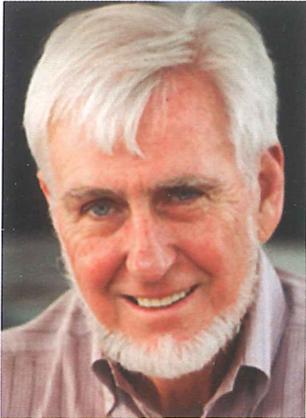


# Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2014

## SISTEMA DE POSICIONAMIENTO INTERNO

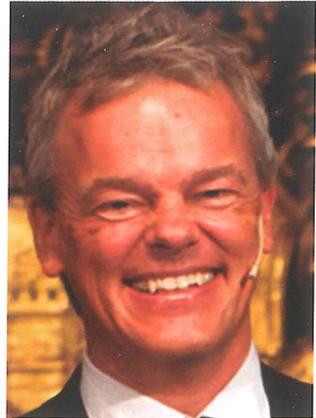
Federico Mayor Zaragoza  
y María Cascales Angosto



John O'Keefe



May-Britt Moser



Edvard I. Moser

El sentido del lugar y la capacidad de movimiento son fundamentales para nuestra existencia. Los descubrimientos de John O'Keefe, May-Britt Moser y Edvard Moser han resuelto un problema que ha preocupado a filósofos y científicos durante siglos: ¿cómo crea el cerebro un mapa del espacio que nos rodea? y ¿cómo podemos abrirnos camino en un entorno complejo? El 6 de octubre de 2014, el Comité Nobel reunido en el Instituto Karolinska de Suecia decidió otorgar este año el Premio Nobel de Fisiología o Medicina a los científicos que han resuelto este enigma, el estadounidense/británico John O'Keefe y el matrimonio compuesto por los noruegos May-Britt Moser y Edvard I. Moser, quienes han encontrado las claves del posicionamiento interno, una especie de "GPS interno" que nos permite orientarnos en el espacio.

**John O'Keefe**, nacido en 1939 en Nueva York, obtuvo el doctorado en Psicología Fisiológica por la Universidad McGill de Canadá en 1967. Posteriormente se trasladó al University College de Londres para estudios de postdoctorado, donde en 1987 fue nombrado catedrático de Neurociencia Cognitiva. O'Keefe, que posee

también la ciudadanía británica, es en la actualidad director del Centro Wellcome Sainsbury de Circuitos Neuronales y Comportamiento en el University College de Londres. El laureado descubrió en 1971 un tipo de células nerviosas en el hipocampo que se activaban siempre cuando una rata se encontraba en un determinado lugar y que otras células lo hacían cuando el animal estaba en otro punto. A partir de este hallazgo y fascinado por el hecho de cómo el cerebro controla el comportamiento, propuso que estas células, a las que llamó “células de lugar” (*place cells*), constituyen un mapa interno del entorno. Durante toda su carrera, O’Keefe ha estudiado las células del hipocampo y su papel en la memoria espacial y en la orientación, cuya pérdida es significativa en trastornos neurológicos tales como la enfermedad del Alzheimer.

**May-Britt Moser** nació en 1963 en Fosnavåg (Noruega), estudió Psicología en la Universidad de Oslo junto a su futuro marido y también premiado con el Nobel, Edvard Moser, y se doctoró en Neurofisiología en 1995. Realizó su formación postdoctoral en la Universidad de Edimburgo (Reino Unido) y como científica invitada se trasladó al University College de Londres, donde trabajó con O’Keefe. Posteriormente, se trasladó en 1996 a la Universidad de Ciencia y Tecnología de Trondheim. En 2000 fue nombrada catedrática de Neurociencia y actualmente es directora del Centro de Computación neuronal en Trondheim.

**Edvard Moser** nació en 1962 en Ålesund (Noruega), y alcanzó el doctorado en Neurofisiología por la Universidad de Oslo en 1995. Fue becario postdoctoral junto con May-Britt, en la Universidad de Edimburgo y después trabajó también como científico invitado en el laboratorio de O’Keefe en Londres. En 1996 regresó a Noruega, a la Universidad de Ciencia y Tecnología de Trondheim, donde es catedrático desde 1998. Actualmente es director del Instituto Kavli de sistemas de Neurociencia de Trondheim. En 1996, O’Keefe se convirtió en mentor del matrimonio Moser en el estudio del registro de la actividad de las células en el hipocampo.

En 2005, más de tres décadas después del hallazgo de O’Keefe, May-Britt y Edvard I. Moser descubrieron “otro componente clave” del sistema de posicionamiento del cerebro, al identificar otras células nerviosas, “las células de red” (*grid cells*), que generaban un sistema coordinado y permitían de forma precisa situarse en el espacio.

El Instituto Karolinska de Estocolmo dividió hoy el premio en dos partes: la primera para el estadounidense/británico John O'Keefe y la segunda para los dos noruegos, May-Britt y Edvard Moser.

## ■ Introducción

El mundo real es un entorno en continuo cambio cuya complejidad puede comprometer los rígidos comportamientos reactivos. Los animales durante la evolución han desarrollado mecanismos que los capacitan a predecir el futuro y una selección de comportamientos basados en sus metas.

Las evidencias experimentales sugieren que estos mecanismos cuentan con la capacidad de generar una representación interna del propio cuerpo y del ambiente externo con un estímulo virtual paralelo de múltiples alternativas. En el contexto de un animal que se mueve en un espacio que contiene obstáculos movibles y no movibles, la representación interna puede definirse como una abstracción de la construcción espaciotemporal basada en metas que simulan características cruciales del entorno y describen las posibles interacciones entre los elementos y el animal. De esta manera la representación interna debe explicar, tanto la estructura espacial estática del entorno como los cambios que dependen del tiempo, es decir los obstáculos en movimiento.

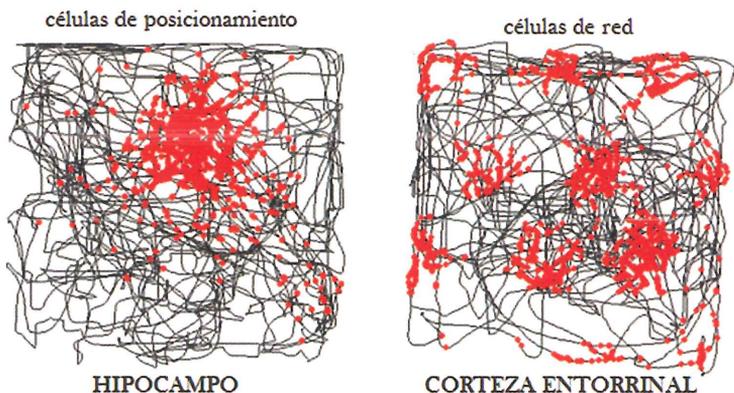
Hace 43 años John O'Keefe y Johnathan O. Dostrovsky (1971) descubrieron en el hipocampo de la rata, las llamadas o "células de lugar" (*place cells*), el componente clave del sistema que utilizan nuestras neuronas del hipocampo para saber dónde estamos. Al monitorizar la actividad cerebral de estos animales mientras recorrían un laberinto, O'Keefe se dio cuenta de que las sinapsis de estas neuronas se disparaban cuando la rata se encontraba en un lugar determinado (figura 1).

Años después se inició la búsqueda de la parte del encéfalo conectada con el hipocampo que representa estos mapas. El grupo de investigación de May-Britt y Edvard Moser en 2005 descubrió un patrón sorprendente en la actividad de neuronas situadas en una zona del cerebro de rata, denominada corteza entorrinal, en la que se activaban ciertas células cuando la rata se movía por lugares dispuestos en una red hexagonal. Cada una de esas células se activaba en un patrón singular, y colectivamente conformaban un sistema de coordenadas que permitía la navegación espacial. Estas células, a las que sus descubridores denominaron "células de

red” (*grid cells*), son neuronas en las capas II y III de la corteza entorrinal media. La activación de estas neuronas representa la posición, la orientación y el desplazamiento relativo en el entorno y forman una especie de red de puntos bien separados, cual si se tratara de los vértices de una triangulación del espacio (figura 1).

Además, las “células de red”, junto a otras células de la corteza entorrinal, tales como las células que reconocen hacia dónde se dirige la cabeza, “células de dirección de la cabeza” y las células que reconocen los límites del entorno, “células límite o frontera”, forman circuitos con las “células de lugar” en el hipocampo. Este circuito es un sistema de posicionamiento integral, un “GPS interno” del cerebro de animales cuando pasan por determinados lugares. Las neuronas de la corteza entorrinal no sólo se organizan de forma espacial sino también espaciotemporal. Su actividad en el tiempo permite determinar la trayectoria que la rata sigue en el recinto en el que se mueve.

Las células de lugar son los elementos básicos de una representación no centrada a modo de mapa. Son abundantes en el hipocampo y su existencia proporciona una dinámica continuamente actualizada de un espacio alocéntrico y su propia posición en dicho espacio (figura 1). “Disparan” selectivamente cuando el animal ocupa una particular posición y disparan de manera diferente en diferentes entornos. Las ratas lesionadas en el hipocampo presentan graves problemas espaciales y aparecen perdidas en el espacio.



**Figura 1.** ¿Cómo percibimos el espacio en el que vivimos y dónde estamos en dicho espacio? En la parte izquierda de la figura los puntos rojos son “disparos” de una neurona del hipocampo, denominada célula de lugar, y la línea negra es la trayectoria que sigue de la rata en un recinto cuadrado. En la parte derecha de la figura los grupos de puntos rojos representan la activación de diferentes células de red en la corteza entorrinal conforme la rata se mueve por un recinto cuadrado siguiendo la trayectoria indicada por la línea continua (Moser et al., 2008).

