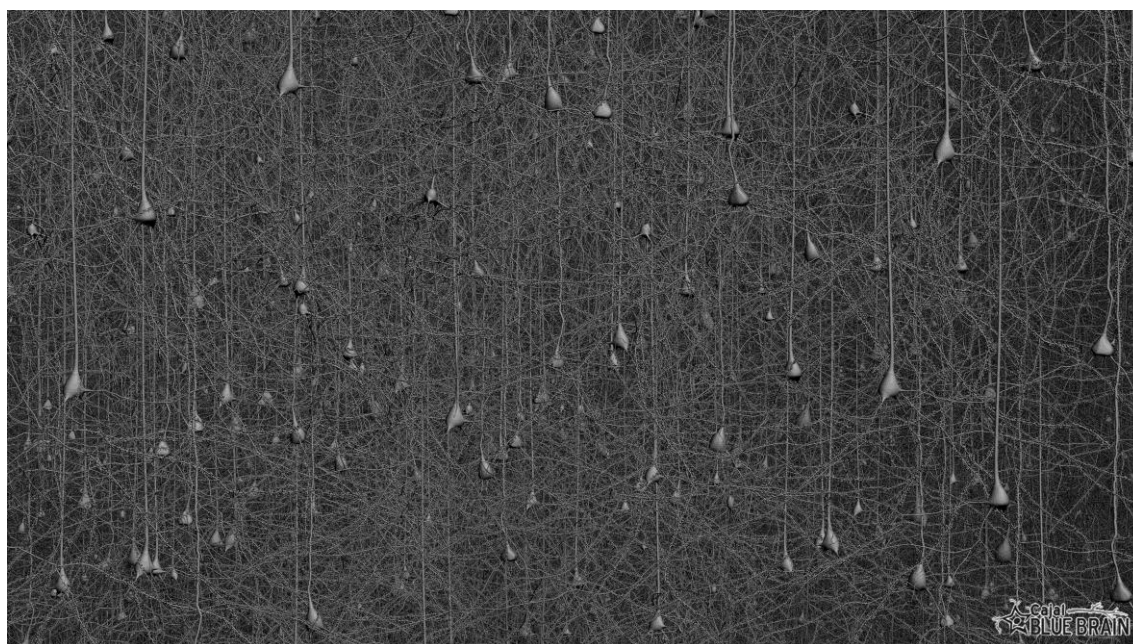


Cajal Blue Brain Project

SUMMARY OF DISSEMINATION ACTIVITIES 2009-2013



<http://cajalbbp.cesvima.upm.es/>

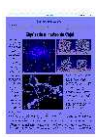


© Cajal Blue Brain Project 2014
Cajal Cortical Circuits Laboratory (UPM-CSIC)
CTB, Universidad Politécnica de Madrid

Sections

Content	Page
Press Releases	5
Videos	73
Exhibitions	79
CBBP Newsletter.....	83
Dissemination Material	121

Press Releases



[EL REPORTAJE DEL DÍA]

NEUROLOGÍA Santiago Ramón y Cajal es el padre de las neurociencias, el que describió cómo se conformaba el sistema nervioso. El Proyecto Cajal Blue Brain quiere continuar sus pasos y seguir investigando el gran entramado que configura la columna neocortical del cerebro. Aunque lleva

ya algunos años en marcha en la Escuela Politécnica de Lausana, en Suiza, ahora se han sumado varios centros españoles, coordinados por Javier de Felipe, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, y José María Peña, de la Universidad Politécnica de Madrid.

Siguiendo el rastro de Cajal

■ C. Simón/S. Moreno

La columna neocortical es la unidad básica del funcionamiento de la corteza cerebral. Es el manto de tejido nervioso que cubre la superficie de los hemisferios cerebrales. Conocer su funcionamiento es imprescindible para entender muchas de las enfermedades neurológicas y es el gran reto de las neurociencias, trabajo que inició hace años Santiago Ramón y Cajal.

El proyecto Cajal Blue Brain tiene como objetivo establecer un modelo funcional que permitirá desarrollar investigaciones básicas y clínicas del funcionamiento del cerebro. Se inició hace unos años en la Escuela Politécnica Federal en Lausana, en Suiza, y en la compañía IBM y ahora se han unido diversos centros españoles capitaneados por Javier de Felipe, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, y José María Peña, de la Universidad Politécnica de Madrid.

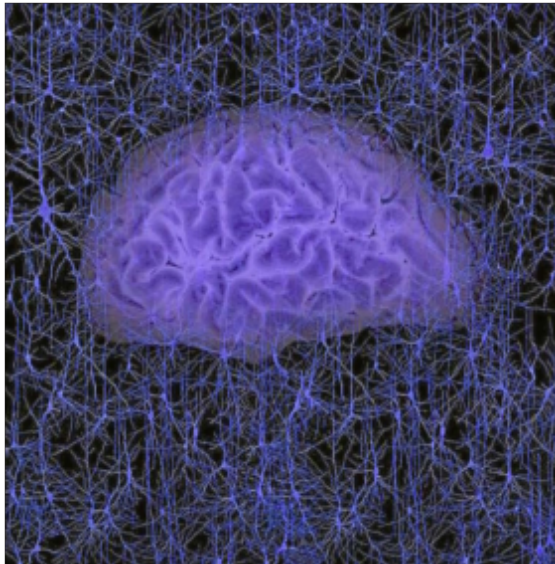
De Felipe ha explicado que con el citado proyecto se pretende detallar las conexiones de la columna neocortical; es decir, dónde se controlan las capacidades que distinguen al ser humano de otros mamíferos.

Esta zona del tejido nervioso es de unos cuatro milímetros, tiene seis capas y es la encargada de proporcionar los recuerdos, los conocimientos, las habilidades y la experiencia que se acumulan a través de sus miles de millones de neuronas.

La corteza cerebral contiene aproximadamente medio millón de columnas neocorticales, que a su vez agrupan unas 60.000 neuronas.

Para poder estudiar toda esta estructura se dispone de una nueva tecnología que es un híbrido entre el escáner, que permite analizar la parte exterior, y la microscopía electrónica, que estudia la parte interna. "Es una revolución en la forma de entender el cerebro".

El grupo de José María Peña es el encargado de procesar toda la información de la corteza cerebral. Su trabajo se centra en el desarrollo de aplicaciones tecnológicas, sobre todo informáticas, que



Conocer las conexiones cerebrales es básico para avanzar en las investigaciones sobre la estructura y función del cerebro.

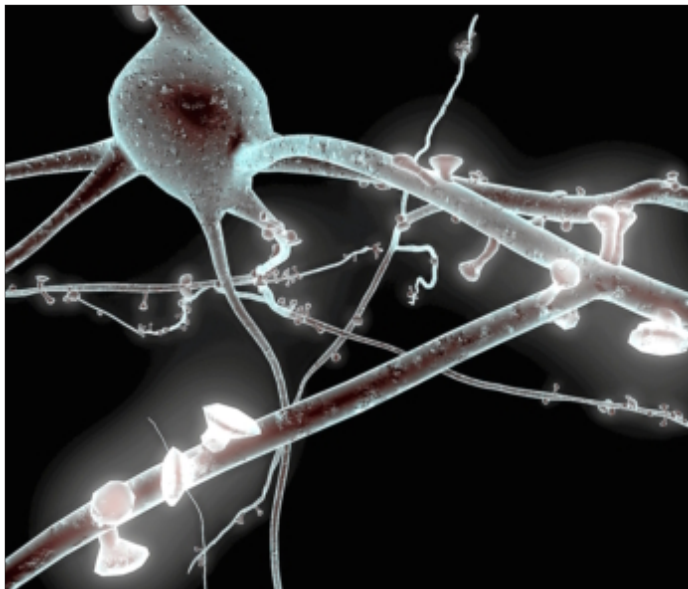


Imagen ampliada de una neurona.

"nos ayudarán a diseñar simuladores capaces de reproducir los procesos cerebrales para poder estudiar patologías y la forma de actuar de los diferentes fármacos disponibles o los que están en fase de estudio".

Entre sus prioridades se encuentran recrear el tejido nervioso y visualizar el existente para que los investigadores puedan navegar para observar las estructuras cerebrales.

El método de trabajo que emplea es la ingeniería inversa, que trata de obtener información a partir de un producto final que se desmonta y se determina de qué está hecho, qué le hace funcionar y cómo se ha desarrollado. De esta forma, serán capaces de visualizar el funcionamiento del cerebro y su comportamiento en situaciones disfuncionales, como sucede en la depresión, en la enfermedad de

Alzheimer, la esquizofrenia y la enfermedad de Huntington, entre otras.

Todos los secretos

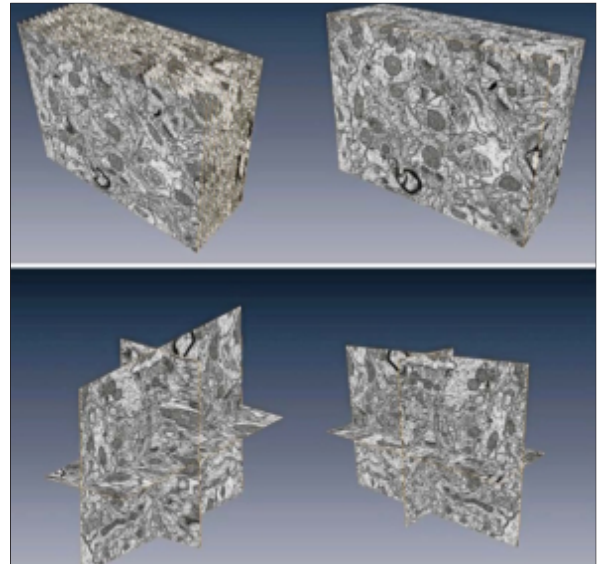
A partir de la información suministrada por el Cajal Blue Brain, los investigadores en el campo de las neurociencias podrán conocer cómo se desarrolla el cerebro, cómo envejece, los mecanismos por los que el ser humano aprende y puede mejorar todas sus capacida-

des intelectuales.

Entre los objetivos a largo plazo destaca descifrar el conectoma, es decir el mapa detallado de las interconexiones de las neuronas. Aún está lejos de completarse y por ahora el proyecto se centra en la columna cortical. Sólo se dispone del conectoma de *C. elegans*.

El proyecto, que cuenta con la financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación, tiene una vocación

interdisciplinar y requiere la participación de investigadores de diferentes áreas. Los centros españoles que participan son, además de los ya mencionados, el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona, las universidades de Castilla-La Mancha, la Rey Juan Carlos, de Madrid, la del País Vasco y la de Las Palmas de Gran Canaria, el Hospital Ramón y Cajal, de Madrid, y el Carlos Haya, de Málaga.





El 'mapamundi' de todos los circuitos neuronales

España participa en un proyecto internacional para crear un modelo del cerebro humano con simulaciones informáticas

R. M. T. / Madrid

Crear un modelo del cerebro humano que nos permita conocer los muchos secretos que esconde. Este es el ambicioso objetivo del proyecto internacional en el que se han involucrado científicos del CSIC y de la Universidad Politécnica de Madrid (UPM).

Se trata del proyecto Cajal Blue Brain, un trabajo que durará 10 años y que lidera el suizo Henry Markram, del Centro de Neurociencias y Tecnologías de Lausanne. «En 10 años tendremos un mapa del cerebro que nos permita simular enfermedades relacionadas con malformaciones en sus circuitos y personalizar diagnósticos y tratamientos», explicaba ayer Markram en Madrid.

De momento, ya se ha logrado simular un modelo de lo que los científicos llaman una columna neocortical. Para entender sus dimensiones hay que tener en cuenta que la corteza cerebral, ese manto de tejido nervioso que cubre el cerebro y denominamos *materia gris*, tiene cuatro milímetros de grosor y seis capas, en las que se acumulan nuestros recuerdos, conocimientos y experiencias. Y esta corteza se divide en cerca de medio millón de columnas, con 60.000 neuronas cada una.

El rector de la UPM, Javier Uceda, reconocía que «la complejidad es tanta que el trabajo parece inabordable, aunque ya estamos en el tránsito de lo inalcanzable a lo posible».

En un principio, el proyecto, que

inició Markram en 2005, trabaja con el cerebro de una rata, al que seguirán el de un ratón, un gato, un primate y el ser humano.

La participación española se concreta en el trabajo del equipo de Javier de Felipe (CSIC) y José María Peña (UPM). El primero trabaja en la interpretación del bosque de sinapsis o circuitos neuronales que contiene un cerebro. Es decir, analizar la anatomía y funcionamiento de la corteza cerebral.

«Contamos para ello con un instrumento muy sofisticado, un microscopio electrónico que es también escáner, que nos permite ver por dentro estructuras a nivel nanométrico, y en cuya utilización somos pioneros en el mundo. Se trata de averiguar la actividad de esas co-



Recreación de una neurona. / CSIC

lumnas neocorticales con cada estímulo y ver cómo dan lugar a la demencia, al Alzheimer, al Parkinson. Pero es una tarea ardua en la que avanzamos poco a poco», reconocía.

Aún así, Peña, que participa en lo relativo a las herramientas informáticas, comentó que, en estos momentos, la tecnología permite

obtener imágenes muy rápidamente y que la mayor dificultad, el cuello de botella, se debe a la acumulación de información que hay que analizar para identificar, reconstruir volúmenes y realizar modelos que permitan las simulaciones cerebrales en tres dimensiones.

