



De actualidad

Desde la UAM

Desde las redes

Noticias de la AMC

Las neuronas trilingües

En este ensayo describo una interesante propiedad de ciertas neuronas que usan diferentes “lenguajes de comunicación” –química y eléctrica, simultáneas– y cómo fue descubierta. En contra del “dogma” que establecía que las neuronas se comunican entre sí de una sola manera (con un solo lenguaje), considerar que pueden usar simultáneamente diferentes medios de comunicación nos permitió elaborar nuevas hipótesis sobre el funcionamiento de los circuitos neuronales.

De artefactos experimentales

En la investigación científica o, mejor dicho, en la experimentación, deben tratarse de controlarse todas las variables que intervienen en la observación de un fenómeno para describirlo objetivamente; así podrá ser observado de igual manera por cualquiera. Sin embargo, la observación de un hecho depende del conocimiento previo que se tiene, el cual intervendrá en la percepción del hecho y su interpretación. El diseño y ejecución de experimentos tiene como fin responder a una hipótesis que representa una pregunta, cuya respuesta ideal es un “sí” o un “no”. Por ejemplo, consideremos la pregunta: ¿a qué temperatura hierve el agua? Mi hipótesis, formulada como aseveración y que deberé comprobar, es: “El punto de ebullición del agua es 100 °C”. Una vez que hago un número de observaciones (experimentos), compruebo la hipótesis. En caso de que no se cumpla la aseveración, deberé postular una alternativa: o bien el agua realmente no hierve a 100 °C, o hierve a la temperatura que se haya observado debido a un factor que debo identificar y que explicaría por qué no hirvió a 100 °C. Publico los resultados numéricos y la conclusión a la que llegué (o sea si confirmé o no la hipótesis), y otros investigadores harán lo mismo. En general, la hipótesis se afina conforme se acumulan las observaciones y acaba formulándose como: “El punto de ebullición del agua al nivel del mar es 100 °C, y variará en ‘tal’ proporción por cada 500 m sobre ese nivel”. Esta nueva hipótesis, que es más particular y de la que se deduce una “regla”, es entonces corroborada. Para llegar a los valores reales, se tuvo que seguir un “diseño experimental” en el cual debieron hacerse observaciones

repetidas, bajo condiciones controladas que, en el caso del ejemplo previo, eran la altura sobre el nivel del mar. Es común que muchos artículos científicos presenten, además de gráficas con los resultados de los experimentos, otras que muestran que otras variables están controladas.

Por otro lado, un experimento puede dar como resultado un observable que no es producido por las variables que uno “controla” en el experimento, sino por variables que uno no conoce. Éstas también pueden ser malas interpretaciones de los orígenes, o falta de información del experimentador. Como “todo observable está cargado de teoría”, no es extraño que muchos experimentalistas, al ver estos fenómenos una y otra vez, los llamen “artefactos del experimento” y los descarten como tales de las observaciones que se creen controladas. Muchos artículos dicen: “para evitar contaminación por x o y variable (lo que indica que se conoce, aunque a veces no se sabe su origen o se puede atribuir erróneamente), hicimos tal manipulación”. Otro artefacto es el producido por el sistema de medición mismo. Por ejemplo, si uno está midiendo algún fenómeno físico (como ondas eléctricas en el cerebro) con un aparato eléctrico (un amplificador llamado electroencefalógrafo), la línea de corriente que alimenta al aparato puede inducir variaciones en el voltaje a una frecuencia de 60 Hz (un artefacto), que no corresponde a la medida que hace el aparato. Como sabemos que la corriente alterna oscila a 60 Hz, los aparatos eléctricos usualmente presentan estas oscilaciones y podemos reconocer ese hecho como un artefacto de medición y, por tanto, podemos eliminarlo tanto de nuestra atención como de los análisis matemáticos del fenómeno físico en medición. Otra fuente de errores en la interpretación de los observables, quizá la peor, es el apego a los dogmas.

