèl·lules més complexes, amb funcions de control homeostàtic; com que intervenen en el desenvolupament, eviten l'aparició de malalties importants.

Les neurones són de molt diversa mena, segons l'especialització de la regió a la qual pertanyen, i n'hi ha moltes (el nombre de neurones és un u seguit d'onze zeros). Dins cada estructura diferenciada hi ha diversos grups de neurones especialitzades. Són de fer notar també les motoneurones, que duen la informació per a la mobilitat. Les neurones són cèl·lules amb moltes prolongacions, axons i dendrites, que faciliten les seves connexions, ja que cada neurona està integrada en un sistema d'interconnexions amb altres neurones: les sinapsis.

Les sinapsis transmeten la informació nerviosa, mitjançant descàrrega elèctrica i de molècules (neurotransmissors, els més coneguts dels quals són l'acetilcolina, la noradrenalina, la dopamina, la serotonina i el GABA). Si de neurones n'hi ha un nombre elevat, de connexions, n'hi ha moltes més: cada neurona estableix, de mitjana, 10.000 connexions, que tenen una durada de menys d'un mil·lisegon.

Les connexions establertes per les cèl·lules nervioses durant el desenvolupament es fan perquè els axons creixen, van a "buscar-se" per passar-se la informació. Al grup d'Eduardo Soriano, de l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona del Parc Científic de Barcelona, estudien com, durant el desenvolupament normal, un axó és capaç de créixer més o menys en una determinada direcció i no en una altra. Com una neurona que està en un lloc determinat, sap que ha d'estendre un axó per la medul·la fins a una determinada motoneurona i no fins a una altra: "És com una senyalització de trànsit: per aquí no."

Evolució i desenvolupament de l'SNC. Per arribar a aquesta complexitat, hi ha hagut un procés evolutiu al darrere, el mecanisme del qual s'explica des de fa temps. Un nematode, com ara *Caenorhabditis elegans*, té 160 neurones. El pop, mil milions (deu elevat a 9); nosaltres, entorn de cent mil milions (deu elevat a 11). El cervell pròpiament dit és l'òrgan integrador de la informació. L'anemone de mar, animal que arrela, no té cervell: les seves neurones són disseminades pel cos en una xarxa que li permet reaccionar davant estímuls. Amb l'aparició d'animals amb simetria bilateral, una part de l'organisme va esdevenir cap, i l'altra cua. Hi va haver una migració de les neurones cap al cap, una tendència a concentrar-hi els òrgans dels sentits. I la complexitat va anar creixent. Es van estructurar cervells cada cop més complexos, com els cervells dels vertebrats, dels quals tots segueixen la mateixa estructura.

Durant el desenvolupament embrionari del cervell, les poblacions neuronals requereixen de factors neurotròfics per a la supervivència, factors que provenen tant del teixit d'innervació com d'altres fonts cel·lulars com poden ser les cèl·lules glials que les envolten. El grup de desenvolupament de la Universitat de Lleida estudia la implicació del calci i la calmodulina en l'activació d'algunes vies d'activació de motoneurones.

En les dues darreres dècades s'ha trobat que la mort cel·lular és un procés natural necessari durant el desenvolupament;

podríem dir que es tracta d'un programa de suïcidi cel·lular fisiològic necessari per al desenvolupament i el manteniment de teixits i òrgans. Per exemple, durant el desenvolupament de l'SNC, mor un 60% de les cèl·lules que s'han format; algunes són motoneurones que no es necessitaven. Les que es fabriquen durant el desenvolupament i que fem servir se seleccionen; les que no fem servir acaben morint. Totes les cèl·lules duen programada la seqüència de la seva vida i de la seva mort, si bé les circumstàncies poden fer-les variar, indefectiblement es compleixen les dues seqüències. La mort cel·lular té un paper rellevant en la regulació i l'autodefensa de l'organisme. Quan aquest procés es desregula poden aparèixer malalties com ara el càncer, les malalties autoimmunes i les neurodegeneratives. Els gens involucrats en aquesta seqüència formen una família homòloga en els vertebrats.