## ■ Sentido de posicionamiento y navegación

Aunque es un hecho conocido desde hace tiempo que las diferentes clases de neuronas ejercen diferentes misiones en el cerebro, solo en las pasadas décadas se ha tenido acceso a la imagen y métodos de medida necesarios para evaluar la reacción de las neuronas cuando el cerebro se somete a diferentes estímulos. Es importante conocer la ayuda que nos presta el cerebro para “navegar” en nuestro entorno, porque la navegación nos hace encontrar el camino y se conecta con la vía que almacena los recuerdos. Este sistema de codificación funciona como un controlador del tráfico aéreo que supervisa cada movimiento, conoce cada paso y crea conexiones con cada acontecimiento y cada experiencia. Además, mientras el cerebro se encuentra procesando mapas mentales para ayudar a la navegación, se superponen también a estos mapas, recuerdos, experiencias, olores, etc.

El sentido de posicionamiento o lugar y el de navegación o movimiento, son algunas de las funciones fundamentales del cerebro. El sentido de posicionamiento proporciona una percepción de la posición del cuerpo en el entorno en relación con los objetos que lo rodean. Durante la navegación, el sentido de posicionamiento se encuentra interconectado con el sentido de distancia y dirección, que tienen su base en la integración del movimiento y en el conocimiento de posiciones previas. Dependemos de estas funciones espaciales para reconocer y recordar el entorno y encontrar el camino.

En todas las épocas los científicos y los filósofos se han formulado preguntas sobre estas funciones tan fundamentales del cerebro. Ya en el siglo XVIII el filósofo alemán Emmanuel Kant (1724-1804) vislumbraba que alguna de las capacidades mentales existían independientes de la experiencia y consideraba la percepción del lugar como una de las capacidades innatas a través de las cuales el mundo externo se organiza y se percibe.

El concepto de una representación en el cerebro a modo de mapa del lugar, fue propuesto en 1948 por uno de los primeros psicólogos cognitivos, el americano Edward C Tolman, quién estudió como los animales aprendían a navegar y relacionaban experiencias entre lugares y acontecimientos. La exploración del entorno producía un “mapa cognitivo” que los capacitaba a navegar y encontrar la vía óptima para moverse en su entorno.

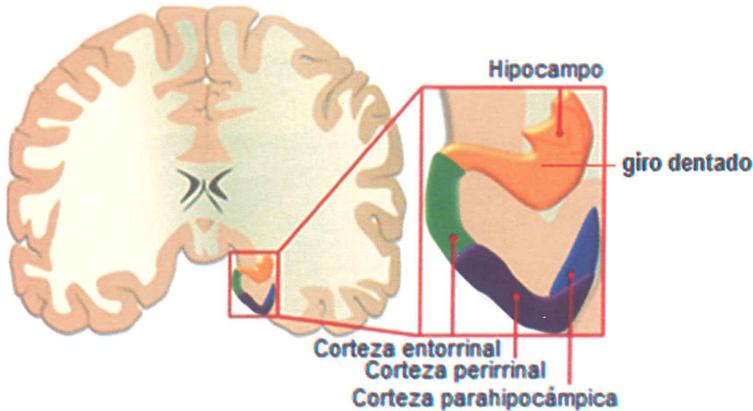
La teoría de Tolman se oponía a la idea prevalente entonces que defendía que los comportamientos complejos se conseguían mediante cadenas interrelacionadas de

respuestas sensoriales-motoras. Pero esta idea no abordaba dónde se localizaban estas funciones en el cerebro y de qué manera el cerebro programaba tales comportamientos complejos. El advenimiento de nuevas técnicas hizo posible encontrar explicación a estas cuestiones, mediante la implantación de micro electrodos en células del cerebro de animales que se movían libremente en su entorno (Sturmwasser, 1958).

### ***Hipocampo y corteza entorrinal***

El hipocampo es una de las principales regiones del cerebro, directamente relacionada con el funcionamiento de la memoria y las emociones. Anatómicamente, forma parte del llamado sistema límbico, un conjunto de estructuras cerebrales que gestionan respuestas fisiológicas primitivas. El hipocampo abarca desde el hipotálamo hasta la amígdala, formando una estructura curva que recuerda a formas tan variadas como la del caballito de mar, el cuerno de un carnero o del dios Amón (el *cornu Ammonis* designa una parte del hipocampo que comprende las divisiones entre CA1 y CA3). Esta estructura curva se repite simétricamente en ambos hemisferios cerebrales. El sistema límbico está alojado en las capas más profundas del cerebro y no tiene una estructura neuronal tan compleja como el córtex. Por ello, se asume que el sistema límbico y más concretamente el hipocampo, pertenecen a lo que ha sido denominado el cerebro primitivo, alrededor del cual fueron añadiéndose capas más complejas a medida que el cerebro evolucionaba.

El hipocampo ejerce funciones fundamentales relacionadas con la memoria y la percepción espacial e interviene de alguna manera en la formación de recuerdos nuevos a partir de las experiencias. De hecho, cuando se producen lesiones en el hipocampo, se traducen generalmente en dificultades serias para formar recuerdos nuevos. Es un hecho que a menudo los recuerdos antiguos permanecen o tardan más tiempo en desaparecer, lo que indica que el hipocampo funciona transfiriendo recuerdos temporales a otras regiones del cerebro para su almacenamiento como memoria a largo plazo. Existen diversas patologías que afectan directamente al hipocampo. Las más conocidas son algunas demencias, con el ejemplo clásico de la enfermedad de Alzheimer. En esta enfermedad, el hipocampo es una de las regiones del cerebro que se ven afectadas más tempranamente, ocasionando una pérdida irreparable de neuronas. Sin embargo, parece que el envejecimiento en general, podría estar relacionado con una disminución del funcionamiento del hipocampo, razón por la cual esta región y su funcionamiento constituyen un área fundamental en la investigación neurológica.

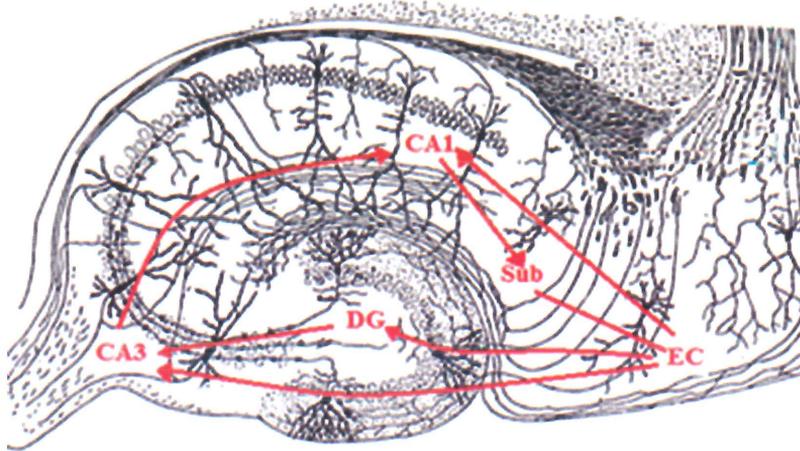


**Figura 2. Hipocampo:** El hipocampo está localizado en la parte media del lóbulo temporal del cerebro. Forma parte del sistema límbico y es una estructura fundamental en los diferentes tipos de memorias explícitas o conscientes e implícitas e inconscientes. **Corteza entorrinal:** La corteza entorrinal se encuentra unida al hipocampo. Su función es actuar como centro de relevo o redistribución de la información desde y hacia el hipocampo. **Corteza perirrinal:** interviene en el reconocimiento visual de objetos complejos. Nuevas investigaciones la ubican como responsable de los recuerdos inconscientes. **Corteza parahipocámpica:** Involucrada en la percepción del medio ambiente local y en el procesamiento de la información relacionada con el lugar. También está implicada en la memoria episódica (AE. asociación educar.com, con modificaciones).

La **corteza entorrinal** es un área del cerebro situada en el lóbulo temporal medio que funciona como centro de una red generalizada para la memoria y la navegación. Es la principal interfase entre el hipocampo y la corteza cerebral. El sistema corteza entorrinal/hipocampo desempeña un papel importante en las memorias autobiográfica/declarativa/episódica y, en particular, en las memorias espaciales, incluyendo la formación de la memoria, consolidación de la memoria y la optimización de la memoria en el sueño.

Las capas superficiales II y III de la corteza entorrinal se proyectan hacia el giro dentado y el hipocampo: la capa II se proyecta principalmente hacia el giro dentado, y la región CA3 del hipocampo y la capa III se proyectan principalmente hacia la región CA1 del hipocampo y el subiculum. Estas capas reciben la entrada de otras áreas corticales, especialmente de asociación, perirrinal, parahipocámpica, así como de la corteza prefrontal. La corteza entorrinal en su conjunto recibe, por tanto, la entrada altamente procesada de cada modalidad sensorial, así como las aportaciones en relación con los procesos cognitivos en curso (figura 3).

Las capas profundas, sobre todo la lámina V, reciben una de las tres salidas principales del hipocampo y, a su vez, conexiones recíprocas de otras áreas corticales que se proyectan hacia la corteza entorrinal superficial.



**Figura 3.** Circuito básico del hipocampo, según un dibujo de Santiago Ramón y Cajal. CA1 y CA3; regiones del hipocampo; EC, Corteza entorrinal; DG, giro dentado; sub, subículo.

## ***Mapas cognitivos***

La idea del “mapa cognitivo” fue descrita por vez primera por Edward Tolman en 1948, quien introdujo este concepto haciendo experimentos con ratas y laberintos. La rata se introducía en un laberinto en forma de cruz y se le permitía explorarlo. Después de la exploración inicial, la rata se colocaba en un brazo de la cruz y se disponía alimento en el brazo inmediato a su derecha. La rata estaba condicionada por esta exposición y aprendía a volverse hacia la derecha en la intersección para conseguir el alimento. Cuando el alimento se disponía en brazos diferentes del laberinto, la rata se dirigía en la dirección correcta para obtener el alimento debido al mapa cognitivo que había creado del entorno. En vez de decidir volver a la derecha de la intersección, la rata era capaz de determinar el camino correcto hacia el alimento en cualquier parte donde estuviera dispuesto.