«Además de obtener pistas de las enfermedades también podremos simular los efectos de los medicamentos», argumentaba ayer, durante la presentación del proyecto en la UPM.

Respecto a su financiación en España, se cuenta con un fondo de 25 millones de euros aportados por el Ministerio de Ciencia e Innovación. Los recursos que genere se invertirán en el Cajal Blue Brain.

El presidente del CSIC, Rafael Rodrigo, destacó la importancia de participar en un proyecto «ambicioso, posible, internacional, multidisciplinar y de colaboración».



intro CIENCIA

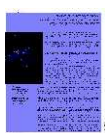


ORDENADOR PERFECTO.
El programa Blue Brain
(Cerebro Azul) persigue
hacer simulaciones por
ordenador de cómo
funciona el cerebro de
los mamíferos.

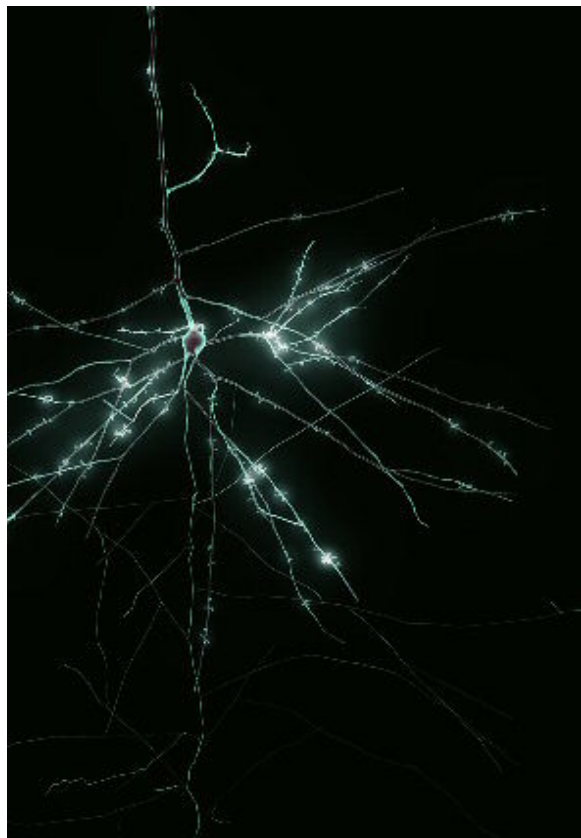
DESENTRAÑAR EL *Cerebro*

Científicos de todo el mundo ponen en marcha el Proyecto Conectoma. Objetivo: trazar el mapa del cerebro humano para entender cómo funciona esta maravilla. Al estilo del genoma. Por *Gonzalo Casino*.

Imaginemos un buen plato de espaguetis. Conocer la trayectoria exacta de cada espagueti y todos sus puntos de contacto con los que tiene al lado parece un problema peliagudo. Sin embargo, es fácil de resolver con la tecnología actual: basta escanear la pasta en finísimas lonchas y reconstruir una imagen en tres dimensiones. El problema cambia radicalmente de dimensión si esta bola de pasta tuviera miles de millones de espaguetis. Y así es como podemos imaginarnos la inmensa maraña de prolongaciones de las células del cerebro humano. Por eso, hasta ahora, tener un mapa detallado de los contactos o sinap- >



A pesar de los avances de las últimas décadas, nuestro cerebro sigue siendo una 'caja negra'. Hay que visualizar los circuitos



Química

Hasta ahora, para entender el cerebro de los mamíferos se han dado primeros pasos como escanear el hipocampo coloreado de los ratones. Arriba, simulación de una sinapsis, el proceso de comunicación entre neuronas, a partir de descargas químicas y corrientes eléctricas.

sis entre las neuronas era un reto inabordable. Pero los científicos creen que ha llegado el momento de ponerse manos a la obra y parecen dispuestos a conquistar una de las últimas fronteras de la biomedicina: el conectoma humano.

El Proyecto del Conectoma Humano es comparable en muchos aspectos al del genoma humano, que arrancó a finales de la década de 1980 y tardó en completarse casi 15 años. Así como el objetivo de la iniciativa del genoma era descifrar la secuencia de 3.000 millones de letras o pares de bases del ADN humano, el del proyecto del conectoma es conocer con detalle toda la circuitería del cerebro y sus sinapsis. El desafío de los neurocientíficos es, sin duda, de mayor complejidad que el de los genetistas, porque, entre otras cosas, el volumen de datos que deben manejar es muy superior. Pero hay algo que tienen en común: el éxito de ambas empresas es inimaginable sin la tecnología apropiada y la cooperación internacional.

Con la tecnología actual, la secuenciación de un genoma ya es algo muy sencillo. Parece mentira que hace sólo unos años hicieran falta miles de técnicos e investigadores para lograr el primer esbozo del genoma humano. Pronto se podrán secuenciar todos los genes de una persona en unas pocas semanas y por poco más de 1.000 euros. Con el mapa del cerebro quizá ocurra algo parecido en el futuro. El paso que han dado los neurocientíficos es el de empezar a creer que el reto del conectoma es posible. Y lo han dado porque ahora disponen de microscopios adecuados y otras nuevas herramientas para acometer el proyecto.

La carrera del conectoma empezó oficialmente el pasado 14 de julio. Ese día, el Departamento de Salud del Gobierno de EE UU lanzó el Proyecto del Conectoma Humano, dotado con 21,3 millones de euros para los próximos cinco años. El objetivo de este programa es utilizar las nuevas tecnologías de neuroimagen para elaborar un mapa de los circuitos del cerebro humano sano. Los científicos ya están definiendo las líneas maestras de sus investigaciones. La eva-

luación y aprobación de los trabajos que se reciben en los próximos meses se realizará en 2010.

Pero al margen de este programa del Gobierno de EE UU, en los últimos años han empezado a tomar cuerpo otros proyectos internacionales que apuntan en la misma dirección. El más ambicioso es probablemente el denominado Blue Brain (Cerebro Azul), un trabajo definido en 2008 a escala mundial para estudiar la estructura neuroanatómica y funcional del cerebro de los mamíferos y poder hacer simulaciones en ordenador que ayuden a entender cómo funciona tanto el cerebro sano como el enfermo. La idea del Blue Brain es que en este proyecto se vayan incorporando más y más centros de investigación de todo el mundo para trabajar como un único laboratorio multidisciplinar.

“LOS NEUROCIÉNTIFICOS hemos venido trabajando de forma muy descoordinada, pero nos hemos dado cuenta de que sólo si unimos nuestras fuerzas y trabajamos juntos, y con objetivos concretos comunes, podremos empezar a entender el diseño estructural y funcional del cerebro. Y además seremos más efectivos a la hora de encontrar soluciones para los problemas de salud mental y las enfermedades neurodegenerativas”, sostiene Javier de Felipe, neuroanatomista del Instituto Cajal del CSIC, en Madrid, y coordinador del proyecto español integrado en el Blue Brain, denominado Cajal Blue Brain.

Si algo tienen claro los investigadores es que el abordaje del cerebro es sumamente complicado. Por eso, a pesar de los avances de las últimas décadas, sigue siendo prácticamente una *caja negra*. Para empezar a hacer hipótesis bien fundamentadas sobre su funcionamiento normal y sobre las alteraciones que puede haber en los circuitos cuando aparece una enfermedad, los investigadores necesitan de forma imperiosa visualizar cómo son los circuitos neuronales. La depresión, la epilepsia, el alzheimer y tantas otras enfermedades presentan alteraciones en los circuitos que son desconocidas. Y es necesario visualizar esos circuitos para avanzar.

Uno de los primeros pasos que hay que dar es conocer la estructura de una columna neuronal, considerada como la unidad estructural y funcional básica del cerebro. Una columna neuronal viene a ser como un cilindro de un cuarto de milímetro de diámetro y una altura de >



Podemos llegar a entender cómo se alteran las conexiones en patologías como la depresión, la epilepsia o el alzheimer

- > entre 1,5 y 4,5 milímetros, que es el espesor de la corteza cerebral. En el cerebro humano puede haber 50 millones de columnas, y en cada una de ellas, unas 60.000 neuronas. Pero todos estos datos son estimaciones. Hasta ahora nadie ha conseguido reconstruir una columna en su totalidad, saber exactamente cuántas y qué tipos de neuronas tiene, sus sinapsis, sus vasos sanguíneos y demás elementos.

Es aquí donde la neurociencia española entra en escena en este proyecto. La iniciativa Cajal Blue Brain, en la que participan siete equipos de diversos centros españoles, se va a encargar, entre otras cosas, de estudiar la organización anatómica y funcional de una columna cortical de rata. El objetivo es conocer este bosque de unos 8.000 a 10.000 árboles (neuronas) entrelazados por

infinidad de lianas (conexiones sinápticas). “Esperamos poder lograrlo antes de cinco años. Seríamos los primeros en tener la estructura completa de una columna. Luego sería más fácil estudiar las columnas de otras especies y del ser humano”, afirma De Felipe. Y explica que con esta información se

podría estudiar en el ordenador el funcionamiento de la corteza cerebral. Entre otras cosas, se podría simular la acción de fármacos y cómo se alteran los circuitos en patologías como la enfermedad de alzheimer y otras.

SI HASTA AHORA NO SE HA PODIDO obtener una imagen tridimensional de una columna es por las limitaciones de los microscopios, tanto ópticos como electrónicos. El problema de los primeros es que, aunque permiten ver un campo amplio, su poder de resolución es escaso y con ellos no se logran distinguir las sinapsis. En cambio, con los microscopios electrónicos sí que es posible ver las sinapsis, pero para ello hay que estudiar el cerebro en lonchas ultrafinas (de 40 a 60 nanómetros o milésimas de micra) que luego hay que recomponer para obtener una imagen global en tres dimensiones.

En los próximos meses, la Universidad Politécnica de Madrid contará con un “revolucionario” microscopio, un Zeiss Crossbeam, con el que acometer el estudio espacial de la

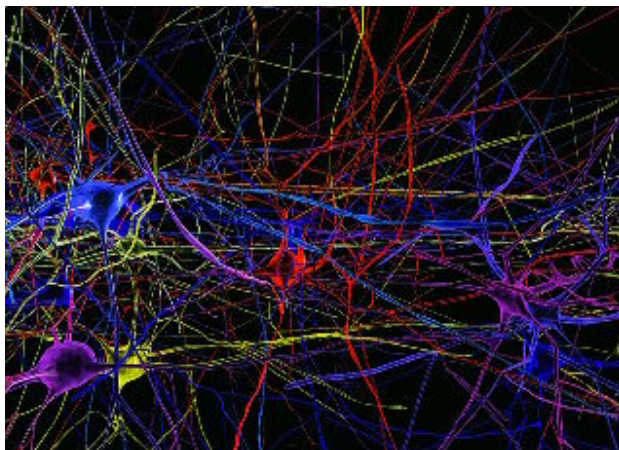
columna neuronal. Esta herramienta de visualización, sostiene De Felipe, supera muchas limitaciones de los microscopios ópticos y electrónicos, y permitirá que cualquier técnico no especialmente entrenado pueda realizar miles de secciones seriadas de forma automática y en sólo unos pocos días.

La coordinación internacional es uno de los puntos fuertes del proyecto Blue Brain. Todos los equipos de los diferentes países implicados trabajarán de forma coordinada para que los datos puedan ser compartidos e intercambiables. El método de trabajo de esta iniciativa, promovida por la Escuela Politécnica Federal de Lausana (Suiza) e IBM, es realizar lo que se denomina ingeniería inversa de todo el cerebro, es decir, analizar sus componentes para tratar de entender así cómo funciona.

LA VISUALIZACIÓN TRIDIMENSIONAL del cerebro es sólo parte del problema. “El problema verdaderamente grande es manejar toda esa información visual. Hace falta un enorme poder de computación, y no es casualidad que sea IBM el patrocinador principal de Blue Brain”, señala Alberto Ferrús, neurocientífico del Instituto Cajal. Para la realización de la parte española del proyecto, financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación con 25 millones de euros, se contará con el superordenador Magent, del Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid (Cesvima).

¿Por qué es tan importante tener una imagen real y completa de la estructura neuronal del cerebro? La respuesta es bien sencilla: los neurocientíficos necesitan ver para imaginar y para plantear buenas hipótesis. De nuevo el caso del genoma es bien ilustrativo. Sólo después del descubrimiento de la estructura de doble hélice del ADN los científicos pudieron visualizar y entender cómo se emparejaban las bases y descifrar el código genético.

Pero la neurobiología es una ciencia más reciente y con retos más complejos. “Uno de los grandes objetivos de la neurociencia es descifrar el código neuronal, clave de la conciencia y de cómo los impulsos eléctricos se traducen en pensamientos, en recuerdos, en sensaciones”, apunta Ferrús. Lo que los científicos buscan, en última instancia, es entender la mente y el cerebro humano, qué es lo que nos hace humanos. Para ello hay que conocer antes su estructura y averiguar qué tiene de exclusivo. ●



SELVA PROFUNDA.

Esta imagen recrea un bosque neuronal, una tupida red de columnas de neuronas y las 'lianas' tejidas entre ellas.

En el cerebro humano puede haber 50 millones de columnas, y en cada una de ellas, unas 60.000 neuronas.