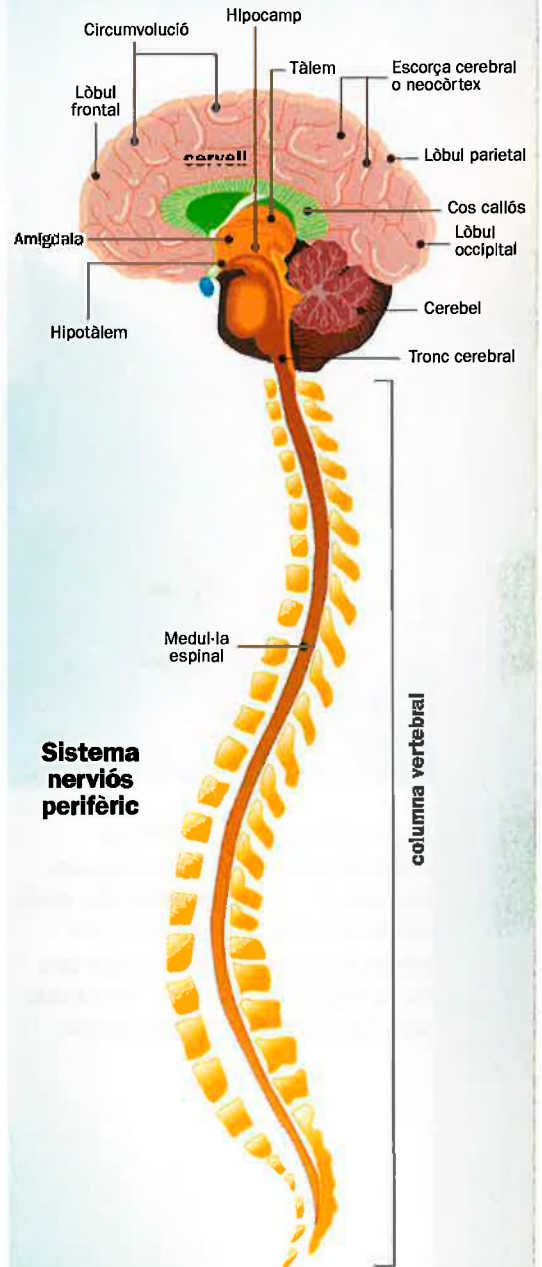
D'altra banda, el desenvolupament del cervell humà no acaba després del naixement. Justament, la tercera diferència entre els humans i els altres primats, a més del llenguatge i la possibilitat de manipulació fina, hi ha el llarg període d'aprenentatge. La infància primera és més llarga, com també és molt més llarg el període d'adolescència i joventut. Així doncs, en néixer, per la pròpia essència, l'estructura de l'SNC és immadura i necessita estímuls per a acabar les connexions entre axons i neurones; si no hi ha aquesta connexió sensorial el cervell, per exemple, no acaba de desenvolupar-se. Per tot això, hem arribat a tenir un sistema nerviós que es desenvolupa mentre creixem i aprenem.

Òrgan de relació. Així doncs, el cervell és l'òrgan que ens connecta amb l'exterior, que dona unes respostes orgàniques automàtiques; respostes més o menys raonades, com la fugida o l'enfrontament, en què hi poden intervenir els sentiments, la memòria i el raonament deductiu; i respostes enraonades, mitjançant el llenguatge.

D'altra banda, en la tasca de relació, el cervell és un gran òrgan endocrí, que regula el funcionament de l'organisme.

El sistema nerviós

Sistema nerviós central



Sistema nerviós perifèric

Font: Cristina Junyent
Gràfic: VANESSA PRIETO



Jordi Alberch, de l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, treballa amb cèl·lules mare d'animals per mirar de protegir les neurones de la degeneració en afecçons com la malaltia de Parkinson.