Un mapa cognitivo es una representación espacial del mundo externo que se guarda dentro de la mente, hasta que una manifestación actual de este conocimiento percibido genera un mapa mental. La creación de un mapa cognitivo es

un hecho implícito, mientras que un mapa mental es la parte explícita del mismo proceso. En la mayoría de los casos, un mapa cognitivo existe independiente de un mapa mental, pero una exposición que cubra solo mapas cognitivos permanece limitada a consideraciones teóricas.

Esta capacidad del cerebro para superponer recuerdos, es lo que crea un mapa cognitivo, que supone una colección de recuerdos en multicapa. Aprender de qué modo el cerebro computa la navegación supone un paso más para comprender de qué manera se construyen las redes en la corteza cerebral, la parte del cerebro responsable de la imaginación, el razonamiento y la planificación.

La formación de mapas cognitivos es una función del hipocampo, la cual se conecta con el resto del cerebro para la integración de la información espacial y no espacial. Las conexiones de la corteza postrinal y la corteza lateral entorrinal proporcionan información no espacial. La integración de toda esta información en el hipocampo hace que sea éste el lugar para la formación de mapas cognitivos, lo cual implica la información combinada de la localización de un objeto y sus otras características.

La hipótesis del “mapa cognitivo” se ha reforzado por el posterior descubrimiento de las “células de dirección de la cabeza”, las “células de red” y las “células de límite o de frontera” en diferentes partes del cerebro de roedor, que están fuertemente conectadas al hipocampo.

O’Keefe y Nadel fueron los primeros en establecer una relación entre el hipocampo y los mapas cognitivos. Muchos estudios adicionales han aportado evidencias que apoyan esta conclusión, y así células piramidales tales como las células de lugar, las de límite y las de red, representan las bases neuronales para los mapas cognitivos en el sistema del hipocampo. Las células de lugar individuales del hipocampo se corresponden con lugares separados en el entorno, siendo la suma de todas las células lo que contribuye a la formación de un solo mapa de un entorno completo.

El mapa cognitivo se genera a partir de un número de fuentes, visuales o cualquier otra. Gran parte del mapa cognitivo se crea a través de pistas de movimiento auto-creadas. Señales de entrada desde los sentidos, tales como visión, propiocepción, olfato y oído, se utilizan para deducir la localización de un sujeto en su entorno a medida que se mueve. Esto permite, mediante la integración de etapas,

la creación de un vector que representa la posición del sujeto y la dirección dentro de un entorno en comparación con un punto de referencia anterior.

Para crear el mapa cognitivo se usan también pistas de dirección y puntos de referencia posicionales. Las pistas de dirección explícitas, como las señales de una brújula, o también gradientes, como las sombras o los campos magnéticos, se usan como señales de entrada para crear un mapa cognitivo. Las pistas direccionales pueden usarse, estáticamente, cuando un sujeto no se mueve dentro de su entorno, o dinámicamente, cuando se usa el movimiento a través de un gradiente para proporcionar la naturaleza del entorno circundante. Los puntos de referencia de posición proporcionan información acerca del entorno al comparar la posición relativa de objetos específicos, mientras que las señales de dirección proporcionan información acerca de la forma del entorno mismo. Estos puntos de referencia se procesan juntos en el hipocampo para proporcionar una gráfica del entorno a través de lugares relativos.

## ***Memoria episódica***

La memoria episódica codifica experiencias personales y se usa para la recuperación consciente de eventos y episodios de nuestro pasado que han ocurrido en un momento determinado. La contribución de los circuitos hipocampales a la memoria episódica de alta capacidad se atribuye a menudo al gran número de patrones de actividad ortogonal que pueden almacenarse en estas redes. La memoria episódica se caracteriza por una enorme capacidad de almacenamiento. Miles de nuevas experiencias se codifican cada día. Pasados esos días, meses o años somos capaces de recuperar detalles de aquellas experiencias, tales como dónde tuvo lugar el evento, quién estuvo presente y qué hicieron los que asistían. La capacidad de almacenar grandes cantidades de experiencias con mínima interferencia depende de las propiedades de la red neuronal del hipocampo, particularmente aquellas del sistema CA3, el cual puede describirse como una red auto-asociativa con fuerte conectividad intrínseca. Los recuerdos o memorias pueden ser almacenados reforzando conexiones entre neuronas que eran activas en el estado de codificación. Estas células parecen ser reactivas durante la recuperación de la memoria después de la estimulación de un subgrupo del conjunto.

La capacidad de recuperar recuerdos a partir de señales de entrada que son solo parcialmente similares a la original, tiene el riesgo de activar un conjunto

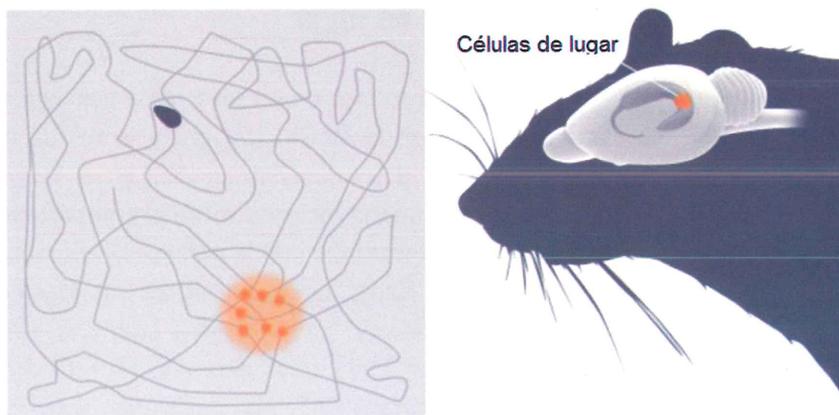
neuronal distinto. El hipocampo expresa varios mecanismos para prevenir las interferencias, que aseguran que las nuevas representaciones se solapen de manera mínima con las preexistentes. Ortogonalizando las representaciones, las redes hipocampales no solo minimizan las interferencias sino también maximizan el número de experiencias que pueden estar acumuladas en la misma red. Evidencia de esta idea la proporciona el hecho de que cuando los animales se analizan en ambientes con características comunes, las representaciones de los entornos en las células de lugar hipocampales, en CA3, son a menudo similares a lo esperado por casualidad. Las células de lugar son células del hipocampo que “disparan” específicamente cuando el animal se encuentra en un determinado lugar.

Cada lugar en un entorno se define por una combinación única de células de lugar activas. Cuando una propiedad clave del entorno cambia, tal como la forma de la caja de registro o la naturaleza de la tarea experimental, se puede obtener un patrón de disparo completamente nuevo. Este recambio del conjunto activo se refiere como un “remapeado”. La formación de mapas de lugar ortogonales en un solo entorno, seguido solo de cambios mínimos en las propiedades del entorno, refleja mecanismos similares a aquellos usados para “desambiguar” lugares y acontecimientos en la memoria hipocampal.

## ■ Descubrimiento de las células de lugar

El científico John O’Keefe poseía una formación en psicología fisiológica, adquirida al trabajar con Ronald Melzack en la McGill University, antes de trasladarse al laboratorio de investigación del dolor con Patrick Wall en el University College de Londres, donde comenzó sus investigaciones sobre el comportamiento de animales. La teoría que relaciona el hipocampo con la percepción espacial, tenía sus mayores defensores en O’Keefe y Nadel, quienes estaban influidos por las teorías de Tolman sobre los “mapas cognitivos” en humanos y animales. O’Keefe y su discípulo Dostrovsky descubrieron en 1971 unas neuronas de rata situadas en la parte dorsal del hipocampo, denominada CA1, que mostraban actividad relacionada con la localización de la rata en su entorno, a las que denominaron “células de lugar” o “células de posicionamiento”. A pesar del escepticismo de otros investigadores, O’Keefe y sus colaboradores, continuaron estudiando y en 1978 redactaron un libro muy influyente titulado *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Actualmente existe un acuerdo casi universal de que el hipocampo desempeña un papel importante en la función de la codificación espacial.

John O'Keefe descubrió las células de lugar cuando estudiaba el comportamiento en ratas que se movían libremente en un recinto cerrado. En estos estudios se registraban los “disparos” producidos por las sinapsis de estas neuronas cuando la rata se encontraba en un lugar determinado de su entorno. En el cuadrado gris de la figura 4, los puntos naranja son disparos de una neurona y la línea negra la trayectoria de la rata en el recinto cuadrado. El descubrimiento de las células de lugar condujo a la hipótesis de que el hipocampo puede actuar formando un mapa cognitivo, es decir, la representación neural del esquema espacial del entorno. Es frecuente observar que sin un hipocampo plenamente funcional, los humanos no recordarían donde han estado y como llegar al lugar donde se dirigen: la sensación de extravío es uno de los síntomas más comunes de amnesia. Los estudios con animales han mostrado que se requiere un hipocampo intacto para algunas tareas de memoria espacial, en particular aquellas que precisan encontrar un camino hacia un objetivo oculto. Muchas neuronas del hipocampo de rata y ratón responden como células de lugar, disparando potenciales de acción cuando el animal atraviesa por una zona específica de su entorno. Las células de lugar del hipocampo interactúan con las células de orientación de la cabeza, y también con las células de red, en las cercanías de la corteza entorrinal.