ANTONIO GONZÁLEZ
MADRID

— Siguiendo la senda marcada por Santiago Ramón y Cajal, que revolucionó la neurología hace más de un siglo con sus descripciones de las neuronas y la forma en que están interconectadas, científicos de una decena de países, entre ellos España, han decidido unir sus fuerzas para diseñar la réplica funcional del cerebro más perfecta realizada hasta ahora. Armados con algunos de los ordenadores más potentes del mundo y con microscopios electrónicos de última generación, los investigadores se han propuesto desentrañar la inmensa complejidad del cerebro humano para contar con un simulador que permita, dentro de una década, experimentar el efecto de nuevos fármacos contra enfermedades como el Alzheimer, la esquizofrenia, la depresión o incluso el tumor cerebral.

El proyecto, denominado Blue Brain [Cerebro Azul], empezó a rodar en 2005 de la mano del Centro de Neurociencia y Tecnología de la Escuela Politécnica de Lausana (Suiza) y la empresa informática IBM, aunque ahora afronta su fase decisiva, que se prolongará durante la próxima década y contará con participación internacional. España, que es el único país aparte de Suiza que se ha sumado a esta investigación de forma institucional, ha decidido aportar 25 millones de euros al proyecto. En él colaboran una docena de grupos de investigación, que trabajarán conjuntamente en una doble dirección. Un primer brazo, dirigido por Javier de Felipe, del Instituto Cajal del CSIC, utilizará un nuevo tipo de microscopio electrónico, hasta ahora usado sólo en nanotecnología, para reconstruir los circuitos sinápticos (sistemas de interconexión entre neuronas). “El problema”, explica De Felipe, “es la enorme complejidad del análisis, ya que una sinapsis tiene un diámetro de media milésima de milímetro y una sola neurona, aunque forme pocas sinapsis, puede recibir incluso 100.000 de estos enlaces”.

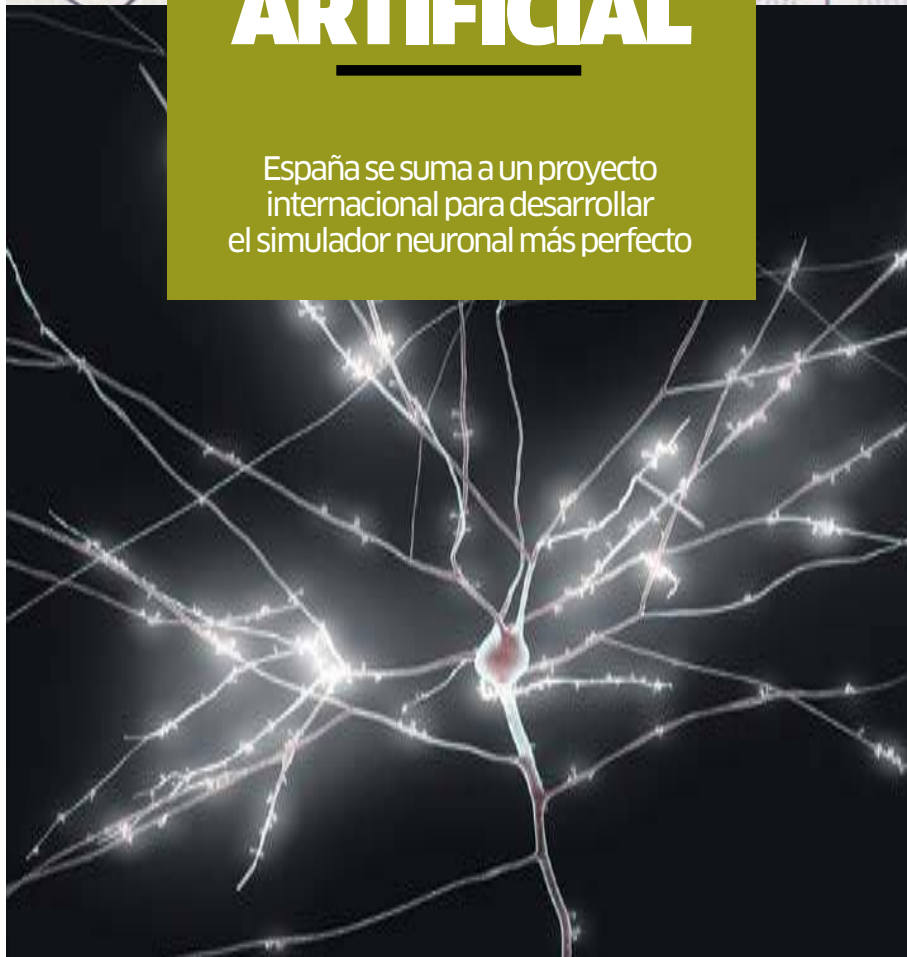
“Una revolución”

Sin embargo, gracias al nuevo microscopio, llamado Cross Beam y desarrollado por Zeiss, se puede analizar en días lo que antes costaba años. “Ya tenemos resultados preliminares estupendos; esto va a representar una verdadera revolución en el conocimiento de la estructura del cerebro”, añade el investigador. El microscopio puede analizar franjas de tejido neuronal de sólo 20 nanómetros de grosor, permitiendo realizar reconstrucciones tridimensionales de las neuronas y las sinapsis nunca vistas hasta ahora. Al principio



EN BUSCA DEL CEREBRO ARTIFICIAL

España se suma a un proyecto internacional para desarrollar el simulador neuronal más perfecto



Arriba, ordenador Blue Gene en el Centro de Neurociencia y Tecnología de la Escuela Politécnica de Lausana (Suiza). Abajo, simulación de neuronas. BBP/EPFL

los investigadores trabajarán con tejidos de animales como ratas y ratones, para ir pasando a especies más complejas como gatos o primates antes de investigar las muestras humanas. El análisis se centrará en las columnas corticales, las unidades básicas de funcionamiento de la corteza cerebral en mamíferos.

Una vez obtenidos los datos entran en juego los integrantes del segundo eje del estudio, encabezados por José María Peña, profesor de la Facultad de Informática de la Universidad Politécnica de Madrid. Con ayuda del segundo ordenador más potente de España, Magerit, capaz de hacer 16 millones de operaciones por segundo, los científicos procesarán la ingente cantidad de datos a través de un software que constituye el verdadero esqueleto del sistema de simulación. "El software permite reconstruir el volumen de tejido neuronal, así como refinar y alimentar el proceso de simulación y ver qué conexiones tienen las neuronas y cuál es su densidad en determinado tipo de estructura", señala Peña, que sostiene que estas herramientas permitirán una "industrialización del proceso de toma de datos en el campo de la neurología". "Una vez que tengamos el modelo de simulación", añade Peña, "podremos, por ejemplo, ver qué efecto ha tenido determinado fármaco en el cerebro, qué neuronas se han activado, con qué frecuencia y en función de qué patrones".

El superordenador suizo

Los españoles trabajarán mano a mano con sus colegas de otros países y, sobre todo, con el equipo suizo que lidera el Blue Brain a nivel mundial. Este grupo, encabezado por el profesor Henry Markram, que participó ayer en Madrid en la presentación del proyecto, cuenta desde el principio

Los científicos cuentan con la ayuda de dos superordenadores

España aporta 25 millones y una docena de grupos de investigación

El proyecto culminará en una herramienta de uso clínico generalizado

con la ayuda del ordenador de IBM Blue Gene, uno de los más potentes del mundo, con capacidad para realizar casi 23.000 millones de operaciones por segundo.

Sin embargo, este superordenador, que trabajará junto con el Magerit de la Politécnica de Madrid, no será suficiente para culminar el proyecto. "En dos o tres años habrá que cambiar de ordenador en Lausana y saltar a la siguiente generación de Blue Gene. Creemos que antes de concluir esta investigación harán falta dos o tres generaciones de Blue Gene y un tercer salto a una arquitectura completamente diferente; un ordenador que hoy aún no se ha podido desarrollar", señala Peña.

El modelo 'Genoma Humano'

Según el rector de la UPM, Javier Uceda, la participación española en el proyecto se materializará gracias a la aportación de un fondo de 25 millones de euros por parte del Ministerio de Ciencia e Innovación. Tal como señala Peña, se trata de un crédito sin interés que la UPM podrá devolver en diez años gracias a la tecnología que generará el propio proyecto, de forma similar a lo que ocurrió con el proyecto Genoma Humano. "Habrá tecnología patentada para desarrollar investigación y ensayos clínicos, como ha ocurrido con el proyecto Genoma y la secuenciación del ADN; llegará a ser una herramienta clínica de uso generalizado", dijo.

Por su parte, el presidente del CSIC, Rafael Rodrigo, destacó que el proyecto reúne todas las tópicos de la buena investigación, ya que es ambicioso, multidisciplinar, cooperativo y tiene carácter internacional. *

Más información

PÁGINA WEB DEL PROYECTO INTERNACIONAL BLUE BRAIN
<http://bluebrain.epfl.ch/>

En tres minutos

Henry Markram

Director del proyecto Blue Brain

«Podremos diagnosticar enfermedades»

1 ¿Cuál es el objetivo de Blue Brain?

Con este proyecto tratamos de entender cómo funciona el cerebro así como las enfermedades que le afectan, con el fin de desarrollar tratamientos más efectivos. Para conseguirlo, de aquí a 2020, más o menos, vamos a diseñar un modelo de simulación muy detallado del cerebro humano.

2 ¿Cuántos grupos de investigación están implicados?

Por ahora están participando científicos de diez países; contando con los españoles estamos hablando de una veintena de grupos de investigación de países como Estados Unidos, Reino Unido, Israel o Hungría. Pero el proyecto está creciendo, y queremos aumentar el número de investigadores implicados en otros muchos países.

3 ¿Cuándo cree que el modelo tendrá utilidad real para los pacientes?

Bueno, no podemos estar preparados para usarlo en pacientes hasta que no tengamos bien definido el modelo sobre el que desarrollar la plataforma para ensayar los fármacos en una fase preclínica, en modelos animales. Pero sí es cierto que podemos acelerar el proceso, y de hecho esperamos poder estar listos dentro de dos años para ayudar a adelantar el desarrollo de fármacos mucho mejores que los actuales. Pero cuando tengamos listo el modelo de cerebro humano, en unos diez años, podremos también ser útiles para el diagnóstico de enfermedades en pacientes reales.

4 ¿Podría ser útil el modelo para reproducir qué ocurre en el cerebro cuando se desencadenan las emociones o las sensaciones?

Yo creo que sí, ya que con este programa vamos a ser capaces de tener una visión muy profunda del funcionamiento cerebral y del proceso bioquímico que está detrás de la aparición de muchas emociones. Pero el principal objetivo del proyecto será analizar el caso de un paciente concreto, para ver cuál será el mejor tratamiento.

CIFRAS

La reconstrucción del universo de las neuronas

22,8

> TERAFLIPS

El principal ordenador del proyecto, el Blue Gene de IBM, ubicado en Lausana (Suiza), tiene una velocidad de procesamiento de 22,8 teraflops, lo que equivale a 22.800 millones de operaciones por segundo. Este ordenador trabajará de forma coordinada con Magerit, el segundo ordenador más potente de España, que alcanza los 16 teraflops.

20

> NANÓMETROS

El grosor de las láminas de tejido

que es capaz de analizar el microscopio Cross Beam es de 20 nanómetros. De él se servirán los investigadores del Cajal Blue Brain (la parte española del proyecto internacional) para recopilar datos sobre las neuronas y las sinapsis.

4

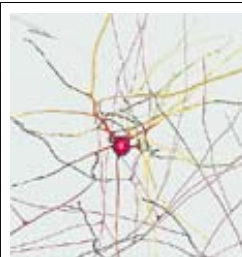
> MILÍMETROS

Grosor de la corteza cerebral, gracias a la cual los seres humanos desarrollan las funciones cerebrales superiores como el aprendizaje o la memoria. Contiene miles de millones de neuronas.

60.000

> NEURONAS

Las neuronas de la corteza cerebral se agrupan en las llamadas columnas corticales, unidades básicas de tejido en las que se van a centrar los



Una neurona.

investigadores del Blue Brain. En el caso de los seres humanos, cada columna alberga unas 60.000 neuronas.

100.000

> SINAPSIS

Una neurona no forma muchas sinapsis (alrededor de un millar) pero puede recibir muchas más, incluso hasta 100.000 de estos enlaces.

CAJAL'S BUTTERFLIES OF THE SOUL

SCIENCE AND ART



Javier DeFelipe

OXFORD

Cajal’s Butterflies of the Soul





There can be no doubt, only artists are attracted to science [. . .]. I owe what I am today to my boyhood artistic hobbies, which my father opposed fiercely. To date, I must have done over 12,000 drawings. For a profane man they are strange drawings, the details of which are measured in thousandths of a millimetre although they reveal mysterious worlds emanating from the architecture of the brain. . .

*Santiago Ramón y Cajal, 1900**

* Cajal at the age of 42 years. This paragraph was taken from an interview given by Cajal to a journalist in 1900 (María de los Ángeles Ramón y Cajal Junquera; *Cajal, Artista*, in *Paisajes Neuronales. Homenaje a Santiago Ramón y Cajal*. Madrid: CSIC, 2007).

Cajal's Butterflies of the Soul

SCIENCE AND ART



JAVIER DEFELIPE, PHD

INSTITUTO CAJAL (CSIC)
MADRID, SPAIN

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

2010

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Oxford University Press, Inc., publishes works that further
Oxford University's objective of excellence
in research, scholarship, and education.