Al centre de la caixa craniana, sota el cervell, hi ha l'hipotàlem, que regula la hipòfisi, glàndula considerada el director de l'orquestra hormonal del nostre organisme. Les hormones que segrega la hipòfisi al corrent sanguini, neuropèptids generalment, arriben a l'òrgan diana, l'únic al qual hi provoquen reacció. L'òrgan està també inervat i té receptors de diverses menes, que retornen informació de nou al cervell. Amb aquesta nova informació es poden generar noves respostes i, en conseqüència, en el cervell regula el funcionament de l'organisme.

El sistema nerviós també ens permet de prendre decisions i accomplir-les. Rebem informació de l'exterior pels òrgans dels sentits, El cervell, la nostra caixa negra, la processa i n'emeta una resposta segons també el nostre coneixement acumulat, la memòria. Surten les instruccions per accomplir-les per les vies eferents, les de sortida. El cervell, doncs, és també la seu de la nostra in-

tel·ligència, que es veu influïda per altres factors, com ara la por, una resposta davant situacions de risc que, en principi ens farà fugir en pròpia defensa. El mes d'abril d'enguany, investigadors de la Universitat Autònoma de Barcelona van localitzar, en ratolins, en el cromosoma cinc gens relacionats amb la por. Pel que fa a la memòria de treball, la seva localització funcional és al còrtex prefrontal, la que processa els aspectes seqüencials de l'aprenentatge de relació i d'evocació de records.

Un òrgan fràgil. L'envelliment comporta pèrdua de funcions, inevitablement, per la pèrdua de neurones, o de connexions entre elles. Però també hi pot haver malaltia en la diversa complexitat del sistema nerviós. El cervell pot fallar a causa de malalties d'origen orgànic, les neurològiques, i d'altres que no el tenen tan clar i que afecten el comportament: les psiquiàtriques. En totes s'hi troba una determinada relació

entre les fallides i l'edat. Així, l'epilèpsia és una malaltia deguda a fallides en la transmissió elèctrica, que afecta persones de totes les edats, però que apareix a la infantesa. Les lesions neurològiques degudes a problemes mecànics, com ara els provocats per un tumor que comprimeix, apareixen a mitjana edat. Altres malalties del cervell relacionades amb un mal funcionament, com ara els accidents vasculars o els infarts cerebrals, que provoquen la disfunció de zones determinades, un xic a l'atzar, per on hi ha hagut la lesió.

El glutamat és el neurotransmissor excitador majoritari del sistema nerviós en mamífers; quan hi ha una deficiència en el seu transport apareixen algunes de les patologies del sistema nerviós, com són l'esclerosi lateral amiotròfica o processos isquèmics. La lesió la provoca l'acumulació extracel·lular de glutamat, que és tòxica per a les neurones, com estudia l'equip de Cristina Suñol del Departament de Bioquímica del Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona (IIBB), CSIC-IDIBAPS.

Les malalties neurodegeneratives poden tenir diversos orígens, i tenen reflex citològic. La malaltia d'Alzheimer és deguda a una acumulació de plaques d'amiloide en determinades zones de l'escorça cerebral, que provoquen disfuncions cognitives. Malalties com el Parkinson o la corea de Huntington són degudes a una desregulació selectiva i progressiva de la mort cel·lular de diversos grups neuronals de la substància negra i del nucli estriat, respectivament; aquestes mancances provoquen diverses disfuncions motores. També hi ha malalties degeneratives degudes a infeccions, com són la toxoplasmosi o les malalties prioniques.

Les possibilitats de teràpia. Segons Eduardo Soriano: "Durant la formació del sistema nerviós hi ha un *pool* de cèl·lules progenitores de diverses seccions que cada cop estan més especialitzades, diferenciades, a formar cèl·lules del sistema nerviós central: neurones de l'escorça, per exemple, o del cerebel, on es formen cèl·lules de Purkinje. És un *pool* de cèl·lules totipotes-