**Figura 4.** Células de lugar. En la derecha aparece el esquema de una rata donde se muestra el hipocampo, en el que se encuentran las células de lugar, señalado en color naranja. El cuadrado gris muestra el esquema de un recinto cerrado donde la rata se mueve libremente. Las células de lugar disparan cuando la rata alcanza un lugar particular en el entorno. Los puntos en naranja indican el lugar que ocupa de la rata en el recinto cuando se activa la célula de lugar. Diferentes células de lugar en el hipocampo disparan en diferentes lugares (Kiahn y Forssberg, 2014, modificado).

Este descubrimiento ha llevado a considerar que el hipotálamo actúa como un mapa cognitivo, es decir, una representación neural del esquema espacial del entorno. La hipótesis del “mapa cognitivo” ha sido reconocida al descubrirse las células de dirección de la cabeza, las células de red y las células de frontera. Una propiedad dominante de las células de lugar es que exhiben fase de precesión theta en los estados de alerta y actividad, un agregado de frecuencia de oscilación theta dominante (4-8 Hz) en el hipocampo, de manera que los disparos de una célula de lugar ocurren más pronto o más tarde según la oscilación dominante que depende de la distancia física del animal.

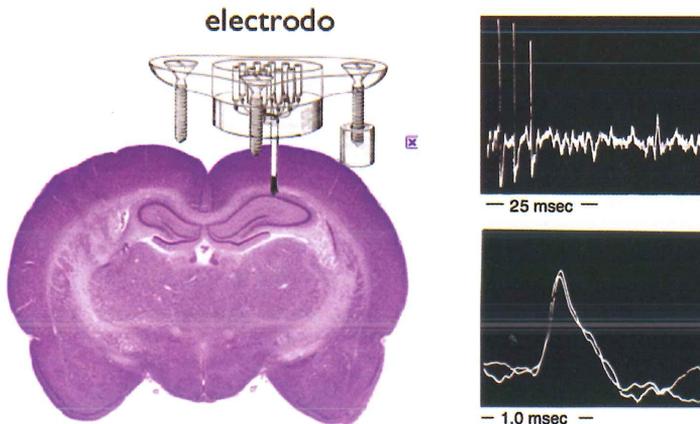
Un prerrequisito para los experimentos de O’Keefe fue el desarrollo de técnicas de registro apropiadas para ser utilizadas en animales en movimiento libre. O’Keefe conocía estas técnicas, aunque no era el primero en utilizarlas para registrar la actividad de las células del hipocampo en animales intactos. De esta manera pudo registrar la actividad celular durante el comportamiento natural, lo que le permitió observar “campos de lugar” individuales y relacionar la actividad neural en las células de lugar para representar el sentido del lugar.

Una célula de lugar es un tipo de neurona piramidal dentro del hipocampo, que tiene la capacidad de activarse según la posición del animal en su entorno. Esta activación da lugar a una serie de “disparos” que pueden ser registrados a medida que el animal se mueve, previa implantación en el cerebro de la rata de unos finos electrodos directamente en el hipocampo. Los electrodos que son lo suficientemente sensibles para registrar la actividad, alimentan un computador y mapean el lugar del recinto donde las neuronas disparan. Esto se muestra en una pantalla (figura 5). Con esta técnica O’Keefe observó que cuando una rata a la que se le han implantado los electrodos, se situaba en un recinto cerrado donde la rata podía moverse libremente, el patrón de disparo de estas células resultó ser completamente inesperado. Las células se activaron de una manera que nunca había sido vista en otra célula de cerebro. Las células de lugar individuales se activaban solo cuando la rata se encontraba en un lugar particular de su entorno, lugar al que se denominó “campo de lugar”. Cambiando de manera sistemática el entorno y probando diferentes posibilidades teóricas para la creación de campos de lugar, O’Keefe mostró que las células de lugar que disparaban no reflejaban actividad en las neuronas sensoriales, sino que esto representaba un complejo del entorno.

Aunque las células de lugar son parte de un sistema cortical no sensorial, su comportamiento de “disparo” se relaciona con la señal de entrada sensorial. Las

células de lugar, por tanto, disparan cuando el animal se localiza en los campos de lugar. Estos circuitos pueden tener implicaciones importantes en la memoria, ya que proporcionan el contexto espacial para recuerdos y pasadas experiencias. Como muchas otras partes del cerebro, los circuitos de las células de lugar son dinámicos y se están constantemente ajustando y re-mapeando para adaptar la situación actual y la experiencia del cerebro. Las células de lugar no funcionan solas para crear la representación visuoespacial, sino que forman parte de un circuito complejo que informa el lugar de la conciencia y la memoria.

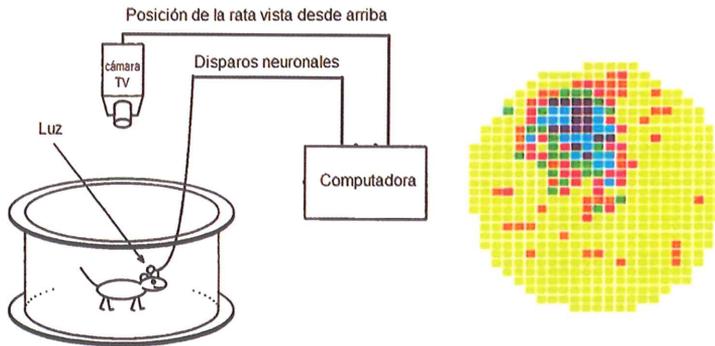
En posteriores experimentos, O'Keefe demostró que las células de lugar podían tener funciones de memoria. La simultánea reordenación de muchas células de lugar en diferentes entornos fue denominada re-mapeado y O'Keefe observó que este re-mapeado se aprende y, una vez que está establecido, permanece estable durante mucho tiempo. Las células de lugar, por tanto, pueden proporcionar un sustrato celular para los procesos de memoria, donde un recuerdo o un entorno pueden ser almacenados como combinaciones específicas de las células de lugar.



**Figura 5.** Implante de paquetes de electrodos en el hipocampo. En la derecha están registrados los potenciales de acción de una neurona cuando uno de los electrodos está suficientemente cerca de la neurona. Arriba, derecha: registro relativamente lento, que muestra tres picos. Abajo, derecha: registro más rápido de un solo pico (Muller et al., 1987).

Un mapa que muestra la intensidad de disparos en un área determinada es el método utilizado para describir la actividad promedio de una célula de lugar obtenida en una sesión de registro. En la figura 6 se muestra el esquema de un mapa en el que se representa el promedio de la intensidad de disparos durante los quin-

ce minutos de registro. El color amarillo del fondo indica ningún disparo mientras que a color más oscuro mayor intensidad de disparos. En figura 6 se muestra la actividad de una célula de lugar típica en un campo de disparo circular.



**Figura 6. Izquierda:** esquema de la metodología utilizada para el registro de los “disparos”. La rata con los electrodos implantados se mueve libremente en una jaula cilíndrica y lleva una luz en la cabeza para seguirle la pista con la cámara. **Derecha:** mapa de la intensidad de disparos emitidos por una célula de lugar. Amarillo significa no disparos. El color cuanto más oscuro significa mayor intensidad de disparos (Kubie, Ranck y Muller, 1987 modificada).

Kubie, Ranck y Muller en 1987 estudiaron con este método las células de lugar en el hipocampo que disparan cuando la rata se mueve libremente a través de su restringido entorno cilíndrico. Aunque John O’Keefe había descubierto las células de lugar del hipocampo bastantes años antes, la comunidad científica estaba todavía escéptica. Nadie las había visto, su existencia no se ajustaba a las teorías en curso y eran difíciles de documentar. Sin embargo, las células de lugar estaban ahí. Las células de lugar aparecían como una conexión mágica entre las células del cerebro, el conocimiento y el comportamiento.

Diferentes células de lugar podían activarse en diferentes lugares y la combinación de la actividad de muchas células de lugar creaba un mapa interno que representaba un entorno particular. O’Keefe y Nadel en 1978 concluyeron que las células de lugar proporcionaban al cerebro un mapa de referencia espacial o un sentido del lugar. Demostraron que el hipocampo puede contener múltiples mapas representados por combinaciones de la actividad de diferentes células de lugar que se activaban en diferentes tiempos y entornos. Una combinación de serie específica de células de lugar activas puede, por tanto, representar un entorno único, mientras que otras combinaciones representan otros entornos. Los descu-

brimientos de O'Keefe han demostrado que la teoría del mapa cognitivo tenía su representación en cerebro.

Como ya se comentó con anterioridad, al principio la proposición de O'Keefe que implicaba al hipocampo en la navegación espacial fue tomada con escepticismo. Sin embargo, más tarde fue apreciado el descubrimiento de las células de lugar, la meticulosa demostración de que estas células representan un mapa mental lejos de la primera entrada sensorial, y la propuesta de que el hipocampo contenía un mapa interno que podía almacenar información acerca del entorno. El descubrimiento de O'Keefe promovió un gran número de estudios teóricos y experimentales sobre el compromiso de las células de lugar en la generación de información espacial y en los procesos de la memoria espacial. La idea general de estos estudios es que la función clave de las células de lugar es crear un mapa del entorno, aunque pueden también estar implicadas en la medición de la distancia en ciertas circunstancias. Sus observaciones en ratas dieron pie a estudiar la conducta de las aves que almacenan alimentos en lugares ocultos, que son capaces de encontrar después de mucho tiempo en cientos de lugares diferentes.

Desde hace mucho los psicólogos han estudiado cómo los animales se movían y se relacionaban con el espacio, para de esta manera comprender las amplias reglas que gobiernan el cómo y el por qué hacemos lo que hacemos. Inicialmente se pensó que el comportamiento era simplemente una consecuencia de respuestas desencadenadas por estímulos, pero cuando Tolman en 1948 sugirió una nueva manera de observar el comportamiento en el cerebro humano y de otros animales, mediante un mapa de su entorno espacial que codifica la experiencia, esta idea fue la que condujo a la introducción del mapa cognitivo.