Sí, es increíble que en la ciencia del siglo XXI haya dogmas, aseveraciones consideradas como ciertas y seguidas a pie juntillas sin examinar su veracidad, suponiéndolas verdaderas porque las “dicta una autoridad de determinado campo” o porque “se sabe” (se da por hecho algo que se leyó sin ponerlo en duda). Estos postulados dogmáticos provienen usualmente de evidencia parcial sugerente. En cualquier caso, el

experimentador tiene que estar bien documentado, tener un amplio conocimiento de posibles factores que influyan en sus mediciones y “controlar” su posible aportación a la medición, considerando varias formas de medir para que los resultados sean producto de la variable a la que se atribuye la medición; es decir, debe comprobarse causalidad, no casualidad (o sólo correlación).

Quiero compartir aquí dos ejemplos con los que me enfrenté en mis investigaciones sobre la transmisión de información entre células del cerebro (neuronas), que inicialmente me parecieron “artefactos” y que pude haber descartado. La comprobación de que no lo eran dio pie a dos descubrimientos. La primera observación contradecía un “dogma”. ¡Cuánto tiempo antes pudo haberse comprobado que la observación tenía una explicación diferente a lo reportado en la literatura, si simplemente se hubiera dejado de lado el dogma! Del segundo ejemplo, definitivamente pensé que era un artefacto. Como parecía algo que “se sabe” que es un problema metodológico, “tenía que serlo”. De nuevo, no poder “deshacerme” del “error metodológico” en condiciones experimentales diferentes me llevó a comprobar que no era un error, sino que era un fenómeno que no había sido descrito.

■ **Neuronas con maquinaria bioquímica para excitar e inhibir (bilingüismo)**

■ Entremos en materia. Una neurona libera un compuesto químico en la sinapsis (donde una neurona hace contacto con otra), compuesto que actúa sobre un receptor en las neuronas con las que se comunica y cuya función es inhibir o excitar (en realidad es más complejo que esto, pero en aras de mantener el ejemplo simple y claro, consideremos esta función únicamente). El dogma de “una neurona, un neurotransmisor” establecía, *grosso modo*, que cada neurona sólo puede liberar un neurotransmisor químico. Así, la información química que una célula manda a otra es traducida a cambios de voltaje y la respuesta de la célula que recibe la información puede ser que se excite o inhiba. Con técnicas electrofisiológicas, que permiten registrar los potenciales eléctricos que

tienen las neuronas, se puede determinar cómo una neurona responde a la información que le mandan otras neuronas. Usando fármacos específicos para bloquear los receptores al neurotransmisor excitador o al inhibidor, se puede aislar cada una de las respuestas (transmisión “normal”, **Figura 1**).

Ahora bien, en experimentos con tejido de cerebro de rata, la estimulación de neuronas excitadoras normalmente produce respuestas que pueden bloquearse con el compuesto antagonista adecuado. Sin embargo, bajo ciertas condiciones (véase Gutiérrez, 2022; Münster-Wandowski y cols., 2013), sorpresivamente obtuvimos respuestas inhibitoras en lugar de ausencia de respuestas (transmisión dual, **Figura 1**). ¿Cómo puede suceder esto si sólo estimulamos neuronas excitadoras? Después de verificar que esto último era realmente cierto, que no estimulábamos células que no queríamos, propusimos que la respuesta inhibitora tendría que venir de las mismas células que previamente producían una respuesta excitadora. Esto contravenía el “conocimiento común”: una neurona sólo libera un neurotransmisor. Sin embargo, para que una célula use un neurotransmisor, debe producirlo. Había que demostrar que las células excitadoras también tenían el transmisor inhibidor en su interior, y lo conseguimos. Con esto demostramos que las células tenían la maquinaria bioquímica para excitar e inhibir; es decir, eran bilingües.

