

Posibles líneas de colaboración entre el grupo de investigación en neurociencias aplicadas (GINA) del Hospital Clínico San Carlos y el CTB: reconstrucción de daño cerebral con biomateriales, inducción de plasticidad cerebral y neuroestimulación y conectividad cerebral.

Juan A. Barcia

1. Reconstrucción cerebral mediante el uso de biohíbridos (biomateriales y células troncales) y estimulación cerebral.

La existencia de células troncales neurales no es suficiente para que el cerebro repare de forma espontánea sus lesiones. Un posible factor es la hostilidad del entorno en la zona central de la lesión. El uso de andamios de biomateriales puede resolver este problema. Nuestro grupo ha seguido una línea experimental en este terreno que ha desembocado en dos ensayos clínicos. Los biomateriales pueden resolver otro problema relacionado con las lesiones cerebrales, las proyecciones axonales a larga distancia, constituyendo guías físicas que dirijan el axón y eviten la inhibición de su crecimiento por el medio. Hemos logrado guiar el crecimiento de axones de la vía nigroestriatal en un modelo de Parkinson. Por otra parte, la estimulación cerebral puede aumentar la neurogénesis local y la sinaptogénesis.

Esta línea de investigación ha sido desarrollada junto con el centro de Biomateriales de la Universidad Politécnica de Valencia, liderado por el Prof. Manuel Monléon, pero se podrían plantear colaboraciones con este grupo.

Proyectos conjuntos posibles:

Reconstrucción de lesiones cerebrales:

- Diseño de andamios para reconstrucción cortical
- Desarrollo de biohíbridos in vitro para su posterior implante en modelos animales

Reconstrucción de tractos:

- Diseño de sistemas de proyección de axones centrales en modelos de enfermedad de Parkinson
- Guiado de crecimiento axonal con seda

Sistemas de estimulación continua:

- Sistemas de estimulación para neurogénesis y biomateriales
- Sistemas de estimulación para sinaptogénesis y biomateriales
- Sistemas de estimulación implantable

2. Conectividad cerebral y estimulación cerebral profunda

La estimulación cerebral profunda utiliza hasta ahora dianas anatómicas empíricas basadas en atlas cerebrales o en neuroimagen. Pero pueden ser más eficaces las dianas basadas en conectividad estriestructural o funcional.

La diana más utilizada en enfermedad de Parkinson es el núcleo subtalámico. Este tiene subdivisiones motoras, asociativas y límbicas. En teoría, la zona motora sería la diana más adecuada, pero ésta no se ve en la neuroimagen. Nosotros hemos desarrollado un método de tractografía determinística para identificar las subdivisiones basados en las proyecciones desde la corteza motora primaria y motora suplementaria. En el caso del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), la estimulación del contenido de las obsesiones en el interior de una resonancia magnética funcional permite identificar qué área de la corteza está más activa y trazar mediante tractografía su proyección al núcleo estriado, identificando la diana óptima para la estimulación (este trabajo lo hemos hecho en colaboración con el grupo de Bryan Strange). Posiblemente este procedimiento se pueda generalizar a otros métodos (como la MEG) y aplicar a otras patologías, como la epilepsia.

Por otra parte, se puede mejorar la identificación de tractos utilizando procedimientos neurofisiológicos mediante ordenador. Se pueden desarrollar programas para identificar de forma automática las señales, para identificar el efecto de la estimulación, para localizar las áreas estimuladas por análisis de fuentes (LORETA), etc. Incluso, las áreas diana presentan alteraciones en los ritmos neurofisiológicos en el potencial de campo local (ondas beta), y su identificación en la cirugía o en otras zonas del cerebro previamente a la misma mediante MEG o mediante conectividad funcional podría ser de gran utilidad.

Proyectos conjuntos posibles:

Identificación de dianas mediante conectividad funcional:

- Identificación de dianas de estimulación en epilepsia

- Identificación de patrones de hiperactividad en otras indicaciones (depresión)

Evaluación de cambios de conectividad:

- Identificación de cambios en la conectividad tras estimulación cerebral como criterio de respuesta clínica: TOC, depresión, Alzheimer, esquizofrenia, etc

- Estudios de conectividad en modelos animales

Mejora de la identificación fisiológica intraoperatoria de la diana:

- Análisis de frecuencias de registros intracraneales

- Identificación de fuentes

3. Inducción de plasticidad cerebral

A raíz de la necesidad de ampliar la resección de tumores cerebrales en áreas elocuentes, hemos demostrado en una serie de 5 casos que es posible, si se combina la inhibición de un área funcional de forma gradual y continua con la rehabilitación de la misma función, se puede desplazar la localización topográfica de la misma. Este hallazgo tiene una gran importancia para el tratamiento del daño cerebral. Sin embargo, todavía deben resolverse diversas cuestiones.

En primer lugar, es necesario saber si este desplazamiento ocurre en todos los casos, y si existe una manera de predecir si va a ocurrir y a qué zonas se va a desplazar. Para ello, es necesario aplicar técnicas de conectividad con fMRI, MEG y DTI.

En segundo lugar, tenemos que ser capaces de adquirir funciones perdidas, no sólo conservar las presentes. Para eso, es necesario desarrollar programas de neurorehabilitación adaptados a los datos de la neuroimagen funcional y de la conectividad. Quizá estos programas podrían ser ayudados por programas informáticos e incluso por máquinas de rehabilitación pasiva.

En tercer lugar, es necesario desarrollar el hardware y el software necesario para producir sistemas implantables (los sistemas actuales son muy caros porque incluyen el generador: sería mejor que el generador fuese externo y transmitiese la corriente por inducción) y para programas la estimulación necesaria en cada momento, incluyendo sistemas de closed loop.

Por otra parte, estamos realizando estimulación en nuevas indicaciones para enfermedades del desarrollo o neurodegenerativas, como el Alzheimer y la esquizofrenia, en las que sería de extrema importancia estudiar los cambios en la conectividad estructural y funcional provocados por la estimulación, e incluso identificar dianas apropiadas mediante el estudio de hubs en pacientes determinados (tenemos una colaboración con Fernando Maestú en este sentido).

Proyectos posibles:

Inducción de plasticidad cerebral por neuroestimulación:

- Identificación de factores de conectividad implicados en la inducción de plasticidad

Plasticidad mediante estimulación apareada:

- Plasticidad mediante apareamiento de rehabilitación pasiva-activa y estimulación cortical

- Identificación de áreas para la recuperación de funciones perdidas y técnicas de estimulación apareada

Identificación de hubs para estimulación:

- Identificación de dianas de estimulación en demencias y enfermedad de Alzheimer

Diseño de estimuladores implantables

- Sistemas de estimulación implantable con generadores externos

- Closed loop stimulation