La tan repetida idea de Tolman fue debatida y no aceptada hasta que en 1971 O'Keefe y Dostrovsky descubrieron las células de lugar. Las células de lugar que disparan cuando un animal se encuentra en un lugar específico, se localizan en el hipocampo, estructura en el interior profundo del cerebro debajo de la corteza cerebral. En los experimentos, estas células disparan cuando la rata se encuentra en un cierto lugar en su ambiente local. Este descubrimiento también ayudó a demostrar que los humanos y otros animales podían crear mapas mentales, en vez de depender de puntos de referencia. En 1978, O'Keefe y Lynn Nadel dieron un paso más allá, proponiendo que las células de lugar proporcionan a los animales una representación dinámica y continuamente actualizada del espacio y de la posición del animal en el espacio. Tolman tenía razón.

## ■ Descubrimiento de las células de red

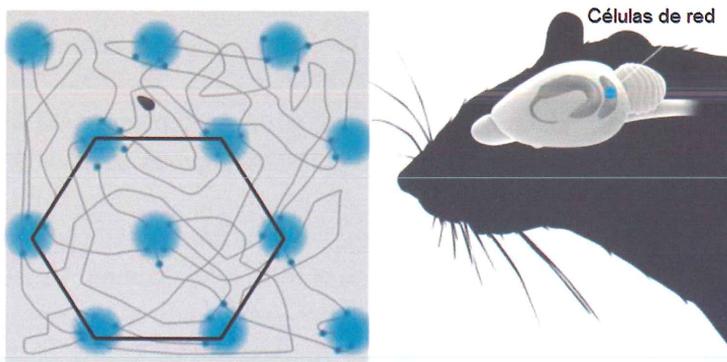
El principal interés de estos descubrimientos era comprender cómo el cerebro computa y procesa la información y cómo esta información se transforma en comportamiento cognitivo y experiencia. May-Britt y Edvard Moser enfocaron sus investigaciones en la navegación espacial y en la memoria, una función cognitiva que es compartida por todos los animales. Con la combinación de lesiones avanzadas y técnicas anatómicas consiguieron descubrimientos importantes. El más espectacular de todos fue el descubrimiento de las “células de red” (*grid cells*) en la corteza entorrinal y el observar que la corteza entorrinal es una mina de oro para estudios de la computación neural. El descubrimiento de las células de red se logró al identificar otros tipos de células funcionales, incluyendo las células de dirección de la cabeza, células conjuntivas y células de frontera y colectivamente los hallazgos apuntaron a la corteza entorrinal como un centro de redes cerebrales que permitía encontrar el camino. En combinación con las células de lugar del hipocampo, la red entorrinal proporciona un “sistema coordinado” para la medida de la distancia y dirección en el interior de constelaciones y puntos de referencia.

Las células de red derivan su nombre del hecho que conectando los centros de sus campos de disparo aparece una red triangular. Fueron descubiertas en 2005 por Edvard Moser y May-Britt y sus colaboradores Torkel Hafting, Marianne Fyhn y Sturla Molden en el Centro de Biología de la Memoria (CBM) de Noruega. Los descubrimientos de los Moser unidos a los de John O’Keefe han desvelado las células que constituyen un sistema de posicionamiento en cerebro. La disposición de los campos de disparo espaciales a igual distancia de sus vecinos conduce a la hipótesis que estas células codifican una representación cognitiva de un espacio euclidiano. El descubrimiento también sugiere un mecanismo para la computación dinámica de autoposición basada en la información de posición y dirección.

En los años ochenta y noventa pasados, la teoría que prevalecía era que la formación de células de lugar se originaba en el mismo hipocampo. May-Britt Moser y Edvard Moser, que entonces se encontraban estudiando el hipocampo durante su Tesis Doctoral en el laboratorio de Per Andersen en Oslo y posteriormente como científicos invitados en el laboratorio de Richard Morris en Edimburgo y en el laboratorio de John O’Keefe en Londres, se preguntaron si los disparos de las células de lugar podían ser generados por actividad fuera del hipocampo. La principal entrada de señales en el hipocampo procede de una estructura en el borde dorsal del cerebro de rata, la corteza entorrinal. Una gran parte de las señales de

salida desde la corteza entorrinal se proyecta al *girus* dentado en el hipocampo, el cual a su vez, conecta con la región del hipocampo denominada CA3, y posteriormente a la región CA1. Es interesante observar que esta es la misma región del cerebro en la cual O'Keefe encontró por vez primera las células de lugar. En 2002 los Moser encontraron que si se desconectaban las proyecciones desde la corteza entorrinal a través de CA3 no se abolían los campos de lugar de CA1. Estos hallazgos y el conocimiento de que la corteza entorrinal media está también directa y recíprocamente conectada con la región CA1, llevaron a May-Britt Moser y a Edvard Moser a buscar células de lugar en la corteza entorrinal. En un primer estudio establecieron, al igual que lo habían hecho otros, que la corteza entorrinal media contenía células que compartían características con las células de lugar del hipocampo. Sin embargo, en un estudio posterior utilizando espacios más grandes para que los animales se moviesen con más amplitud, encontraron un nuevo tipo de células, que ellos denominaron células de red (*grid cells*), con propiedades diferentes.

Las células de red mostraron un patrón de disparo asombroso. Eran activas en múltiples lugares en jaula abierta y juntas formaban nodos de una red hexagonal extendida (figuras 7 y 8), similar a la disposición hexagonal de una colmena. Las células de red de la misma zona de la corteza entorrinal media, disparan con el mismo espacio y orientación que la red, pero en diferente fase, de manera que cubren cada punto en el entorno.

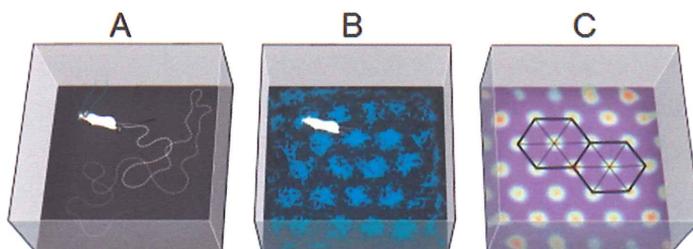


**Figura 7.** A la derecha se muestra el esquema de una rata señalando en azul la corteza entorrinal donde se encuentran las células de red. Una sola célula de red dispara cuando el animal alcanza un lugar particular en el suelo del recinto. Estos lugares se disponen siguiendo un modelo hexagonal (Kiahn y Forssberg, 2014, modificado).

Los Moser encontraron que la distancia de las células de red en la corteza entorrinal media varía con campos más grandes en la zona ventral de la corteza. También demostraron que la formación de la red no surge de una simple transformación de señales motoras o sensoriales sino de actividad compleja de la propia red.

Este patrón de red no había sido visto antes en ninguna célula del cerebro. Los Moser concluyeron que las células de red eran parte de un sistema de navegación o vía de integración. El sistema de red proporcionaba una solución para medir distancias de movimiento y añadía una medida a los mapas espaciales del hipocampo.

Los Moser más tarde demostraron que las células de red estaban embebidas en un entramado en la corteza entorrinal media con “células de dirección de la cabeza” y “células de límite o frontera”, y en muchos casos con células con una función combinada. Las células de dirección de la cabeza fueron descritas por primera vez por James Ranck (1985) en otra parte del cerebro, el *subiculum*, actúan como una brújula y son activas cuando la cabeza del animal apunta a una cierta dirección. Las “células de límite” se activan cuando el animal, que se mueve en un recinto cerrado, se encuentra con una pared. La existencia de las células de límite fue vislumbrada en modelos teóricos por Keefe et al. (Hartley, et al. 2000) y descubiertas por Taube (2000). Los Moser mostraron que las células de red, las células de dirección de la cabeza y las células de límite se proyectaban hacia las células de lugar del hipocampo. Utilizando registros obtenidos a partir de múltiples células de red en diferentes partes de la corteza entorrinal, demostraron también que las células de red estaban organizadas en módulos funcionales con diferentes espacios entre la red, que fluctuaban entre pocos centímetros hasta metros, según cubrieran entornos pequeños o grandes.



**Figura 8. A. Rata en movimiento.** Al insertar electrodos en la corteza entorrinal de una rata se midieron las señales eléctricas de células de red individuales mientras la rata se movía alrededor de una caja comiendo briznas de chocolate. **B. Esquema de disparo.** Una célula de red individual dispara cuando la rata cruza ciertos puntos en el suelo del recinto. El resultado es que los puntos obtenidos forman una red hexagonal a modo de un panal de miel. **C. Sistema de posicionamiento.** Un esquema hexagonal es la mayor resolución posible con muy pocas células. Cada célula genera su propia red y los esquemas superpuestos ayudan al animal a reconocer su situación y dirección (Abbott Nature news, 2014, modificado).

Los Moser posteriormente exploraron la relación entre las células de red y las células de lugar en modelos teóricos, en experimentos de lesión y en experimentos de re-mapeo. Estos y otros estudios por los Moser, O'Keefe, y otros grupos han demostrado que existe una influencia recíproca entre las células de red y las células de lugar en la corteza entorrinal media y las células de lugar en el hipocampo y que otras células espaciales en la corteza entorrinal, especialmente las células de límite pueden contribuir a la generación del patrón de disparo de las células de lugar.

Los Moser descubrieron en las células de red un sistema métrico de coordinación espacial y su identificación en la corteza media entorrinal, como un centro de computación para la representación espacial, es una salida que abre nuevos horizontes para avanzar en el conocimiento de los mecanismos neurales implicados en las funciones cognitivas espaciales.