Oxford New York
Auckland Cape Town Dar es Salaam Hong Kong Karachi
Kuala Lumpur Madrid Melbourne Mexico City Nairobi
New Delhi Shanghai Taipei Toronto

With offices in
Argentina Austria Brazil Chile Czech Republic France Greece
Guatemala Hungary Italy Japan Poland Portugal Singapore
South Korea Switzerland Thailand Turkey Ukraine Vietnam

Copyright © 2010 by Oxford University Press, Inc.

Published by Oxford University Press, Inc.
198 Madison Avenue, New York, New York 10016
www.oup.com

Oxford is a registered trademark of Oxford University Press

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,
stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means,
electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise,
without the prior permission of Oxford University Press.

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

DeFelipe, Javier.

Cajal's butterflies of the soul : science and art / Javier DeFelipe.

p. ; cm.

Includes bibliographical references and index.

ISBN 978-0-19-539270-8

1. Nervous system—Histology—History. 2. Neuroanatomy—History. 3. Neurosciences in art—History.

4. Medical illustration—History. I. Ramón y Cajal, Santiago, 1852-1934. II. Title. III. Title: Butterflies of the soul.

[DNLM: 1. Nervous System—Pictorial Works. 2. Medical Illustration—Pictorial Works.

3. Neurology—history. WL 17 D313c 2010]

QM451.D34 2010

611'.01898—dc22

2009015442

The copyright for the Cajal's drawings and photographs is held by the Herederos de Santiago Ramón y Cajal. The copyright for the drawings and photographs of Fernando de Castro pertains to the Archive Fernando de Castro. The images obtained from Cajal's preparations and some figures from old illustrations, pictures, and documents were obtained from the Cajal Museum (Cajal Institute, CSIC, Madrid). Some of the remaining figures were kindly supplied by the authors, or they were obtained from private collections as indicated in the figure legends. The editors and the author have done everything possible to identify the owners of the copyrights of the original illustrations reproduced in this book. We apologize for any possible error or omission in this sense and where such cases come to light, these errors or omissions will be rectified immediately in subsequent editions.

9 8 7 6 5 4 3 2 1

Printed in the United States of America

on acid-free paper



For my wife Alicia and my daughter Alicia



To know the brain—we said to ourselves in our idealistic enthusiasm—is equivalent to discover the material course of thought and will. [...] Like the entomologist hunting for brightly coloured butterflies, my attention was drawn to the flower garden of the grey matter, which contained cells with delicate and elegant forms, the mysterious *butterflies of the soul*, the beating of whose wings may some day (who knows?) clarify the secret of mental life. [...] Even from the aesthetic point of view, the nervous tissue contains the most charming attractions. In our parks are there any trees more elegant and luxurious than the Purkinje cells from the cerebellum or the *psychic cell*, that is the famous cerebral pyramid?

Santiago Ramón y Cajal,
Recuerdos de Mi Vida



FOREWORD: CSIC

On January 11, 1907, Amalio Gimeno (Minister for Public Instruction and Fine Arts) created the Council for Extension of Studies and Scientific Research by ministerial decree (“Junta para Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas,” or JAE). This institution was created to end Spain’s cultural and educational isolation and in an attempt to bring Spain up to the level of the most advanced European countries at the time. For this ambitious project to succeed, it was felt that the JAE must be presided over by the most relevant scientists. Hence, it was evident that Santiago Ramón y Cajal should be appointed as the first president of the JAE, with the collaboration of José Castillejo as its Secretary. The scientific and cultural program implemented by the JAE represented the most innovative project in Spain between 1907 and 1939, involving the creation of laboratories and research centers, awarding scholarships to study abroad, etc. In addition, it also brought leading Spanish thinkers and scientists into contact with those in other countries and continents, thereby opening up a new way of bringing people together through science and culture. The JAE pursued various goals, such as enabling students to undertake their higher studies in Spain and abroad, sending delegations to scientific conferences, establishing an overseas information and international relations service on issues concerning teaching, promoting scientific research, and protecting educational establishments involved in secondary and higher education. However, in the midst of the Spanish Civil War, on May 19, 1938, the JAE was shut down, its laboratories and centers were closed, and many of its scientists fled to exile. In 1939,

Franco’s newly installed regime created the Spanish National Research Council (“Consejo Superior de Investigaciones Científicas,” or CSIC) in the JAE’s laboratories, premises, and centers. The CSIC was presided over by the Minister for Education, José Ibáñez Martín, with the close collaboration of José María Albareda, who was appointed Secretary General of the CSIC. The law passed on November 24, 1939 to create the CSIC established that “all the centres belonging to the dissolved Council for the Extension of Studies and Scientific Research (JAE), the Foundation for Scientific Research and Reform Trials, and those created by the Spanish Institute, would become part of the Spanish National Research Council.”

We are very proud that Cajal, whom we truly consider to be our first President, is now considered the father of modern neuroscience and that he serves as an example for young scientists through his many teachings and scholarly approach to the study of the most enigmatic and attractive organ in the human being, the brain. Thus, it is with great pleasure that we participate in the production of this marvellous book, not only because it represents an excellent opportunity to commemorate the figure of Cajal but also because this book contains a fantastic collection of old illustrations. We are confident that these amazing drawings will serve as both an inexhaustible source for artistic inspiration in general and as a way to divulge and increase the interest in research into the nervous system.

Rafael Rodrigo
President of the CSIC
Madrid, May 2009

FOREWORD: UPM

The Universidad Politécnica de Madrid (UPM; Technical University of Madrid) is the oldest and largest of the Spanish technical universities, covering most of engineering and architecture disciplines. Most of its schools are over 100 years old, dating back to the eighteenth and nineteenth centuries, and they existed independently until they were grouped together as the UPM in 1971. Hence, it is no exaggeration that much of the history of Spanish technology for over 150 years has been written by the Schools of Architecture and Engineering of this university, as for many years some of them were the only technical schools in existence in their fields in Spain. Indeed, many of the leading Spanish educators and researchers have been involved with the UPM either as students, teachers, or both.

Recently, the UPM has opened new avenues for research, which include expanding our particular interest in neuroscience, since unravelling the complexity of the brain from all possible scientific angles (morphological, genetic, molecular, physiological, and computational) represents the most ambitious and major challenge in science for many years. We think that an important starting point has been the implication of the UPM in the Blue Brain Project, which represents the first comprehensive, worldwide effort to reverse engineer the structure and function of the brain's components. The main aim of this project is to better understand the normal function and dysfunction of the brain through detailed simulations. The participation of Spain in this project

constitutes the so-called Cajal Blue Brain, which involves several research groups belonging to various public research institutions.

The Cajal Blue Brain project was born with the idea of combining our expertise, long tradition, and resources in informatics and computational sciences with the excellent Spanish tradition in the field of the neuroanatomy that dates from Santiago Ramón y Cajal. Indeed, thanks to the school and the pioneering work of Cajal, renowned scientists and professionals have travelled worldwide and contributed to the remarkable advances in neurobiology. Thus, we would not only like to promote this research but to go a step further, embarking on the first large-scale attempt to unravel the complexity of the cerebral cortex at nanometer resolution through a multidisciplinary approach and employing new techniques. The development of these methods will open up new horizons and opportunities to examine the nervous system in general, both in health and disease, at a level of detail never reached before. Therefore, we are very pleased to participate in the production of this gorgeous book, not only as a tribute to Cajal but also as a further expression of our interest in developing new perspectives and tools to bridge neurobiology and computational neuroscience.

Javier Uceda
*President of the Universidad Politécnica
of Madrid
Madrid, May 2009*

FOREWORD: FUNDACIÓN CIEN

The *Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas* (*Fundación CIEN*; “Neurological Diseases Research Center Foundation”) is a public institution in Spain supervised and coordinated by the *Instituto de Salud Carlos III*, a public research institution that pertains to the Ministry of Science and Innovation. The *Fundación CIEN* was created to endorse and organize a research network that supports, promotes, and coordinates research in all fields of neuroscience, including basic, clinical, and epidemiological issues, paying special attention to problems related to diseases of the nervous system. It is organized in such a way that research teams distributed across Spain are coordinated into scientific groups working on different areas of the neurosciences in order to not only share ideas and techniques but also the facilities provided by the *Fundación CIEN*. The foundation also manages the Center for Neurodegenerative Diseases within the Biomedical Research Network, which includes 63 research groups in Spain and around 800 investigators. In addition, it manages the Alzheimer’s Project Research Unit, which is part of a new hospital dedicated primarily to the care of patients with Alzheimer disease.

Diseases of the brain affect the whole spectrum of society, with potentially devastating psychiatric and neurological consequences. The increase in age of our society is accompanied by an increase in the risk of developing brain diseases such as Alzheimer disease. Indeed, this disease is close to being considered a true worldwide pandemic problem. Vast resources have been invested around the world to

fight this condition, such as the creation of the *Fundación CIEN*, although this still appears to be insufficient given the magnitude of the problem. Unfortunately, our society is not fully aware of the importance of studying the brain, perhaps due to the small amount of scientific information that reaches the general public in an effective manner. Thus, another important objective of the foundation is related to teaching and informing the public on issues related to neurological sciences. This wonderful book, where neuroscience and art are fused, represents a magnificent opportunity to bring the mysterious world of the brain to the general public. The work not only contains a beautiful collection of old drawings, but it also includes introductory information that will give readers unfamiliar with the nervous system a better understanding of the importance of the scientific illustrations produced in the early days of research into the nervous system. As a consequence, we decided to collaborate and to help make this project a reality from the very moment we became aware of the book. Furthermore, the book represents another good excuse to pay tribute to the father of modern neuroscience, Santiago Ramón y Cajal. Indeed, one of Cajal’s masterpieces, his book *Estudios Sobre la Degeneración y Regeneración del sistema nervioso* (1913–1914), represented a major starting point in the battle against brain diseases. Thus, the *Fundación CIEN* enthusiastically supports this book, since it represents an excellent tool to draw society’s attention to the problems of the nervous system. We are confident that readers will be captivated by the beautiful illustrations in the book

and that this will aid their introduction to the brain's complex neuronal jungle. No doubt, our society, and the scientific community in particular, must make an effort to better understand the brain in health and disease. Such efforts are not only motivated by the fact that the brain represents the essence of our humanity but also because it is the root of many frightful diseases for which we presently do not have

a satisfactory solution. We hope that this book may serve to strengthen our resolve in the fight against brain diseases.

Julián Pérez
Managing Director of the Fundación CIEN
(Instituto Salud Carlos III)
Madrid, May 2009

PREFACE

ONCE UPON A TIME, the scientists who studied the microscopic world of the nervous system had to be true artists in order to communicate their observations. Indeed, if we go back to the nineteenth century, when the detailed analysis of the nervous system began, microphotography was not a well-developed technique. As a consequence, most scientific figures presented by the early neuroanatomists were their own drawings, providing a valuable “pretext” for those scientists to express and develop their artistic talent. Of course, the scientists did not reproduce the entire field of the histological preparations they observed through the microscope, but rather, they only illustrated those elements they thought were important for what they wanted to describe. As such, these illustrations were not necessarily free of technical errors and they may have been subject to the scientists’ own interpretations, at times hindering their acceptance by their fellow scientists. Nevertheless, this interpretation of the image also represented an interesting source of artistic creativity. During this period the exchange of information between scientists was difficult, not least because some of these drawings were considered to be essentially artistic interpretations rather than accurate copies of the histological preparations. Indeed, this issue also makes it difficult for us to interpret some of these figures today. As a result, this period of scientific “art” and skepticism constitutes a fascinating

page in the history of neuroscience. In the present book, we have included a total of 339 figures, most of which date from 1859 to 1932 and represent some characteristic examples of this golden era for artistic creativity in neuroscience.

It should be noted that the illustrations included in this book represent only a small sample of the thousands of figures that were produced during this period. Indeed, each time I discovered a beautiful figure, as if unearthing a hidden treasure, the feeling of joy that came over me was mixed with a sense of frustration... how many beautiful pictures had I still yet to see! Of course, I have not been able to go through all the articles and books of the time, yet perhaps this book will encourage other scientists to continue this quest for the hidden beauty in the neural forests once created by our old masters, many of which have been lost in our memory with the passing of time. In addition, only selected figures have been included due to space limitations and this selection reflects my own interests, which may not be fully shared by other readers. Nevertheless, I think this book will be of general interest, not only due to the captivating aesthetic appeal of the illustrations but also because they represent the bases of our current understanding of the nervous system. Indeed, in the words of Santiago Ramón y Cajal (1852–1934, **Fig. P-1**), in most cases they are “pieces of reality”:

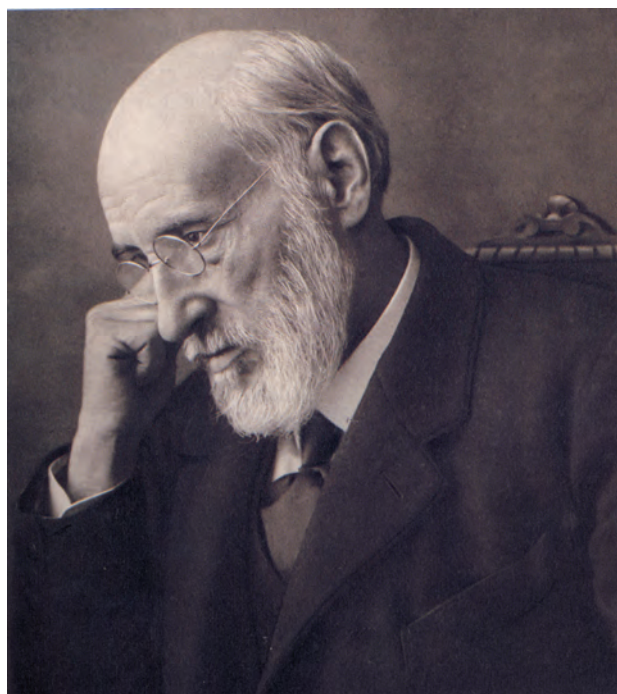


FIGURE P-1. Santiago Ramón y Cajal (1852–1934), 1920. Taken from Santarén JF (2006) *Cronología 1852–1934*. In *Santiago Ramón y Cajal. Premio Nobel 1906*, ed. J. F. Santarén. Madrid: Sociedad Estatal de Conmemoraciones Culturales.