En el trabajo científico hay que tratar de demostrar que uno puede estar equivocado y si uno no lo demuestra, se puede asumir que está en lo correcto. Un paso importante en el quehacer científico es, por tanto, que los fenómenos “observados” puedan ser comprobados por diferentes investigadores. Sobra decir que los primeros resultados en los que propusimos la hipótesis de que una neurona puede liberar simultáneamente un transmisor excitador y un inhibidor fue recibida con escepticismo. Pronto, varios grupos de investigación corroboraron estos hallazgos y el dogma dejó de ser tal, y con el tiempo fueron apareciendo reportes en la literatura que describían la liberación de pares de neurotransmisores por neuronas únicas. Y he aquí algo muy interesante sobre creer algo a pie juntillas: estoy seguro de que el fenómeno ya se había observado, seguramente

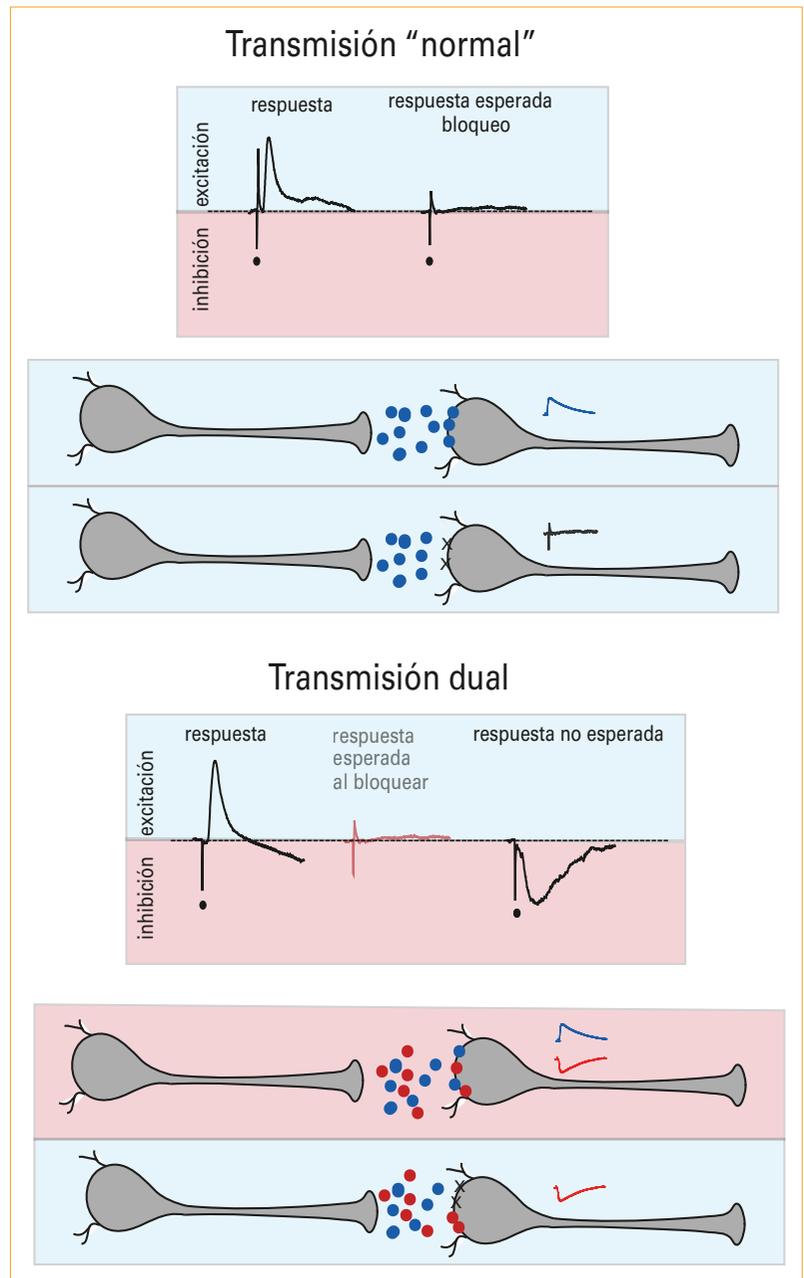


Figura 1. Por años se pensó que la transmisión de información “normal” entre las neuronas se debía a la acción de un transmisor químico; sin embargo, recientemente se ha descubierto que pueden usar dos. Una neurona que libera el transmisor que produce la excitación (círculos azules), puede liberar otro transmisor que produce la inhibición (círculos rojos).

alguien ya había estimulado las neuronas excitadoras en presencia de bloqueadores al neurotransmisor excitador y observado una respuesta inhibitora. ¿Por qué entonces no se describió como doble liberación? Porque se daba por hecho, de manera dogmática, que no podía obtenerse una respuesta inhibitora si sólo se estimulaban neuronas excitadoras y, por tanto, la