Como se ha descrito anteriormente, el descubrimiento de estas células requirió el uso de micro-electrodos correctamente situados cerca de neuronas individuales en cerebro de las ratas. Los micro-electrodos permitieron también a los Moser evaluar la actividad eléctrica de células dentro de la corteza entorrinal, aunque ellos perfeccionaron esta técnica hasta conseguir establecer contacto con varios cientos de neuronas dentro de una sola corteza entorrinal de rata. Esto les permitió descubrir que el cerebro tenía un número de módulos dedicados a la auto-localización. Cada módulo contenía su propio sistema GPS que lo distinguía de los otros módulos. Este descubrimiento sugirió que la capacidad de fabricar un mapa mental del entorno surgió en tiempos muy tempranos de la evolución. Todas las especies necesitan moverse, por tanto algunos tipos de memoria han surgido a partir de sistemas cerebrales que fueron inicialmente desarrollados para el sentido de posicionamiento del cerebro.

Las células de red de cada módulo del cerebro envían señales a las células de lugar del hipocampo. El efecto combinado de esta actividad de las células de red crea un campo de actividad en el hipocampo, el campo de lugar. Esta señalización es el paso siguiente en la progresión de señales en el cerebro. Cuando el entorno cambia, los diferentes módulos de red reaccionan de manera diferente al cambio, disparando en las nuevas posiciones en el entorno, y la suma lineal activa diferentes células de lugar.

En la práctica, esto significa que las células de red envían un código diferente combinatorial al hipocampo en respuesta a los cambios más sutiles en el ambiente. Así, cada pequeño cambio origina una nueva combinación de células activas, conjunto de células que pueden ser utilizadas para codificar una nueva memoria y que, con la entrada de señales desde el entorno, llega a convertirse en lo que llamamos memorias o recuerdos.

### ***Los diferentes tipos de neuronas de formación hipocampal moduladas por el espacio***

Como se ha descrito con anterioridad, las células de lugar fueron descubiertas primero. Ellas disparan cuando el animal se encuentra cerca de un lugar familiar en su entorno, por ejemplo una determinada esquina en un laberinto. Una propiedad a destacar en las células de lugar es que muestran fase de precesión, que es un agregado dominante de frecuencia de oscilación theta (4-8 Hz) en el hipocampo que depende de la distancia física del animal a partir de su localización.

Por el contrario, las células de red no representan lugares particulares en el entorno. En vez de ello ellas revisten el entorno reutilizándose una y otra vez, como las intersecciones de las gráficas de un papel. Las células de red tienen espacios periódicos diferentes, de manera colectiva forman un código flexible universal para mapear el espacio navegable indiferenciado. Un modelo de trabajo es que las células de red mapean el espacio de acuerdo con su estructura y que las células de lugar se sitúan encima de ellas para añadir lugares significativos, tales como dónde se almacena el alimento o cómo cambiar la navegación. Ambos tipos de neuronas ayudan al animal a mapear el espacio para situarse y navegar.

Además de las células de lugar y las células de red, existen otros tipos de neuronas moduladas por el espacio, ya mencionadas en esta revisión, que incluyen las “células de dirección de la cabeza”, las “células de límite o frontera”, y otras, tales como las “células que codifican el lugar de los objetos” y las “células de visión espacial”.

Las células de dirección de la cabeza, identificadas inicialmente en el *subiculum*, pero después por todo el circuito de Papez, codifican la dirección de la cabeza del animal en plano horizontal independiente del lugar. Las células de dirección de la cabeza mantienen la dirección de sus disparos en la oscuridad,

sugiriéndose que pueden activarse en base al auto-movimiento y rotar de manera coherente con las células de red y células de lugar, cuando éstas se activan por estímulos visuales distales, que se acoplan a entradas sensoriales con experiencia.

Las células de límite del *subiculum*, *parasubiculum* y corteza entorrinal media, disparan cuando un límite o frontera está a una determinada distancia y dirección del lugar actual del animal, independiente de la dirección de la cabeza y muestran un segundo campo de disparo a la misma distancia y dirección hacia límites adicionales situados dentro de un entorno familiar. Estas células también mantienen sus patrones de disparo en la oscuridad y rotan con estímulos visuales polarizados, de manera coherente con las células de dirección de la cabeza y las de red. Las neuronas en la corteza entorrinal disparan en respuesta a pistas no espaciales tales como olores, pero raramente muestran sintonizaciones espaciales estables en un campo abierto. Sin embargo, pueden codificar la distancia y dirección relativas al lugar actual o anterior de objetos específicos en un entorno y proporcionan un nivel equivalente de información espacial a células de la corteza entorrinal media en estas condiciones.

### ***Precesión fase Theta***

La corteza cerebral es una lámina gris multicapa, formada por neuronas, que cubre los hemisferios cerebrales y cuyo grosor, en humanos, varía de 1,25 mm en el lóbulo occipital a 4 mm en el lóbulo anterior. El tamaño de la corteza cerebral se ha incrementado enormemente durante la evolución y es el crecimiento de esta estructura cerebral lo que se cree que ha dado lugar al ampliamente expandido repertorio de capacidad intelectual en los primates. Los procesos cognitivos complejos tales como la memoria, la imaginación, el razonamiento, la planificación y la toma de decisiones, son ejemplos de funciones que dependen de la actividad a través de las amplias redes corticales. El misterio hasta ahora de cómo estas funciones emergían como producto de la actividad de conjuntos de neuronas está comenzando a ser desvelado. Con los recientes avances en neurociencias se están llagando a profundizar en el fundamento mecanístico que proporcionará las bases en un futuro próximo.

La llamada oscilación theta es un tipo de oscilación que se sitúa entre los 4 y los 12 Hz y que aparece en el cerebro durante la ejecución de movimientos voluntarios. El hipocampo desempeña un papel muy importante en la existencia

de la memoria episódica en humanos pero su funcionamiento neuronal es aún una cuestión abierta. En el hipocampo de las ratas se ha encontrado una sincronización neuronal particular conocida como “precesión de fase theta”. Debido a la similitud entre el hipocampo de la rata y el hipocampo humano, se espera que exista una dinámica similar. A su vez, se considera que la dinámica de tipo theta se asocia con el procesamiento de la información en la navegación espacial. O’Keefe y Recce descubrieron en 1993 una curiosa relación entre la activación de las células espaciales y los ritmos theta. La activación de estas células se sincroniza con el potencial de campo local theta, de manera tal que las fases de activación van avanzando gradualmente conforme la rata pasa a través del recorrido espacial.

¿Qué clase de dinámica neuronal genera esta precesión? Yamaguchi (2003) propuso que sucede debido a la dinámica de sincronización neuronal que tiene lugar en la corteza entorrinal. Las neuronas corticales de la zona entorrinal podrían ser la base para la integración de la velocidad y del movimiento en el recorrido de lugares. Las neuronas piramidales de la corteza entorrinal media muestran una actividad persistente después de ser despolarizadas o después de un período de entradas sinápticas repetidas.

## ***Nuevas tecnologías***

Recientes avances tecnológicos han dado la oportunidad a los científicos de llegar más allá de lo que no se podía ni soñar hace unos pocos años. Uno de estos avances es la capacidad de crear mapas funcionales detallados que muestran como las neuronas dialogan unas con otras. El estudio de cómo las células de red se comunican con las células de lugar, permite comprender cómo se conectan las zonas más profundas del cerebro.

Cuando las neuronas envían señales unas a otras, se comportan como los cables eléctricos. Envían una corriente eléctrica en una dirección, partiendo del cuerpo de la neurona y siguiendo un brazo largo, el axón, que se extiende en línea hacia los brazos ramificados o dendritas. Las células del cerebro consiguen así sus señales eléctricas partiendo de series completas de tales conexiones.

Una técnica reciente es la que utiliza virus adeno-asociados altamente modificados (AAV) a modo de sistema de transporte biológico entre las neuronas para comprender mejor cuáles son las neuronas que dialogan con las células de lugar

en el hipocampo. El virus se modifica para que pueda entrar en neuronas específicas y viajar a través del axón y las dendritas. Un gen sensible a la luz se inserta en este sistema vírico de transporte. Este gen se integra en el DNA de la neurona y hace a la neurona sensible a la luz. Normalmente, la neurona se esconde en los huecos más profundos del cerebro en la oscuridad. Así que este proceso permite instalar el equivalente de un interruptor de luz en una red neuronal.

Los Moser usan esta técnica para insertar interruptores de luz dentro de las células de lugar. Entonces se insertan fibras ópticas en el cerebro de la rata, lo que permite transmitir luz a las células de lugar que tienen interruptores de luz en ellas. También implantan micro-electrodos entre las células para detectar las señales enviadas a través de los axones cada vez que se enciende la luz que parte de la fibra óptica. Esto permite observar exactamente la conexión de la comunicación célula-célula y mapear las redes grandes y pequeñas dentro del sistema de navegación computacional del cerebro.

Partiendo de las descripciones iniciales de las células de lugar y las células de red en ratas y ratones, estas células se han encontrado también en otros mamíferos y en humanos. Los humanos poseen grandes estructuras cerebrales hipocampales y entorrinales implicadas en el aprendizaje espacial y en la memoria episódica. Un número de estudios apoyan la idea que el cerebro humano posee un sistema codificador espacial similar al encontrado en otros mamíferos. Se han encontrado células de lugar en el hipocampo y células de red en la corteza entorrinal en cerebro humano de pacientes con epilepsia en investigaciones previas a la cirugía. La similitud de la estructura hipocampal/entorrinal en todos los mamíferos y la presencia de estructuras de tipo hipocámpico en vertebrados no mamíferos con capacidad de navegación, sugiere que el sistema células de lugar/células de red es un sistema robusto conservado en la evolución de los vertebrados.