A good drawing, like a good microscope preparation, is a fragment of reality, scientific documents that indefinitely maintain their value and whose study will always be useful, whatever interpretation they might inspire.

Santiago Ramón y Cajal, 1899

Fernando de Castro (1896–1967) (**Fig. P-2**), one of the most prominent disciples of Cajal, commented: “Science becomes art through the drawings of Cajal.” Looking at the illustrations in this book, the readers will not only marvel at Cajal’s drawings but will also find that many of the other early researchers that studied the nervous system were also true artists, of considerable talent and aesthetic sensibility.

These artistic skills were also shared by de Castro and Pío del Río-Hortega (1882–1945, **Fig. P-2**), as well as by other famous disciples of Cajal and many other important pioneers in neuroscience, including Deiters, Kölliker, Meynert, Ranvier, Golgi,

Retzius, Dogiel, and Alzheimer (**Fig. P-3**). Indeed, I was impressed by the wonderful, mostly unknown drawings of de Castro and del Río-Hortega. It is for this reason that I have included numerous drawings by these two great scientists and artists. The reader will find that many of the illustrations can be considered to belong to different artistic movements, such as modernism, surrealism, cubism, abstraction, or impressionism. Indeed, these illustrations may also provide artists with a source of inspiration since they reveal a fantastic and virtually unknown world of forms, a microuniverse with an aura of mystery. The coming together of the fields of art and science was beautifully explained by Cajal in an interview given by him to a journalist in 1900 (María de los Ángeles Ramón y Cajal Junquera; *Cajal, Artista*, in *Paisajes Neuronales. Homenaje a Santiago Ramón y Cajal*, Madrid: CSIC, 2007):

There can be no doubt, only artists are attracted to science [...]. For a profane man they are strange drawings, the details of which are measured in thousandths of a millimetre although they reveal mysterious worlds emanating from the architecture of the brain...

Another interesting aspect of the book is that many of the illustrations are virtually unknown to both young neuroscientists and to the general public alike. Indeed, the books and journals where these figures were originally published are frequently very hard to find or of limited access, making the present book all the more attractive. I would like to caution the reader that I have restrained from attempting to explain these figures in detail (with a few exceptions), as they cover many diverse fields of neuroscience. Instead, each image is accompanied with a title based on the description given by the original author, and I have identified its source to enable the readers interested in a particular figure to satisfy their curiosity regarding the significance of these early figures. The original labeling used to describe the illustrations has been preserved and, where possible, so have the original descriptions. Many of these figures have been retouched and restored in order to remove stains, wrinkles, or



FIGURE P-2. (*Left*) Pío del Río-Hortega (1882–1945). (*Right*) Fernando de Castro (1896–1967), looking through the microscope at the Congress of Wiesbaden held in 1950 (Archivo Fernando de Castro). *Drawings:* (*left*) Del Río-Hortega (1922), (*right*) de Castro (1920). Del Río-Hortega P (1922) Constitución histológica de la glándula pineal. I. Células Parenquimatosas. In *Libro en honor de D. Santiago Ramón y Cajal*, Vol 1. Madrid: Jiménez y Molina, pp 315–359; de Castro F (1920) Estudios sobre la neuroglia de la corteza cerebral del hombre y de los animales. I. La arquitectura neurógica y vascular del bulbo olfativo. *Trab. Lab. Invest. Biol. Univ. Madrid* 18, 1–35.



FIGURE P-3. (Top left) From left to right, first row: Giulio Bizzozero (1846–1901) and Camillo Golgi (1843–1926); second row, Edoardo Perroncito (1847–1936), Rudolf Albert von Kölliker (1817–1905), and Romeo Fusari (1857–1919). Courtesy of Paolo Mazzarello, University Pavia. (Top right) Magnus Gustaf Retzius (1842–1919) (Legado Cajal). *Drawings* (from left to right and up to down): Taken from Retzius G (1891) Zur Kenntniss des centralen Nervensystems der Crustaceen. *Biol. Untersuch. Neue Folge* 1, 1–50; Golgi C (1882–1883) Sulla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervoso. *Riv. Sper. Freniat. Med. Leg.* Reprinted in *Opera Omnia*, Vol I. *Istologia Normale*, Chapter 16. Milano: Ulrico Hoepli, 1903; Fusari R (1887) Untersuchungen über die feinere Anatomie des Gehirnes des Teleostier. *Internat. Mschr. Anat. Physiol.* 4, 275–300; Kölliker A von (1893) *Handbuch der Gewebelehre des Menschen*, Vol II. *Nervensystem des Menschen und der Thiere*. Leipzig: Engelmann; Retzius G (1894) Die Neuroglia des Gehirns beim Menschen und bei Säugethieren. *Biol. Untersuch. Neue Folge* 6, 1–28; Retzius G (1891) Zur Kenntniss des centralen Nervensystems der Würmer. *Biol. Untersuch. Neue Folge* 2, 1–28.

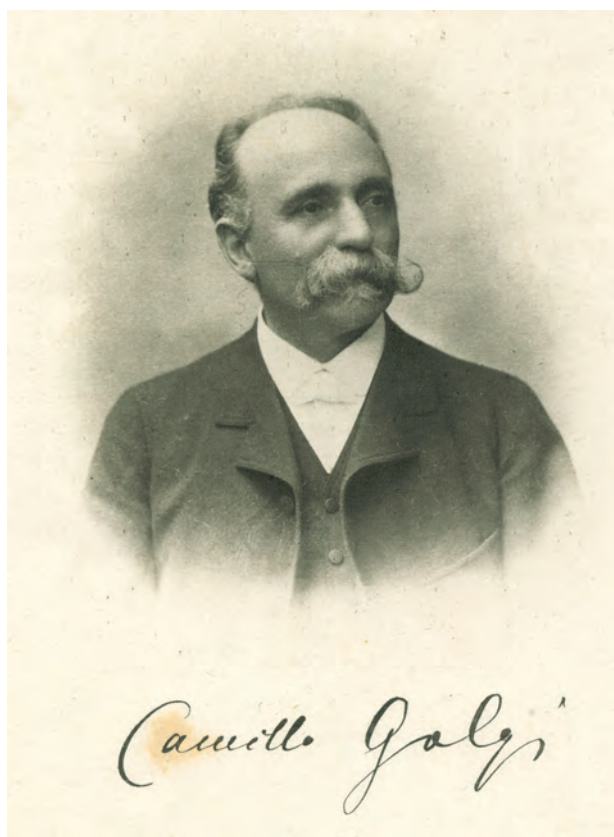


FIGURE P-4. Camillo Golgi (1843–1926). Taken from Golgi, C. *Opera Omnia*. Milano: Ulrico Hoepli, 1903.

other artifacts, and some of them are reproduced from original drawings.

The book has been divided into two Parts, Part I and II, the latter containing the main body of the work. Part I contains introductory information, including a general description of neurons and glia that will give readers unfamiliar with the nervous system a better understanding of the importance of the scientific illustrations produced in those days. This part also contains a section that refers to the methods used and the issues surrounding the interpretation of microscopic images through drawings in that period. However, the main section in Part I is titled “A Sketch History of the Microscopic Anatomy of the Nervous System,” and this chapter has been divided into three sections that serve as an introduction to the three subdivisions established in Part II.

The second part of the book, Part II, contains the collection of 288 figures with the intention of transforming the reader into an observer. These illustrations have been divided into three main categories: Section 1, The Benedictine Period: The Early Days; Section 2, The Black Period: Neurons, Glia, and the Organization of the Nervous System; and Section 3, The Colorful Period: Internal Structure and Chemistry of the Cells. These titles are explained in Part I. Section 1 includes early figures of the nervous system before the discovery of the “*reazione nera*” (black reaction) by Camillo Golgi (1843–1926, **Fig. P-4**). In the hands of Cajal, this technique represented the principal tool that was to change the course of the history of neuroscience, signifying the birth of modern neuroscience. Section 2 is related to the Golgi method and other techniques used to analyze the morphology of neurons and glia, as well as the microanatomy, organization, and meaning of different regions of the nervous system (e.g., the pattern of connections between neurons, and the relationship between neurons and glia). The techniques to visualize the peripheral terminals of afferent and efferent nerve fibers are also included here. Indeed, some of these images show the structure and micro-organization of the nervous system as true maps, identifying the routes followed by nerve impulses through the intricate neural forest of the brain. Section 3 is mainly concerned with the internal structure of the cell body of neurons and glia revealed by a variety of staining procedures to visualize the nucleus and nucleolus, as well as the organelles present in the perikaryon. The first set of illustrations are not necessarily the oldest figures because, despite the years that passed since Golgi published this method in 1873, it was still not a commonly used technique when Cajal initiated his studies of Golgi-stained material in 1888. The second and the third sets of illustrations mostly coincide in time. Moreover, these illustrations not only deal with the normal nervous system but also with the alterations observed in the naturally diseased nervous system (e.g., Alzheimer disease), or after infection, trauma, and exposure to other external factors.

Many figures and particularly those dealing with the internal structure of the neuron also illustrate the response of neurons when experimental animals are manipulated in some way (e.g., their response to injury, electrical stimulation, or the toxic effects of chemical substances). The text included in Sections 1 and 2 of Part I are mainly based on articles on the history of the neuron, and they refer to the scientific atmosphere in Cajal's times. These articles were either published by myself (some of them in Spanish), or they were prepared in collaboration with Edward G. Jones. In addition, Section 3 not only deals with the early methods to selectively label the internal structure of the neurons or different histological aspects of the nervous system (in different colors), but it also contains a summary of how "multicolor microscopy" has evolved to date.

In producing this book, I am very grateful to the members of my laboratory: Lidia Alonso-Nanclares, Lidia Blázquez-Llorca, Ruth Benavides-Piccione, Isabel Fernaud, Ana García, Virginia García-Marín, Juncal González, Asta Kastanauskaite, Shira Knafo, Ángel Merchán, Paula Merino, Miguel Miguens, Alberto Muñoz, and José Rodrigo-Rodríguez, for their comments on the structure of the book and the figures, for their support, and for maintaining the laboratory at work while I was occupied in the preparation of the book. I would like to especially thank Ruth Benavides-Piccione and Alberto Muñoz for their criticisms on the text, and Ana Garcia for helping me with the scanning of the original drawings and in preparing the figure legends. The retouching of the images was largely done by myself, with much assistance from Roberto Rives.

I am deeply indebted to the publishers and the other organizations that have offered their support in producing this book: Oxford University Press, CSIC,

Universidad Politécnica of Madrid, and Fundación CIEN /Instituto de Salud Carlos III. I would also like to express my gratitude to Mark Sefton for his editorial assistance and to María de los Ángeles Langa, librarian at the Instituto Cajal, for her help in obtaining some of the very inaccessible books and articles from which I obtained many of the figures presented here. I am also grateful to the granddaughters of Cajal, María de los Ángeles Ramón y Cajal Junquera and Silvia Cañadas, and to the son and grandson of Fernando de Castro, Fernando-Guillermo de Castro Fernández and Fernando de Castro Soubriet, respectively, for allowing us to use some of Cajal's and de Castro's original drawings and pictures. I also wish to thank Inigo Azcoitia, Ruth Benavides-Piccione, Marina Bentivoglio, Miguel Freire, Pablo García, Virginia García-Marín, Laurence Garey, Asta Kastanauskaite, Antonio Martín-Araguz, Paolo Mazzarello, Alberto Muñoz, Jorge Larriva-Sahd, Jeff Lichtman, Constantino Sotelo, and Tamily Weissman for kindly supplying or preparing some of the figures included in the book. I would like to extend my gratitude to Craig Allen Panner (Executive Editor, Neuroscience and Neurology of Oxford University Press), Rafael Rodrigo, Miguel Ángel Puig-Samper, and Jose Manuel Prieto (President, Chief Editor, and Director of the Department of Publications of the CSIC, respectively), Javier Uceda and Gonzalo León (President and Vice President for Research, of the Universidad Politécnica of Madrid, respectively), and Julián Pérez (Managing Director of the Fundación CIEN/Instituto Salud Carlos III) for their enthusiastic support and help of this project.