tencials que poden tenir la capacitat de renovar-se en elles mateixes. També en tenim en el cervell, s'ha vist *post mortem*. Algunes d'aquestes cèl·lules poden participar en la regeneració de lesions que afecten, per exemple, l'escorça, el nucli estriat, el tronc periencefal, només reemplaçant-ne altres, diferenciant-se." Aquestes cèl·lules es podrien trasplantar, però "el que ha succeït és que quan aquestes cèl·lules s'han trasplantat en ratolins o rates han tingut tendència a diferenciar-se en cèl·lules de glia, però no en neurones. Només molt recentment, fa un parell de mesos, han aparegut tres articles en els quals es descriuen experiments que sí que s'ha aconseguit que les cèl·lules es transformin, es diferenciïn, un cop trasplantades a una medul·la adulta, en motoneurones. Això és molt important per a patologies relacionades amb motoneurones, com ara l'esclerosi amiotròfica lateral." "Nosaltres estudiem un model de reparació semblant a la medul·la, però no ben bé. Són cultius cel·lulars de l'hipocamp, sobretot, en les que tallem connexions neuronals fortes i que es poden restaurar. Reproduïm el que passaria *in vitro*, tallem en un bisturí. Canviem les condicions i veiem que, en segons quines condicions, es pot restaurar la condició."

Segons Soriano, aquests mecanismes cel·lulars no poden servir en casos de traumatismes, perquè el fenomen és molt més complex. Si s'ha trencat la connexió per lesió, hi ha un trencament de les vies eferents (les que surten del sistema nerviós) i les aferents (les que reben els impulsos, la propiocepció). O sia, que no és només que no es pugui donar ordres als músculs, és que tampoc no es reben sensacions. Per tant, per reposar neurones, s'haurien de regenerar moltes més vies. "El que proposem és molt més modest, només la transformació en motoneurones, més localitzat."

El grup del professor García Verdugo de la Universitat de València estudia també la neurogènesi, és a dir, la formació de cèl·lules del sistema nerviós. La seva font d'estudi són les parets del ventricle lateral del còrtex del cervell de mamífers adults, riques de cèl·lules

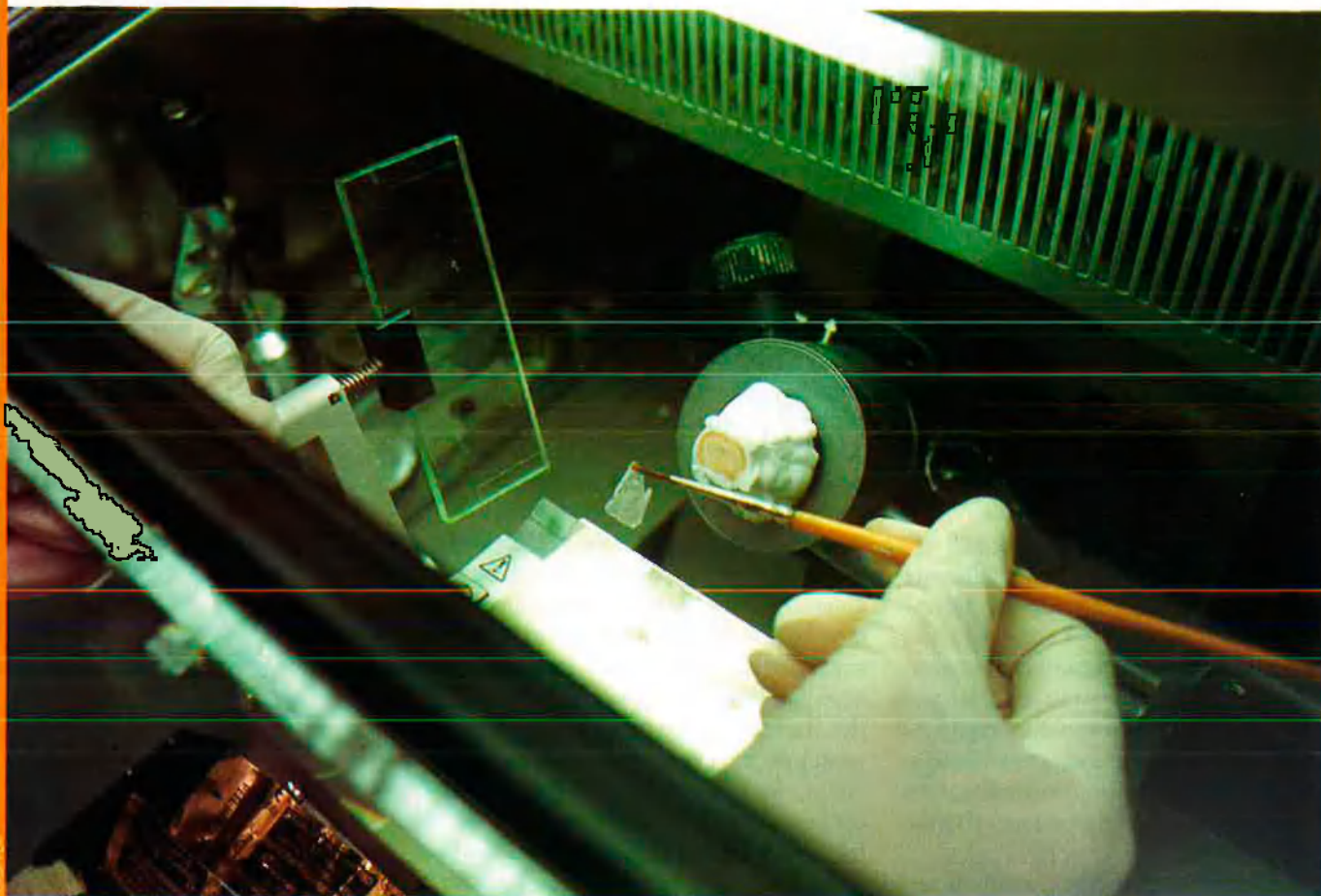
Jordi Alberch (UB):