## ■ Importancia de estos descubrimientos

Es un tema ampliamente demostrado y de emergente interés que las células de lugar en el hipocampo se encuentran implicadas en el almacenamiento y/o recuperación de la memoria espacial. En base a estas evidencias es oportuno traer a colación que en 1957 Scoville y Milner publicaron un trabajo sobre Henry Molaison, un paciente epiléptico a quien se le eliminaron quirúrgicamente los hipocampos para el tratamiento de su enfermedad. Muchos libros de neurociencia

mencionan el caso de este famoso paciente, que fue identificado por sus iniciales HM hasta su muerte en 2008. Henry Molaison fue intervenido por un neurocirujano en 1953, cuando tenía 27 años para eliminarle los fuertes ataques epilépticos que padecía. En la operación se le extirpó una pequeña parte del cerebro en la que iba incluido el hipocampo (lóbulo temporal medio del cerebro). Las consecuencias de la operación le dejaron marcado el resto de su vida. Henry superó la epilepsia, pero se convirtió en una especie de prisionero del presente, ya que era incapaz de generar nuevos recuerdos o de recordar nada. Su caso fue objeto de estudio durante años y sirvió para determinar la implicación del hipocampo en la adquisición de nuevos recuerdos. A pesar de toda la afectación de la memoria, el paciente mantuvo intacta su capacidad intelectual (su coeficiente intelectual se mantuvo por encima del promedio), su personalidad, lenguaje y la capacidad de percepción. Por todo ello, el paciente participó en investigaciones de manera voluntaria hasta que falleció en 2008 y cedió su cuerpo a la ciencia. Investigadores estadounidenses han diseccionado su cerebro *postmortem* en 2401 cortes histológicos y han creado un mapa tridimensional del órgano, para estudiar el caso.

El artículo publicado en *Nature communications* ayuda a comprender las bases neurológicas de este paciente que revolucionaron los estudios de la memoria humana durante 50 años. El análisis detallado ha permitido a los científicos revelar por primera vez que una zona de la denominada corteza orbitofrontal, que es la región del cerebro involucrada en la toma de decisiones, tenía una pequeña lesión que se sospecha que se infligió durante la cirugía original. Otro de los hallazgos es que una porción importante del hipocampo posterior, que se pensaba que había sido extirpada en la operación, siguió intacta durante años, mientras que la corteza entorrinal, la conexión clave de toda la información que llega al hipocampo, estaba destruida casi por completo. Como conclusión, parece ser que la pérdida de la corteza entorrinal jugó un papel más importante en la pérdida de la memoria que el propio hipocampo. De hecho, esta zona del cerebro es la misma que sufre el mayor impacto durante las etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer. A pesar de estos descubrimientos, esto no invalida el papel del hipocampo en la memoria, confirmada en otros muchos casos.

La pérdida del hipocampo causó déficits severos en la memoria de HM que se hicieron evidentes por la observación clínica de que el paciente fue incapaz de codificar nuevos recuerdos, mientras podía recuperar los antiguos. Había perdido lo que posteriormente se denominó memoria episódica, en referencia a nuestra capacidad para recordar acontecimientos de la propia experiencia. No existe

evidencia directa que demuestre que las células de lugar codifiquen la memoria episódica. Sin embargo, las células de lugar pueden codificar, no solo la situación espacial actual sino también dónde el animal ha estado y dónde va a ir después. El pasado y el presente pueden también superponerse en las células de lugar cuando los animales se mueven rápidamente entre dos entornos físicos diferentes. Una codificación de lugares en el pasado y en el presente puede permitir al cerebro recordar temporalmente una representación ordenada de los acontecimientos, como en la memoria episódica.

Después de que un recuerdo ha sido codificado, el recuerdo sufre posterior consolidación e.g. durante el sueño. El conjunto de registros con multi-electrodos en animales durante el sueño ha hecho posible el estudio de cómo se consolidan los recuerdos de rutas espaciales conseguidos durante la navegación activa. Grupos de células de lugar que son activadas en una secuencia particular durante el comportamiento, manifiestan la misma secuencia de activación en episodios durante el sueño posterior. Esta repetición de la actividad de las células de lugar durante el sueño puede ser un mecanismo de consolidación de los recuerdos, donde los recuerdos se almacenan eventualmente en estructuras corticales.

La actividad de las células de lugar puede ser utilizada para definir la posición en el entorno en un determinado momento y también para recordar pasadas experiencias del entorno. En relación con esta idea se puede citar que el hipocampo de los conductores de taxi en Londres, que tienen que sufrir un entrenamiento intenso para saber cómo navegar a lo largo y ancho de la ciudad sin un mapa, después de un año de entrenamiento, tienen el volumen del hipocampo significativamente mayor que los individuos control.

\*\*\*\*\*

La concesión del Premio Nobel de Fisiología o Medicina este año a los tres neurocientíficos que han descubierto nuestro GPS interno supone un reconocimiento a los muchos años de trabajo dirigidos a estudiar y comprender los mecanismos que intervienen en la codificación de la información espacial, una cuestión que durante muchos años constituyó un importante reto científico. Este Premio también nos muestra que, en los países avanzados, la neurociencia se considera prioritaria y de valor estratégico, no solo por su inigualable valor para su aplicación en enfermedades neurodegenerativas o psiquiátricas, sino porque el conocimiento del cerebro tiene un claro impacto en nuestra concepción de todo lo que nos

rodea. La comprensión de los procesos cerebrales que manejan la información, apoyada en trabajos como los que se han premiado, están determinando avances revolucionarios en ciencias como la informática y la robótica.

En las últimas décadas, la investigación del sistema de orientación espacial, este GPS cerebral, ha hecho grandes progresos y sigue siendo un campo extremadamente activo en todos los frentes y cada vez hay más pruebas de que la organización de la información espacial es solamente una pequeña parte de las funciones del hipocampo y la corteza entorrinal, las regiones del cerebro en las que se descubrieron las células de lugar y las células de red.

Las investigaciones en este campo, muchas de ellas lideradas por los investigadores a los que hoy se premia, han mostrado que la conjunción de la actividad de estas células permite formar un mapa cognitivo que capacita a reconocer cuándo el animal está en un lugar familiar y puede determinar la trayectoria a recorrer para llegar a otros lugares. Los trabajos de O'Keefe y los Moser nos permiten "saber dónde estamos", y "cómo llegar a donde queremos ir".

## ■ Aplicaciones en clínica y conclusiones

Las enfermedades del cerebro son la causa más común de discapacidad y a pesar del gran impacto que suponen estas enfermedades en la vida de los pacientes y en la sociedad, no existe hasta el momento un modo de prevenir o curar la mayoría de estas enfermedades. La memoria episódica resulta afectada en diversas enfermedades del cerebro, tales como la demencia senil y la enfermedad de Alzheimer. Conocer mejor los mecanismos neurales que se encuentran implicados en la memoria espacial es por tanto, muy importante. Es por eso que los descubrimientos de las células de lugar y las células de red pueden suponer un progreso en la solución de estas patologías. O'Keefe y colaboradores han mostrado, en un modelo de enfermedad de Alzheimer en ratón, que la degradación de las células de lugar se relaciona con el deterioro de la memoria espacial del animal. Aunque no existe un traslado inmediato de estos resultados en animales a la investigación o práctica clínica, hoy se sabe que el hipocampo es una de las primeras estructuras que resultan afectadas en la enfermedad de Alzheimer y el conocimiento del sistema de navegación del hipocampo puede ayudar a comprender el declinar cognitivo observado en los pacientes con esta enfermedad.

Los descubrimientos revolucionarios de John O'Keefe y May-Britt y Edvard Moser, han supuesto un avance extraordinario en el conocimiento de las funciones del cerebro respecto al procesamiento de las funciones cognitivas y de comportamiento. Un mapa interno del entorno y un sentido de posicionamiento se necesitan para reconocer y recordar nuestro medio ambiente y para navegar a través de este medio. La integración de la información sensorial multimodal, la ejecución del movimiento y la capacidad de memoria, son funciones muy complejas del cerebro. Los descubrimientos de estos investigadores han cambiado de manera radical el conocimiento que teníamos de estas funciones: John O'Keefe con las células de lugar o de posicionamiento, del hipocampo, que señalan la posición y proporcionan la capacidad espacial de la memoria en cerebro, y los Moser con las células de red en la corteza media entorrinal, que proporcionan un sistema interno coordinado, esencial para el movimiento. Juntas, las células de lugar y las células de red forman un entramado que establece conexión entre las células nerviosas y es crítico para el procesamiento de mapas espaciales y patrones de movimiento. Estos hallazgos han conseguido encontrar explicación a una serie de funciones fundamentales cognitivas y su relación mediante circuitos neurales en cerebro, han proporcionado nuevos conocimientos acerca de cómo se crea la memoria espacial y han promovido investigaciones en mamíferos que han abierto nuevos campos para el estudio de los procesos cognitivos en cerebro.

## ■ Glosario

**AAV:** virus adeno-asociados altamente modificados, que se utilizan como de sistema de transporte biológico entre las neuronas para comprender mejor cuáles son las neuronas que dialogan con las neuronas de lugar en hipocampo.

**Célula de lugar** (*place cell*): neurona de tipo piramidal dentro del hipocampo, que tiene la capacidad de activarse según la posición del animal (rata) en su entorno. Esta activación produce una serie de disparos debidos a las sinapsis, que pueden ser registrados implantando en el cerebro del animal unos finos electrodos directamente en el hipocampo, y registrando desde ellos a medida que el animal se mueve.

**Campo de lugar** (*place field*): lugar particular de un entorno donde las células de lugar individuales se activan y producen una serie de disparos.

**Célula de red** (*grid cell*): neurona especialmente abundante en el estrato II de la corteza entorrinal media, que muestra un patrón de disparo en múltiples lugares dispuestos en un enrejado periódico hexagonal similar a la disposición de una colmena. La unidad de ese patrón es un triángulo equilátero. Las células de red existen también en cantidades menores en capas más profundas de la corteza entorrinal y en el pre y para-subiculum.

**Célula de límite o frontera:** neurona que se activa cuando el animal, que se mueve en un recinto cerrado, se encuentra con una pared. La existencia de las células de límite fue vislumbrada en modelos teóricos por Keefe et al. (Hartley, et al., 2000).