Javier DeFelipe
Madrid, April 2009

PART I: INTRODUCTION

INTRODUCTORY REMARKS 3

- The beauty of the nervous system: neurons and glia 8
- A note on the illustrations 10

A SKETCH HISTORY OF THE MICROSCOPIC ANATOMY OF
THE NERVOUS SYSTEM 16

SECTION 1: THE BENEDICTINE PERIOD: THE EARLY DAYS 16

- Globules, granules, corpuscles (nerve cells): key elements of the nervous system 18
- Relationship between nerve cells and nerve fibers: the development of microanatomical methods 20
- The reticular theory 22

SECTION 2: THE BLACK PERIOD: NEURONS, GLIA, AND THE ORGANIZATION OF THE NERVOUS SYSTEM 24

- The discovery of the *reazione nera* 24
- The Golgi method, Cajal, Maestre de San Juan, and Simarro 25
- Cajal's first study with the Golgi method: dendrites and axons end freely 28
- The neuron doctrine and the law of dynamic polarization of nerve cells 31
- Arrows in the illustrations: the direction of the nervous currents 33

SECTION 3: THE COLORFUL PERIOD: INTERNAL STRUCTURE AND CHEMISTRY OF THE CELLS 39

- On the early use of selective colorants to study the nervous system 39
- The first explosion of color: the normal and altered cytology of neural cells 39
- The second explosion of color: fluorescence microscopy and confocal laser scanning microscopy 45
- The third explosion of color: the green fluorescent protein and the Brainbow 48

CLOSING COMMENTS ON THE BRAIN AND ART 51

BIBLIOGRAPHY 54

PART II: GALLERY OF DRAWINGS

SECTION 1. THE BENEDICTINE PERIOD: THE EARLY DAYS 61

FIGURE LEGENDS AND BIBLIOGRAPHY 74

SECTION 2. THE BLACK PERIOD: NEURONS, GLIA, AND THE ORGANIZATION OF THE NERVOUS SYSTEM 77

FIGURE LEGENDS AND BIBLIOGRAPHY 202

SECTION 3. THE COLORFUL PERIOD: INTERNAL STRUCTURE AND CHEMISTRY OF THE CELLS 219

FIGURE LEGENDS AND BIBLIOGRAPHY 372

INDEX 401



“La belleza es una interpretación del cerebro”

Javier de Felipe

El proyecto internacional Blue Brain, que cumple diez años de existencia, ha puesto a Javier de Felipe (Madrid, 1953) en la vanguardia de la investigación cerebral. El equipo español que lidera dentro del Cajal Blue Brain, integrado por científicos de la Universidad Politécnica de Madrid y del CSIC, explora los circuitos que intervienen en el proceso de envejecimiento del cerebro y en las enfermedades neurológicas. “Queremos que Blue Brain funcione como un gran laboratorio multidisciplinar”, puntualiza De Felipe.

—Ante avances como el Blue Brain, ¿qué impide que el cerebro siga siendo aún hoy una incógnita?

—Sin duda, su gran complejidad y la dificultad que existe para su estudio. A pesar del gran número de estudios morfológicos, fisiológicos y moleculares existentes desde los tiempos de Cajal, todavía no se conoce con exactitud la microorganización anatómica y funcional de la columna cortical, bloque de construcción que conforma la corteza cerebral. Por estos motivos, el estudio de esta zona constituye el gran reto de la ciencia en los próximos siglos.

—El curso de El Escorial aborda el cerebro y su relación con la belleza, ¿cómo la definiría desde la neuroestética? ¿Es el cerebro el máximo responsable de la expresión artística?

—Definiría la belleza como la capacidad del cerebro humano para deleitarse psíquicamente mediante un estímulo sensorial. Es una lectura, una interpretación. La creatividad artística es sin duda un producto de la mente humana. Ya Balzac decía que el arte nace en el cerebro y no en el corazón.

El cauce de la voluntad

—¿Puede localizarse el lugar donde se desarrolla la experiencia estética?

—En los últimos años ha habido un crecimiento enorme en el número de publicaciones centradas en las bases neurales de la experiencia estética de la belleza, sobre todo en el arte visual. Las conclusiones alcanzadas incluyen diversas regiones corticales y subcorticales implicadas en la activación de circuitos emocionales y cognitivos. La corteza cerebral y, en particular la corteza prefrontal, parece tener un papel clave. Santiago Ramón y Cajal describió con estas bellas

El curso *Neuroestética, cerebro, mente y belleza* analizará desde el lunes en El Escorial los mecanismos cerebrales del proceso artístico. Javier de Felipe, del Instituto Cajal y miembro del proyecto Blue Brain de la Universidad Politécnica de Madrid, buscará las conexiones entre ciencia y arte.

palabras el fascinante misterio y atracción por su estudio en su libro *Recuerdos de mi vida*: “Sentía yo entonces vivísima curiosidad —algo novelesca— por la enigmática organización del órgano del alma. Conocer el cerebro —nos decíamos en nuestros entusiasmos idealistas— equivale a averiguar el cauce material del pensamiento y de la voluntad”.

—En la evolución, ¿el tamaño del cerebro y el arte han ido siempre unidos?

—Bueno, uno de los acontecimientos más notables ocurridos durante la evolución del cerebro humano es su aumento de tamaño y, particularmente, el gran desarrollo y diferenciación de la corteza cerebral. Al aumentar el tamaño del cerebro, se multiplica el número de neuronas y de conexiones sinápticas, incrementándose la complejidad del cerebro. Gracias a este proceso ha sido posible el desarrollo espectacular de las

“El origen del placer que produce la observación de una obra de arte y del artista que la crea es todavía un misterio”

funciones cognitivas y de las habilidades artísticas. Sin embargo, este razonamiento es solamente una simplificación del problema, ya que existe una enorme variabilidad en el tamaño del cerebro de las distintas especies de mamíferos.

Un placer intelectual

—¿Es el arte una necesidad del ser humano?

—El origen del placer intelectual que produce la observación de una obra de arte y la del artista que la crea es todavía un misterio; aunque no necesitamos la belleza o la percepción estética para sobrevivir, virtualmente todo lo que el hombre crea tiene una repercusión estética.

Música, pintura, literatura. El proceso de creación se desarrolla en nuestras autopistas cerebrales sin tener una conciencia clara de su funcionamiento. Pero, ¿hay una ruta para cada área artística? “Éste es uno de los temas actuales de estudio —señala De Felipe—. Es posible que compartan circuitos cerebrales pero debe de existir uno “específico” que intervenga más directamente durante el hecho creativo en cada una de las disciplinas”.



DIEGO SINOVA

“Algunos estudios indican que la educación produce un cambio permanente en la organización funcional del cerebro”

—Se habla de musas, de intuición pero también de un entorno que nos condiciona y que nos inspira. ¿Qué papel juega el aprendizaje en el desarrollo cerebral?

—El cerebro es muy dinámico, con una enorme capacidad para el cambio (plasticidad), como resultado del aprendizaje o como respuesta a lesiones o procesos degenerativos. Las neuronas corticales están conectadas entre sí, formando circuitos sinápticos de gran complejidad, cuyas conexiones definitivas se establecen principalmente durante el desarrollo postnatal. Por otra parte, sabemos que si el cerebro no se expone a formas normales de estímulos (sensoriales, motores y psíquicos) no se desarrolla normalmente. Ciertos factores ambientales tienen una gran influencia en la formación de los circuitos sinápticos del cerebro adulto. Además, algunos estudios indican que la educación produce un cambio permanente en la organización funcional del cerebro. También el entorno, la historia “cerebral” de cada individuo, juega una papel crucial en el proceso creativo.

—Genio y mediocridad. ¿Podría determinarse en qué se diferencia el cerebro de Mozart del de Salieri?

—El notable desarrollo y evolución del cerebro humano, su relación con las funciones ce-

rebrales superiores, junto con las grandes diferencias en las capacidades intelectuales entre diversos individuos, fue el punto de partida para estudiar en el siglo XIX y principios del siglo XX si los cerebros de personas con capacidad intelectual superior se podían o no distinguir de los cerebros ordinarios mediante características anatómicas especiales. A primera vista, dentro de nuestra especie no está claro el significado de las diferencias en el tamaño. Lord Byron tenía un gran cerebro, que pesaba 2.238 g. También Oliver Cromwell tenía un cerebro que pesaba entre 2.233 y 2.330 g. Por el contrario, el escritor francés Anatole France, que fue Premio Nobel de literatura en 1921, tenía un cerebro que pesaba solamente 1.100 g. Es decir, una diferencia de casi un 50% de masa cerebral, por lo que no parece que el peso tenga importancia funcional.

Explicación fisiológica

—Entonces, ¿qué es lo que hace a una persona ser más inteligente o ser un genio?

—Sobre esto le diría que la investigación no ha podido llegar a estudiarlo completamente. Lo más probable es que dependa de las conexiones. Cada cerebro tiene su propia historia y unas características muy concretas. Seguro que existe una explicación fisiológica/estructural. No obstante, gracias a los nuevos métodos de análisis, y especialmente al desarrollo de las técnicas neurofisiológicas y de neuroimagen, podrán aclararse en un futuro algunas de estas preguntas.

JAVIER LÓPEZ REJAS

Javier de Felipe

| NEUROBIÓLOGO DEL INSTITUTO RAMÓN Y CAJAL (CSIC) |

“CONOCER CÓMO FUNCIONA LA CORTEZA CEREBRAL ES CONOCERNOS A NOSOTROS MISMOS.”

POR CRISTINA SÁEZ

Antes de entrar en el Instituto Ramón y Cajal, a Javier de Felipe no se le había pasado por la cabeza que acabaría dedicándose en cuerpo y alma a estudiar el cerebro. Porque antes se había dedicado a investigar en ámbitos tan diversos como la botánica, la bioquímica o la genética. Y sin embargo, fueron sus conocimientos sobre neurología los que le llevaron a participar en la misión proyecto NEUROLAB (1998) de la NASA y ahora a formar parte del ambicioso proyecto internacional Blue Brain. La iniciativa arrancó en 2002 y su objetivo es recrear un modelo de la estructura fisiológica del cerebro en el ordenador, que podría ayudar a entender patologías como el Alzheimer o la esquizofrenia.



JAVIER DE FELIPE.

¿Por qué te interesa tanto la corteza, la estructura que recubre el cerebro?

Es fascinante estudiarla, representa nada menos que el 85% del cerebro. Tiene muchísimo interés porque está relacionada con las capacidades que distinguen al ser humano del resto de los animales, como la abstracción, el lenguaje, la memoria, la creatividad o la posibilidad de inventar. Es, de hecho, la región cerebral que más ha evo-

lucionado y en ella se encuentra aquello que nos hace ser humanos.

El resto de mamíferos también cuentan con corteza cerebral. Y, sin embargo, no son capaces de hablar, ni de componer una melodía, ni de pensamiento abstracto, por ejemplo.

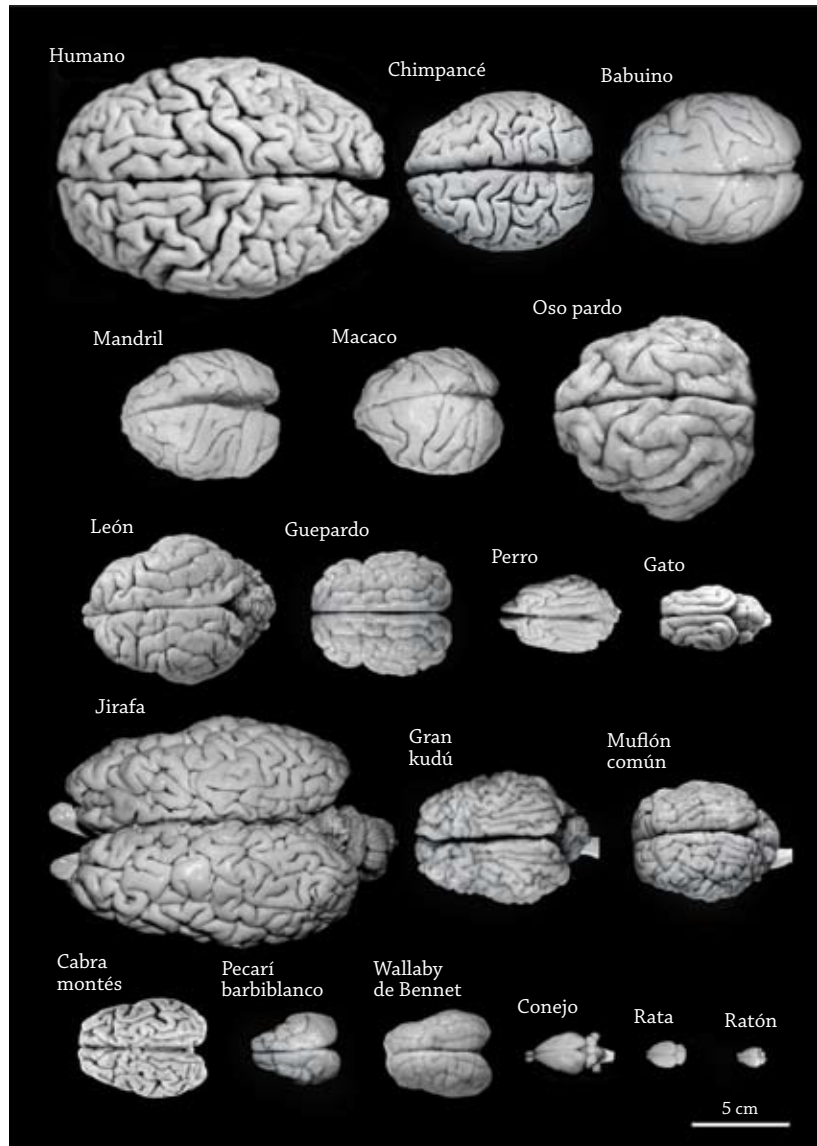
Compartimos con los primates una estructura cerebral similar y, sin embargo, ellos tardan años en aprender cosas como comer en

“

PARA RECONSTRUIR UN MILÍMETRO CÚBICO DE CEREBRO EN UN MODELO INFORMÁTICO HACEN FALTA NADA MENOS QUE CERCA DE 10.000 MILLONES DE IMÁGENES.

un plato, mientras que un niño de dos años es capaz de hacer eso y más. ¿Por qué? Muchos científicos piensan que la diferencia entre el ser humano y el resto de animales se basa en que existe una mayor complejidad de la neocorteza humana, que es la parte de la corteza cerebral que se desarrolló de forma más tardía en la evolución, con un mayor número de circuitos. La corteza está formada por unas estructuras elementales que se llaman “columnas” y sabemos que en el cerebro humano hay muchas más de estas columnas que en otras especies. Tener un mayor número de estos elementos básicos supone una mayor capacidad.