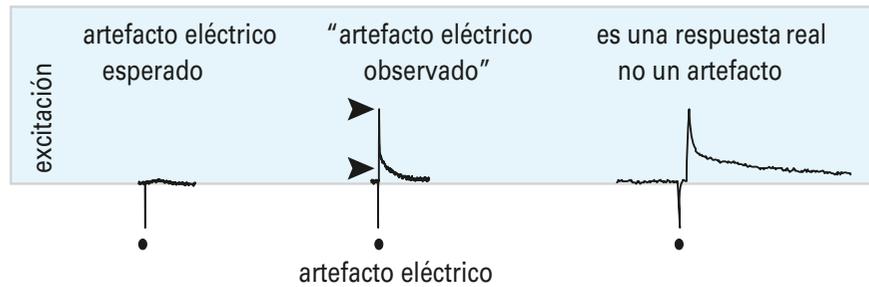
respuesta provenía de estimulación de neuronas inhibitorias no conocidas.

El descubrimiento de neuronas con una transmisión mixta eléctrica-química (bilingüismo)

Un segundo descubrimiento fue hecho de manera parecida. La estimulación de neuronas excitadoras en presencia de bloqueadores a los receptores del neurotransmisor excitador no producía respuestas en las células con las que establecen conexión; sin embargo, en éstas se observó una señal eléctrica que no parecía respuesta, sino un artefacto eléctrico sin ninguna otra respuesta “esperada” (véase la **Figura 2**). Cuando se realizan experimentos electrofisiológicos —es decir, en los que se usa un amplificador para medir con un microelectrodo el voltaje que tienen las células—, uno de los principales controles experimentales que hay que atender es aislar ese voltaje del que se pueda deber al funcionamiento

mismo del equipo que se usa, o a alguna manipulación experimental en la que se usen corrientes eléctricas. En nuestros experimentos quisimos ver si la respuesta considerada artefacto (artefacto eléctrico observado, **Figura 2**) se daba en diferentes células, estimulando y registrando en las mismas condiciones a varias células contiguas. Si la respuesta era un artefacto eléctrico, tendría que verse en todas las células, ya que la corriente eléctrica que estimula fluiría por igual hacia todas ellas. Entonces, la única modificación introducida por el experimentador fue el registro de células en diferentes posiciones. El resultado de varios registros fue que sólo ciertas células tenían este tipo de respuesta, mientras que las contiguas no lo tenían, lo que indicaba que la respuesta era debida a la activación específica de ciertas células y, por tanto, no era artefacto (respuesta real, **Figura 2**).

Otra prueba de que las respuestas no eran artefacto se realizó poniendo un bloqueador de canales que conducen la corriente a través del contacto entre dos



Misma “observación”; nueva interpretación:
existe transmisión neuronal mixta, eléctrica y química

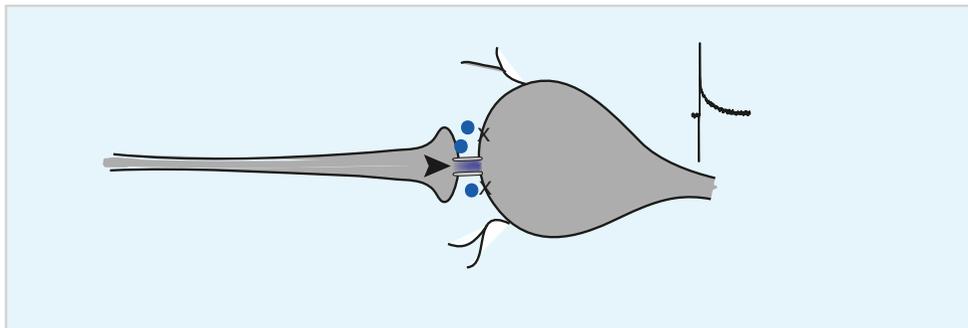


Figura 2. Si en un experimento no se ve un “artefacto” esperado, sino una diferencia (cabezas de flecha) que “aparece” al mismo tiempo que el esperado (punto negro), se puede suponer, erróneamente, que el “artefacto” simplemente cambió de forma. Al expandir la señal se ve que hay una respuesta real. Esta respuesta eléctrica “real” constituyó un descubrimiento.