"En casos com l'Alzheimer o el Parkinson cal prendre mesures preventives, evitar la mort cel·lular precoç i aturar amb fàrmacs els mecanismes desencadenadors de la mort"

Eduardo Soriano

(Parc Científic):

"En néixer, per la pròpia essència, l'estructura del sistema nerviós central és immadura i necessita estímuls per a acabar les connexions entre axons i neurones"



Treball de recerca als laboratoris de l'IDIBAPS, de la Universitat de Barcelona. L'equip de Jordi Alberch ha pogut estudiar les molècules que produeixen la malaltia de Huntington, la huntingtina, o la de Parkinson, la parkina.

totipotencials, que generen nous neuroblasts durant la vida. La maduració i el desenvolupament d'aquestes cèl·lules totipotencials en rosegadors pot ser esperançador en la recuperació de cèl·lules lesionades en humans en un futur.

El problema de la malaltia de Parkinson o de Huntington, d'altra banda, és que quan els símptomes apareixen ja han degenerat un gran nombre de neurones. Els tractaments actuals, a més, no aturen la progressió de la malaltia; per tant, a llarg termini, són del tot inefficients. La recerca en cèl·lules mare podria donar com a fruit noves teràpies tant per protegir les neurones de la degeneració, com, en darrera instància, substituir el neurotransmissor que manca. Segons Jordi Alberch, de la Universitat de Barcelona i l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), "l'apoptosi és una mort programada, fisiològica, és el que ha de passar. I com ve donat per mecanismes de la mateixa cèl·lula, el podem dirigir." "Nosaltres utilitzem cèl·lules

mare a nivell experimental en animals. En humans s'han fet trasplantaments de cèl·lules fetals amb resultats més o menys bons, però que jo diria que és esperançador que puguin ser una via de sortida. Ara bé, falta molt perquè es puguin aplicar. No podem oferir solucions, encara; treballem conjuntament amb clínics, però falta molt. En aquests casos el que cal prendre són mesures preventives, evitar la mort cel·lular precoç, aturar els mecanismes desencadenadors de la mort amb fàrmacs. Són malalties llargues, però la recerca segueix un procés, és lenta. Quan tens els símptomes, tens entorn del 60% de les neurones mortes. Però és la progressió la que fa la malaltia, el deteriorament. I són anys, el parkinsonisme, l'alzheimer. Es poden pal·liar alguns símptomes, però el que cal és aturar la progressió."