No obstante, otros científicos, entre los cuales me incluyo, creemos que, además, la diferencia entre el ser humano y el resto de mamíferos estriba en una serie de células nuevas, únicas de nuestra especie, que caracterizan nuestra corteza. No es que seamos los únicos; los animales también tienen células propias. Por ejemplo, una jirafa tiene unas neuronas únicas y exclusivas de las jirafas en su corteza cerebral.



JAVIER DE FELIPE

Fotografías de cerebros de diferentes especies. Existe una enorme variabilidad en el tamaño del cerebro entre las distintas especies de mamíferos y dentro de nuestra propia especie.

Cada especie tiene un cerebro propio.

Eso es. Y si comparamos un cerebro de chimpancé con uno humano, veremos que presenta diferencias. Y ahora estamos, justamente, inmersos en tratar de averiguar más sobre esas diferencias, porque no es sólo que poseamos una mayor cantidad de circuitos neuronales, sino que la propia estructura del cerebro en sí es la que cambia.

¿Qué sabemos de la corteza cerebral?

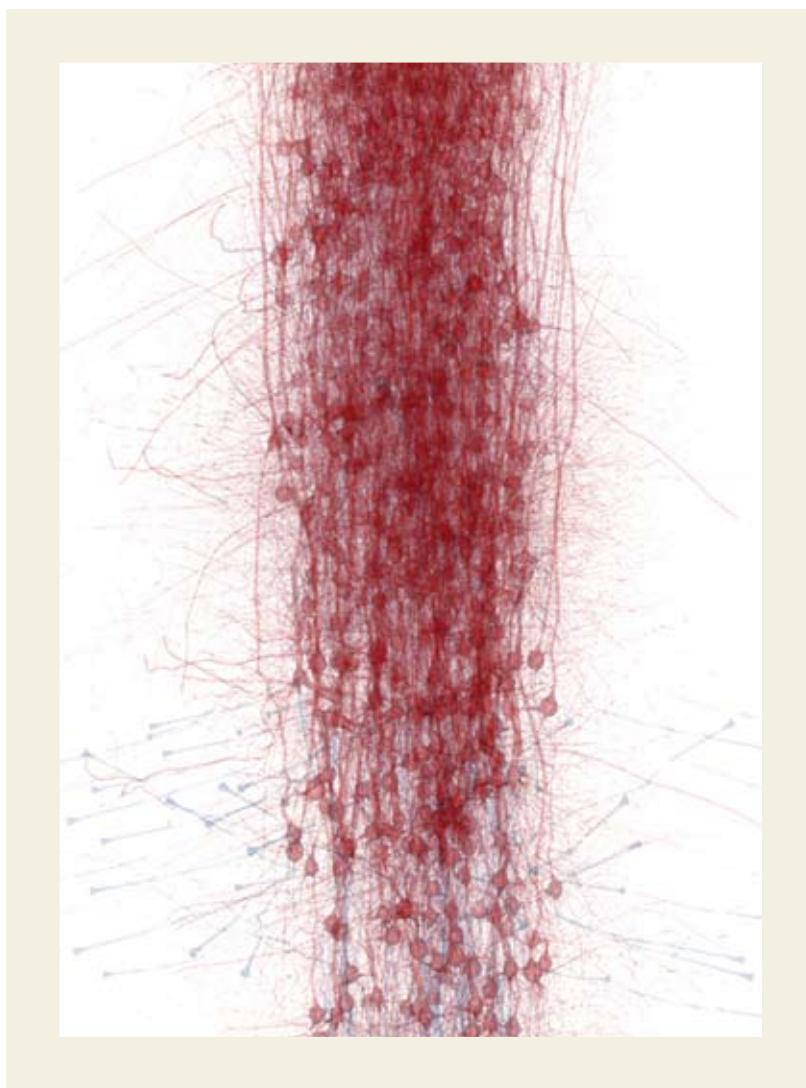
Es la región del cerebro más estudiada por la ciencia. De hecho, ¡se publican miles de artículos cada año! Es imposible leerlos todos.

Entonces, poco quedará por descubrir.

¡Al contrario! La actividad de esta región está relacionada con aquellas características que nos hacen ser humanos. Es muy importante conocer bien su funcionamiento, porque eso nos permitiría conocernos a nosotros mismos. Por eso, neurocientíficos de todo el mundo nos hemos embarcado en este nuevo proyecto, el Blue Brain. Se trata de un enorme esfuerzo internacional para coordinar cientos de investigadores. ¡Es como disponer de un laboratorio multidisciplinar gigantesco!

¿Y por qué no se ha hecho antes?

Porque es ahora cuando contamos con medios increíbles para la investigación, como superordenadores y microscopios electrónicos que nos permiten estudiar el



EPFL

COLUMNA CORTICAL FORMADA POR NEURONAS QUE SE INTERCONECTAN ENTRE SÍ VERTICALMENTE.

“
AUNQUE APE-
NAS PESA UN KILO
Y MEDIO Y CABE EN
UNA MANO, EL CE-
REBRO ES TODO UN
UNIVERSO.

cerebro a nivel microestructural, nanométrico (un nanómetro es la millonésima parte de un milímetro). Hasta hace poco, era casi imposible reconstruir en modelos por ordenador las imágenes de las conexiones entre neuronas: para reconstruir un milímetro cúbico hacen falta nada menos que cerca de 10.000 millones de imágenes. Y antes se hacía a mano.

¡Trabajo de chinos!

Ahora realizamos una aproximación matemática, visualizamos las estructuras en dos dimensiones y, a continuación, aplicamos más matemáticas para incorporar a esas figuras volumen. De forma automática, y a partir de la información que nos proporcionan los microscópicos electrónicos, se van escaneando lonchas ultrafinas de corteza, de 20 nanómetros de espesor, que luego se recomponen para obtener la imagen de tres dimensiones. También analizamos las miles y miles de conexiones sinápticas neuronales mediante métodos matemáticos. En eso consiste el proyecto Blue Brain, muchos grupos coordinados de todo el mundo que trabajan con nuevas tecnologías.

¿De qué se encarga cada uno?

Cada grupo aplica sus conocimientos para un mismo fin. Es un intento exhaustivo a escala mundial para hacer ingeniería inversa del cerebro: queremos desmontar la máquina para entenderla y poder volver a montarla.

¿A qué se dedican los grupos de investigación españoles que participan en el proyecto?

En España somos 50 grupos y estudiamos las columnas neuronales. Son como una especie de cilindros de un cuarto de milímetro de diámetro y una altura de entre 1,5 y 4,5 milímetros, que es el espesor de la corteza. Aunque no se

sabe del cierto, porque sólo contamos con estimaciones, creemos que en el cerebro humano puede llegar a haber 50 millones de columnas y, en cada una de ellas, unas 60.000 neuronas. Nadie ha conseguido reconstruir una columna y eso es lo que queremos hacer nosotros. Queremos saberlo todo sobre ellas, desde cuántas sinapsis se producen —las sinapsis son las conexiones que se establecen entre neurona y neurona—, el

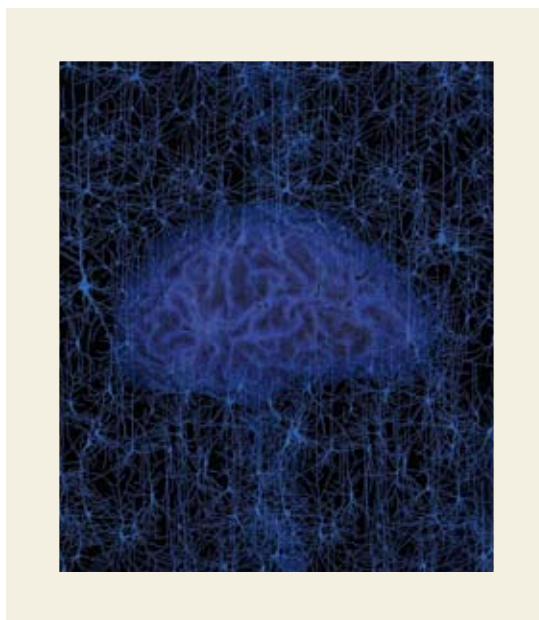


IMAGEN CREADA POR JAVIER DE FELIPE

Simulación realizada para estudiar la complejidad de los circuitos neuronales en el cerebro.

número de vasos sanguíneos que las riegan, qué tipo de células nerviosas tienen y cuántas hay...

¿Qué utilidad tiene saber cómo es una columna?

Si sabemos cómo funciona y hacemos un modelo informático de una de ellas, podemos modificar sus parámetros y ver cómo se

comporta ante los cambios que le produzcamos. Podemos disminuir, aumentar o bloquear las conexiones y ver cuál es la respuesta de la columna. Con esa información se podrá estudiar el funcionamiento de cualquier enfermedad que la afecte, como el Alzheimer, la epilepsia, la esquizofrenia, la demencia, o la depresión. Y podremos simular, por ejemplo, la acción de determinados fármacos en el cerebro, como los que usan para tratar el Alzheimer o la depresión.

¿Cuál es la principal diferencia entre Blue Brain y otros proyectos parecidos?

Los que estudiamos el cerebro somos una legión: estamos los neurocientíficos, los psiquiatras, los neurólogos, los psicólogos... miles de personas. Uno de los grandes problemas al que nos enfrentamos es que es difícil extraer la información de un laboratorio a otro; en los *papers* —los artículos que publican los equipos de investigación para dar a conocer los resultados obtenidos—, por ejemplo, no se suele especificar con qué especie de rata se ha hecho el estudio ni de qué edad eran los individuos. Tampoco se suele describir todo lo que el científico ve. Por lo tanto, cuando se estudia un trabajo científico es muy difícil que luego un laboratorio pueda aplicar lo que ha encontrado otro. De ahí que se repitan tantas investigaciones. Además, hay muchos descubrimientos que no están demasiado claros, que están basados en hipótesis. Y eso es un problema.

En el proyecto Blue Brain, por primera vez en la historia, todos los grupos que participamos, de todo el mundo, estudiamos lo mismo: una columna neuronal de una determinada rata macho, de una determinada edad. Y creo que en cuestión de cuatro o cinco años tendremos la estructura completa de la columna en la rata. De forma individual, un sólo grupo, para obtener toda esa información tardaría más de 300 años.

¿Crees que llegaremos a comprender el cerebro por completo algún día?

No hay ningún otro órgano del cuerpo humano tan complejo; el hígado, los riñones, son mucho más sencillos; tienen tan sólo dos o tres tipos de células y nada más, sin prolongaciones, ni conexiones, ni nada. El cerebro es demasiado complejo, y algunos científicos creen que saberlo todo de él es imposible. A mí me gusta decir que, aunque apenas pesa un kilo y medio y cabe en una mano, es todo un universo. Pero ahora contamos con las herramientas necesarias. Es cierto que es muy difícil de conocer pero, sobre todo, yo creo que es por la falta de organización. A ver si con Blue Brain lo conseguimos.

¿Este “universo” de neuronas es infinito?

Con cada avance, se descubren nuevas cosas sobre el cerebro, pero eso no quiere decir que sea infinito. Llegará un momento en que no habrá nada nuevo que estudiar, porque es un órgano complejo pero limitado. Ahora somos un ejército de personas trabajando. Lo único que tenemos que

aprender es a coordinarnos. Por ejemplo, desde que hemos empezado a participar en Blue Brain en España hemos avanzado de forma brutal. Hemos establecido puentes entre disciplinas; por ejemplo, con matemáticos, que nunca en su vida habían visto una neurona, hemos conseguido crear células nerviosas virtuales. Hemos desarrollado también un programa que sirve para marcar las sinapsis.

“

TRABAJAR CON MATEMÁTICOS, CON INFORMÁTICOS, CON FÍSICOS... APORTA PUNTOS DE VISTA DISTINTOS, ENRIQUECE NUESTRO TRABAJO.

Lo que antes tardábamos años en hacer, ahora con este programa lo tenemos en un sólo día. Trabajar con matemáticos, con informáticos, con físicos, aporta puntos de vista distintos, enriquece el trabajo y nos hace avanzar en las formas de visualización, que a su vez, permiten que hagamos análisis que quizás a los neurobiólogos no se nos hubieran ocurrido.