**Célula de dirección de la cabeza:** neurona que actúa como una brújula y se activa cuando la cabeza del animal apunta a una cierta dirección. Fue descrita por primera vez por James Ranck (1985) en otra parte del cerebro, el *subiculum*.

**Circuito de Papez:** conjunto de estructuras nerviosas situadas en el cerebro, que forman parte del sistema límbico y están implicadas en el control de las emociones.

**Corteza entorrinal:** área del cerebro situada en el lóbulo temporal medio que funciona como un centro en una red generalizada para la memoria y la navegación.

**Hipocampo:** zona del cerebro localizada en la parte media del lóbulo temporal. Forma parte del sistema límbico y es una estructura fundamental en los diferentes tipos de memoria explícitas o conscientes e implícitas o inconscientes.

**Mapa cognitivo y mapa mental:** mapa cognitivo es una representación espacial del mundo externo que se guarda dentro de la mente, hasta que una manifestación actual de este conocimiento percibido genera un mapa mental. La creación de un mapa cognitivo es un hecho implícito, mientras que un mapa mental es la parte explícita del mismo proceso.

**Memoria episódica:** es la memoria que codifica experiencias personales y se usa para la recuperación consciente de eventos y episodios de nuestro pasado que han ocurrido en un momento determinado. Se caracteriza por su enorme capacidad de almacenamiento.

## ■ Bibliografía consultada

- Abbott, A. (2014). Neuroscience: Brains of Norway. Nobel prizewinners May-Britt Moser and Edvard Moser have spent a career together near the Arctic Circle exploring how our brains know where we are *Nature News* 514, 154-157.
- Alme, C.B., Miao, C., Jezek, K., Treves, A., Moser, E.I. y Moser, M-B. (2014). Place cells in the hippocampus: Eleven maps for eleven rooms *PNAC* (publicado antes de imprimir) 8 Diciembre.
- Bennett, A.T.D. (1996). Do animals have cognitive maps? *J Exper Biol* 199, 219-224.
- Bonnevie, T., Dunn, B., Fyhn, M., Hafting, T., Derdikman, D., Kubie, J.L., Roudi, Y., Moser, E.I. y Moser, M-B. (2013). Grid cells require excitatory drive from the hippocampus. *Nature Neuroscience* 16, 309-317.
- Brun, V.H., Otnass, M.K., Molden, S., Steffenach, H.A., Witter, M.P., Moser, M-B. y Moser, E.I. (2002). Place cells and place recognition maintained by direct entorhinal-hippocampal circuitry. *Science* 296, 2243-2246.
- Bush, D., Barry, C. y Burgess, N. (2014). What do grid cells contribute to place cell firing? *Trends in Neurosci* 37, 136-145.
- Cacucci, F., Yi, M., Wills, T.J., Chapman, P. y O'Keefe, J. (2008). Place cell firing correlates with memory deficits and amyloid plaque burden in Tg2576 Alzheimer mouse model. *PNAS* 105, 7863-7868.
- Corkin, S. (2002). What's new with the amnesic patient HM? *Nature Rev Neurosci* 3, 153-160.
- Doeller, C.F., Barry, C. y Burgess, N. (2010). Evidence for grid cells in a human memory network. *Nature* 463, 657-661.
- Ferbinteanu, J. y Shapiro, M.L. (2003). Prospective and retrospective memory coding in the hippocampus. *Neuron*, 40, 1227-1239.
- Fyhn, M., Hafting, T., Treves, A., Moser, M-B. y Moser, E.I. (2007). Hippocampal remapping and grid realignment in entorhinal cortex. *Nature* 446, 190-194.

- Fyhn, M., Molden, S., Witter, M.P., Moser, E.I., and Moser, M-B (2004). Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science* 305, 1258-1264.
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M-B., Moser, E.I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*. 436, 801-806.
- Hafting, T., Fyhn, M., Bonnevie, T., Moser, M-B y Moser, E.I. (2008). Hippocampus-independent phase precession in entorhinal rid cells. *Nature* 453, 1248-1252.
- Hartley, T., Burgess, N., Lever, C., Cacucci, F. y O'Keefe, J. (2000). Modeling place fields in terms of the cortical inputs to the hippocampus. *Hippocampus*, 10, 369-379.
- Jacobs, J., Kahana, M.J., Ekstrom, A.D., Mollison, M.V. y Fried, I. (2010). A sense of direction in human entorhinal cortex. *PNAS* 107, 6487-6492.
- Jacobs, J., Weidemann, C.T., Miller, J.F., Solway, A., Burke, J.F., Wei, X.X., Suthana, N., SperlingFyhn, M., Molden, S., Witter, M.P., Moser, E.I. y Moser, M-B (2004). Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science* 305, 1258-1264.
- Jacobs, L.F. y Schenk, F. (2003). Unpacking the cognitive map: The parallel map theory of hippocampal function. *Psychol Rev* 110, 285-315.
- Khan, U.A., Liu, L., Provenzano, F.A., Berman, B.E., Profaci, C.P., Sloan, R., Mayeux, R., Duff, K.E. y Small SA (2014). Molecular drivers and cortical spread of lateral entorhinal cortex dysfunction in preclinical Alzheimer's disease. *Nature Neuroscience* 17, 304-311.
- Kiahn, O. y Forssberg, H. (2014). The brain,s navigational place and grid cell system. Karolinska Institutet. Neurosciences. Nobel Committee. pp 1-9.
- Kitchin, R.M. (1994). Cognitive Maps: What Are They and Why Study Them? *J Environ Psychol* 4, 1-19.
- Maguire, E.A., Gadian, D.G., Johnsrude, I.S., Good, C.D., Ashburner, J., Frackowiak, R.S. y Frith, C.D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *PNAS* 97, 4398-4403.
- Moser, E.I., Kropff, E., y Moser, M.B. (2008). Place cells, grid cells, and the brain spatial representation sytem. *Annu Rev Neurosci* 31, 69-89.

- Moser, E.I. y Moser, M.B. (2014). Mapping Your Every Move. *Cerebrum* Mar-Apr, 4.
- Moser, E.I., Roudi, Y., Witter, M.P., Kentros, C., Bonhoeffer, T., Moser, M.B. (2014). Grid cells and cortical representation, *Nature Rev Neurosci* 15, 466-481.
- Muller, R.U., Kubie, J.L. y Ranck, B.R. (1987). Spatial firing patterns of hippocampal complex-spike cells in a fixed environment. *J Neurosci* 7, 1935-1950.
- O'Keefe, J., Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res* 34, 171-175.
- O'Keefe, J. (1976). Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Experimental Neurology* 51, 78-109.
- O'Keefe J., Nadel, L. (1978). *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford: Clarendon Press.
- O'Keefe, J. y Conway, D.H. (1978). Hippocampal place units in the freely moving rat: why they fire where they fire. *Experimental brain research* 31, 573-590.
- O'Keefe, J. y Speakman, A. (1987). Single unit activity in the rat hippocampus during a spatial memory task. *Experimental brainresearch* 68, 1-27.
- O'Keefe, J. y Recce, M.L. (1993). Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus* 3:317-330.
- Ranck, J.B. (1985). Head direction cells in the deep cell layer of dorsal presubiculum in freely moving rats. En: *Electrical activity of the archicortex*. CV G Buzsáki ed. (Budapest Akademiai, Kiado) pp 217-220.
- Sargolini, F., Fyhn, M., Hafting, T., McNaughton, B.L., Witte, M.P., Moser, M-B. y Moser, E.I. (2006). Conjunctive representation of position, direction, and velocity in the entorhinal cortex. *Science* 312, 758-762.
- Savelli, F., Yoganarasimha, D. y Knierim, J.J. (2008). Influence of boundary removal on the spatial representations of the medial entorhinal cortex. *Hippocampus*.18, 1270-1282.
- Scoville, W.B., y Miller, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Jour Neurol Neurosurgery and Psychiatry*, 20, 11-21.

- Skaggs, W.E., McNaughton, B.L. (1996). Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience. *Science* 271, 1870-1873.
- Solstad, T., Boccara, C.N., Kropff, E., Moser, M-B., Moser, E.I. (2008). Representation of geometric borders in the entorhinal cortex. *Science* 322, 1865–1868.
- Strumwasser, F. (1958). Long-term recording from single neurons in brain of unrestrained mammals. *Science*, 127, 469-670.
- Stensola, H., Stensola, T., Solstad, T., Frøland, K., Moser, M-B., Moser, E.I. (2012). The entorhinal grid map is discretized. *Nature*. 492, 72–78.
- Taube, J.S., Muller, R.U. y Ranck, J.B. Jr (1990). Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I Description and quantitative analysis. *J Neurosci* 10, 420-435.
- Taube, J.S., Muller, R.U. y Ranck, J.B. Jr (1990). Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. II Effects of environmental manipulations. *J Neurosci* 10, 436-447.
- Tolman, E.C. (1948). Cognitive maps in rats and men. *Psychol Rev.* 55, 189-208.
- Tulving, E. y Markowitsch, H.J. (1998). Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus* 8, 198-204.
- Villacort-Atienza, J.A. y García-Velarde, M. (2010). Compact internal representation of dynamic situations: neural network implementing the causality principle. *Biol Cybern* 103, 285-297.
- Wilson, M.A. y McNaughton, B.L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 265, 676-679.
- Yamaguchi, Y. (2003). A theory of hippocampal memory based on theta phase precession. *Biol Cybern.* 289, 1-9.
- Zhang, S.J., Ye, J., Miao, C., Tsao, A., Cerniauskas, I., Ledergerber, D., Moser, M-B., Moser, E.I. (2013). Optogenetic dissection of the entorhinal-hippocampal functional connectivity. *Science*. 340, 123- 126.