L'experimentació. Per a tota aquesta mena d'estudis s'empren ratolins modificats genèticament, bé transgè-

tics, o bé els anomenats *knock outs*, genosuprimits. Segons Jordi Alberch, "ara tenim una bateria d'animals transgènics l'estudi dels quals aporta dades importants. Alguns d'aquests animals especialment dissenyats ens han permès d'estudiar les molècules que intervenen a les malalties, com ara la huntingtina en la malaltia de Huntington, que es coneix bé; la del parkinsonisme és la parkina, que es pot estudiar en aquests animals transgènics i després aplicar en animals superiors. Alguns animals han estat modificats perquè algunes de les seves cèl·lules no morin; així es pot estudiar l'efecte d'una vida cel·lular prolongada." "Nosaltres treballem amb models de les malalties de Huntington i de Parkinson, estudiem els mecanismes amb què els grups neuronals moren i volem trobar agents protectors per prevenir la mort d'aquestes neurones, a veure si podem aturar aquestes malalties. Estudiem ratolins transgènics amb factors tròfics, o bé sobre cèl·lules, que, en morir, no alliberin productes que facin que les cèl·lules veïnes morin."

Al nostre entorn hi ha reconeguts grups de científics que n'estudien el funcionament. Els dies 11 i 12 de desembre va tenir lloc a Barcelona el IV Simposi de Neurobiologia que s'organitza cada dos anys per la secció de neurobiologia experimental de la Societat Catalana de Biologia. "Les comunicacions que s'han presentat -diu Jordi Alberch, un dels organitzadors, juntament amb Teresa Vilaró (CSIC), Agustina García (UB) i Cristina Suñol (CSIC)-, reflecteixen la recerca en neurobiologia de terres catalanes, atès que hi participen membres dels diversos centres de recerca: UB, UAB, CSIC, UdL, UV, com també de la indústria." "Les comunicacions presentades s'han centrat en dos grans temes. D'una banda, s'ha tractat la neurotransmissió, és a dir, la comunicació entre les cèl·lules, mitjançant molècules, i la informació que pot sortir de la glia. I la interacció de molècules que pot tenir repercussió en malalties com ara l'esquizofrènia, la depressió, etc. D'altra banda, també vam parlar dels problemes de mort cel·lular fisiològica. I els diversos programes, estudien els dife-



rents nivells d'organització: molecular, cel·lular, anatòmic..."

Però també s'experimenta i s'apliquen altres menes d'instruments que ajuden a malalts amb lesions del sistema nerviós central. Un estudiant de la Universitat Politècnica de Catalunya ha creat una aplicació multimèdia per ajudar persones amb patologies de la parla, afàsies. Les afàsies són trastorns que provoquen a qui les pateix problemes per expressar-se tant oralment com per escrit, però no té dificultat de lectura. Una de les teràpies d'aquestes malalties causades per traumatismes o tumors cerebrals és la repetició de paraules per a exercitar la parla.

David Sánchez, estudiant de la UPC, ha creat una aplicació interactiva basada en el reconeixement de la veu: el pacient repeteix vocabulari que apareix a la pantalla de l'ordinador, i l'aplicació reconeix la veu i en registra la pronúncia per tal de realitzar-ne l'avaluació. Aquesta nova eina actua de suport al tractament de reeducació és una ajuda al terapeuta que en dirigeix la recuperació.

Des de les aportacions de Cajal fins a l'actualitat el coneixement del sistema nerviós s'ha desenvolupat molt, tot i que encara se'n desconeix molt més.

Cristina Junyent
Universitat Pompeu Fabra

En el IV Simposi de Neurobiologia s'han presentat comunicacions d'investigadors de diverses universitats catalanes i valencianes. La majoria s'han centrat en dos temes: la neurotransmissió i la mort cel·lular fisiològica.