células. El bloqueo químico de estos canales bloqueó la respuesta eléctrica observada; esto prueba que era una respuesta fisiológica. Así, al estar seguros de que había una respuesta eléctrica fisiológica, propusimos que en las células que estudiábamos había comunicación eléctrica, además de la comunicación química que había sido bloqueada previamente (transmisión mixta, eléctrica y química, **Figura 2**); ¡esto hacía a estas células potencialmente trilingües! A continuación, hicimos el mismo experimento sin el bloqueo de la transmisión química y observamos respuestas con un componente eléctrico seguido por otro químico, que podíamos bloquear con antagonistas específicos para cada tipo de transmisión. Finalmente, descubrimos cómo obtener esta respuesta eléctrica en neuronas en las que no se había visto, demostrando que era un fenómeno regulado por el funcionamiento neuronal. En concreto, encontramos que podía haber transmisión mixta eléctrica-química en neuronas en donde no se había observado este tipo de comunicación, donde se suponía que no existía. Los dos modos de transmisión de información mixta (en la misma sinapsis) y su impacto en la neurofisiología pueden ser consultados en sendos artículos de revisión (Münster-Wandowski y cols., 2013; Gutiérrez, 2022).

■ Corolario

■ Los dos ejemplos de descubrimientos descritos, hechos en el mismo tipo neuronal, lo que les da la facultad de ser trilingües (se pueden comunicar liberando un transmisor químico excitador, uno inhibitorio y, finalmente, pueden transmitir señales eléctricas), pretenden llamar la atención en la importancia de los controles experimentales rigurosos y en que una observación no puede descartarse como espuria antes de someterse a una prueba experimental tal que quede claro su origen. Los experimentos que muestran el fenómeno pueden ser rápidos, sencillos y aparentemente directos; sin embargo, los experimentos que se tienen que hacer para corroborar que los fenómenos son causados por una manipulación experimental controlada, de manera repetida y que no tienen otra causa, pueden ser numerosos. Otro corolario que se obtiene de esto es la importancia de recono-

cer no sólo que un fenómeno pueda ser un artefacto, ¡sino de demostrar que no lo es y por qué! Tenemos que desechar todo dogma, pues son perniciosos para el avance en el conocimiento. Recordemos que el “tener conocimiento” es una función cognitiva, implica una interpretación de la realidad y de sus componentes, así como de los medios por los cuales “aislamos” esos componentes. Los fenómenos de la naturaleza deben poder ser verificados por diferentes observadores, de modo tal que su interpretación corresponda entre sí, como debe ser, si las variables que intervienen en el fenómeno y en su análisis/estudio son reproducidas por todos los observadores en las mismas condiciones.

Es muy posible que así como la liberación simultánea de dos transmisores químicos de información rápida fue encontrada en diferentes neuronas, en diferentes partes del sistema nervioso, más investigadores encuentren conexiones eléctricas que coexistan con zonas de paso de información química. El haber encontrado neuronas trilingües, además de haber sido un hallazgo interesante e importante que ayuda a entender mejor los diferentes tipos de comunicación neuronal, permitió abrirse a pensar de otra manera y, por tanto, a aceptar explicaciones “no convencionales” respecto al paso de información entre las neuronas.

Rafael Gutiérrez

Departamento de Farmacobiología,
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN.
rafagut@cinvestav.mx

Lecturas recomendadas

- Gutiérrez, R. (2022), “Gap Junctions in the Brain: Hardwired but Functionally Versatile”, *The Neuroscientist*, 29(5):554-568. Disponible en: <<https://doi.org/10.1177/10738584221120804>>, consultado el 7 de mayo de 2024.
- Münster-Wandowski, A., G. Gómez-Lira y R. Gutiérrez (2013), “Mixed neurotransmission in the hippocampal mossy fibers”, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7:210. Disponible en: <<https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00210>>, consultado el 7 de mayo de 2024.