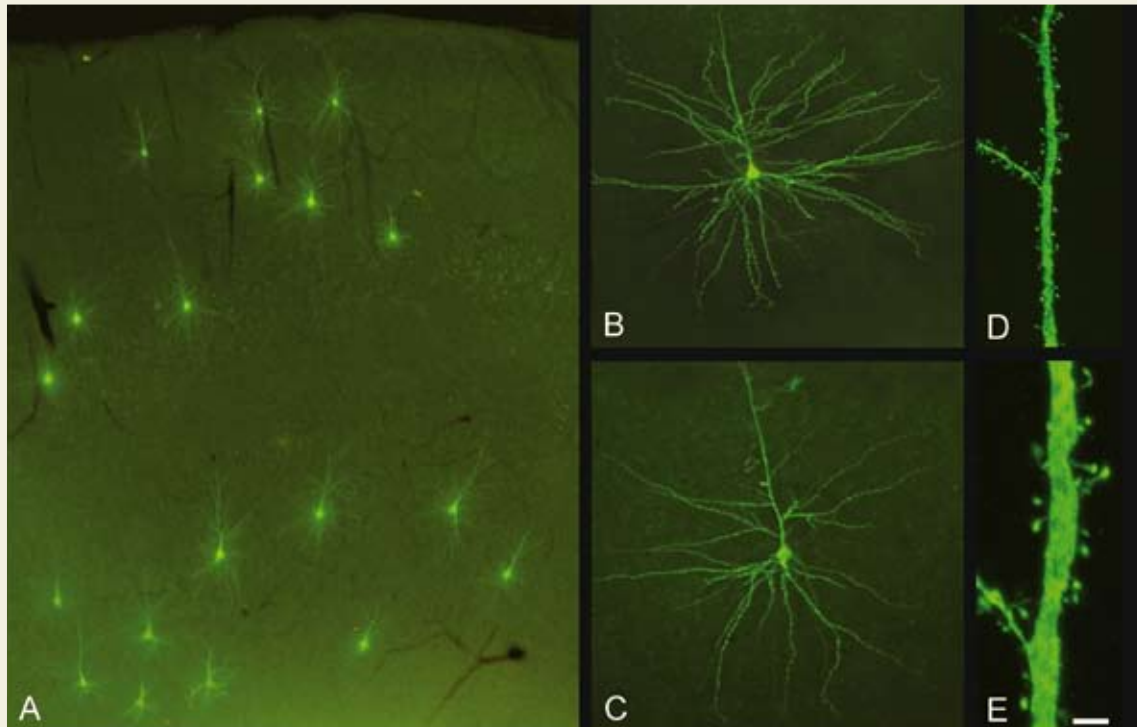
Llegar a una comprensión global del cerebro y, sobre todo de la corteza, ¿podría abrir la puerta a hallar soluciones para patologías como el Alzheimer?

Por supuesto. La mayoría de las capacidades cognitivas, como el lenguaje, la memoria o el aprendizaje, tienen que ver con las espinas dendríticas, unas estructuras

que se encuentran en las células piramidales, que son las células nerviosas principales de la corteza cerebral. Las piramidales son las más numerosas y las espinas dendríticas son como las espinas de una rosa, una especie de pequeñas profusiones que tienen estas neuronas. Y es justo ahí donde se forman la mayor parte de las conexiones de la corteza.

Es decir, que los procesos neuronales que nos permiten hablar una lengua, o pintar un cuadro tienen lugar en esas estructuras.

Exacto. De ahí que tenga un enorme interés analizar cómo se forman, cómo se mantienen y cómo reaccionan ante los medicamentos. Porque en cualquier enfermedad que afecta a la corteza cerebral, las espinas actúan como dianas. Además, cada uno de nosotros tiene un número distinto, porque no nacemos con ellas, sino que se desarrollan. Cuanto más estimules el cerebro, más conexiones se desarrollan y, por tanto, más espinas dendríticas tendrás. Las personas que se dedican a actividades intelectuales, por ejemplo, suelen tener un mayor número.



JAVIER DE FELIPE

Imágenes tomadas (con microscopio confocal) de células piramidales en la corteza temporal humana. Estas células fueron inyectadas intracelularmente con Lucifer Yellow (un marcador fluorescente) en material fijado. El Lucifer Yellow difunde por el interior de la neurona mediante el paso de una corriente negativa continua, permitiendo visualizar la morfología completa de la célula, incluyendo las espinas dendríticas. A, células piramidales en las capas II, IIIa, IIIb, V y VI de la corteza. B, C: Ejemplos a mayor aumento de células piramidales en la capa IIIa (B) y IIIb (C). D, E, detalle de la misma dendrita apical a mediano (D) y gran (E) aumento para ilustrar la presencia de espinas dendríticas. Barra de calibración: 135 μm en A; 55 μm en B, C; 11 μm en D; 3.5 μm en E.

¿No tiene nada que ver nuestra genética?

Sí que tiene que ver. No naces con un número determinado de espinas pero sí con una predisposición genética a tener un máximo de ellas. Por ejemplo, yo puedo haber nacido para tener unas 25.000 espinas por célula piramidal, pero por mi actividad intelectual, sólo haber desarrollado 15.000. En cambio, otra persona puede que tenga un cerebro para

20.000 espinas como mucho pero desarrollado a tope, por lo que al final tiene más habilidades y capacidades que yo, que había heredado una mayor potencialidad. Seguro que hay muchas personas que podrían haber llegado a ser grandes artistas, escritores, matemáticos brillantes, músicos y que no lo son, porque no han desarrollado esas habilidades. Ser o no ser un genio depende de la educación, de los valores aprendidos.

Y, sin embargo, a pesar de que una persona desarrolle las potencialidades de su cerebro al máximo, puede padecer Alzheimer, una degeneración cognitiva.

En una persona intelectual, como, pongamos por caso, Pascual Maragall, el ex presidente de la Generalitat de Catalunya, si empieza a perder espinas dendríticas por el Alzheimer, como tiene muchas de reserva, porque ha desarrollado millones de conexiones, el avance de la enfermedad es más lento y se nota menos. En cambio, en otra persona que no haya estimulado tanto su cerebro, el proceso es más rápido. Las espinas que se pierden por el avance de la enfermedad, no se pueden recuperar. Cuando desaparecen, con ellas se borran memorias, recuerdos. ■



Futuro

Nuevas técnicas para desvelar cómo funciona el cerebro

La reconstrucción del órgano está todavía lejana, 100 años después de Cajal

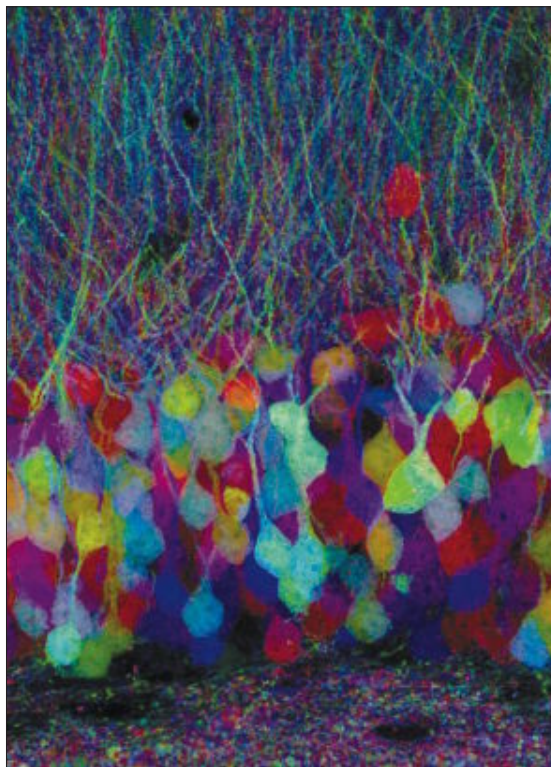
MALEN RUIZ DE ELVIRA
Madrid

Aunque mucho se ha avanzado desde que Cajal elaborara hace más de un siglo su hipótesis sobre cómo se conectan las neuronas, uno de los principales retos de la neurociencia sigue siendo conocer el diseño estructural de los microcircuitos cerebrales y cómo estos circuitos contribuyen al funcionamiento del cerebro. La tarea es tan grande y compleja que puede llevar al pesimismo. Sin embargo, el especialista español Javier de Felipe se muestra optimista en el ensayo que ha publicado en *Science* sobre qué se puede hacer en el estudio del cerebro humano y su optimismo se basa en las nuevas herramientas disponibles, incluidos los análisis estructurales y computacionales.

El objetivo es relacionar el conocimiento a tres escalas diferentes: con el *conectoma*, que representa las conexiones macroscópicas e intermedias del cerebro, y el *sinaptoma*, las conexiones microscópicas entre sinapsis (las zonas por las que se comunican las neuronas). Los diagramas de circuito del sistema nervioso son imposibles de completar sinapsis a sinapsis, reconoce De Felipe, pero los avances en la capacidad para relacionar los datos macroscópicos y microscópicos pueden llevar a establecer un modelo estadístico realista para describir la conectividad en el nivel del sinaptoma, en vez de intentar la reconstrucción completa del cerebro, algo que todavía está muy lejano.

La resonancia magnética nuclear, para estudios incluso en vivo, la microscopía óptica y la microscopía electrónica son, respectivamente, las herramientas de base para estudiar el cerebro en cada nivel de detalle, pero se están añadiendo continuamente otras. Entre ellas están los ratones arco iris, genéticamente modificados para expresar proteínas fluorescentes en conjuntos de células nerviosas. Además, se automatiza la reconstrucción en tres dimensiones de volúmenes grandes a partir de secciones ultrafinas cerebrales, con técnicas que se conocen por sus siglas (FIB-SEM), y que se acompañan de otras para marcar las neuronas individuales. En el estudio específico de tejidos humanos, procedentes de biopsias y autopsias, los avances técnicos son también muy importantes.

Las dificultades son tantas, a pesar de todo, que se han hecho necesarios grandes proyectos de investigación, como el Proyecto Conectoma Humano y el Blue Brain, en el que participa desde 2009 el Laboratorio de Circuitos Corticales (Universidad Politécnica de Madrid-CSIC) que dirige De Felipe. El objetivo final, según este experto, sería un modelo del cerebro, especialmente de la corteza, donde residen las funciones



Neuronas de ratón que expresan proteínas fluorescentes. / EFE

La base biológica de los procesos mentales tiene poco arraigo popular

De Felipe ve posible un modelo de ordenador de la corteza cerebral

típicamente humanas y que representa el 85% del volumen total.

“¿Qué misteriosas fuerzas presiden la aparición de las expansiones, promueven su crecimiento y ramificación, provocan la emigra-



Javier de Felipe.

ción congruente de células y fibras, según direcciones prefijadas y como obedeciendo a sabio plan arquitectónico, y establecen, en fin, esos ósculos protoplásmicos, las articulaciones intercelula-

res, que parecen constituir el éxtasis final de una épica historia de amor?” Así se expresaba Cajal en *Recuerdos de mi vida*, publicado en 1917 y a esta historia de amor se refiere De Felipe, para el cual un final adecuado sería la construcción de una corteza en silicio —una corteza cerebral artificial en un ordenador— que considera ya posible.

Una pregunta sugerente es si llegaría a pensar esta corteza cerebral. De Felipe recuerda: “Para un materialista, los procesos mentales tendrían simplemente una explicación física y el problema cuerpo-mente lo enunciaría preguntándose: ¿Cómo lo físico puede engendrar un proceso mental o cómo lo mental puede ser explicado por un fenómeno físico? Para un dualista no existiría tal problema, porque la materia y el espíritu serían dos entidades absolutamente independientes, o, utilizando términos más modernos, los procesos mentales se manifestarían a través del cerebro, pero éste no sería la causa”, y añade: “Quizá, una de las principales contribuciones de la neurociencia actual ha sido abordar el tema de los procesos mentales desde un punto de vista biológico, pero es llamativo el poco arraigo popular e influencia en la sociedad del conocimiento neurocientífico: debido a la poca cavilación sobre la relación entre el cerebro y nuestra humanidad es frecuente encontrarnos con la dificultad de aceptar la naturaleza neural de los procesos mentales, incluso dentro de la comunidad científica”.

A eso se refiere el comentario que sobre el artículo en *Science* le ha mandado su colega Matthew Kirkcaldie, de la Universidad de Tasmania: “Me encantaría ver una corteza de silicio, pero tengo una creencia profunda e irracional en que hay algo en las neuronas que no podemos capturar con la morfología y la electrofisiología”.

UN CEREBRO PARA EL ARTE

Hace 70.000 años apareció en África la primera muestra de arte. Desde entonces no hemos dejado de dibujar, de componer, de escribir, de bailar. Ahora la ciencia ha descubierto que, posiblemente, se trate de una herramienta que desarrolló nuestro cerebro para sobrevivir

Texto Cristina Sáez

En 1874, una treintena de jóvenes pintores, escultores y grabadores realizaron una exposición en el estudio del fotógrafo Félix Nadar, en el Boulevard des Capucines, en París. Sus trabajos mostraban una nueva forma de entender el arte. Se acercaban a la naturaleza y trataban de huir del academicismo clásico y de los salones oficiales. Entre ellos estaban Renoir, Sisley, Degas, Pizarro y Monet, que mostraba su *Impresión, sol naciente*, un retrato del puerto de La Haya para el que usó muy pocas pinceladas y que provocó las críticas más feroces.

Paradójicamente, aquel cuadro de Monet que abrió la exposición, tan menospreciado en la época, fue robado del Museo Marmottan-Monet, en París, en 1985. Aunque, afortunadamente, cinco años después se recuperó y en 1991 volvía a estar expuesto. No es la única pieza sustraída. La historia del arte está llena de robos por amor al arte, y algunos, por desgracia, no se han recuperado, como *El arte de la pintura*, de Vermeer. Y eso no es todo. El arte nos emociona, nos hace llorar, sentir bien, reír, pensar. Nos empuja a recorrer kilómetros para ver una exposición, a hacer horas de cola para asistir a un concierto, a pasarnos meses delante del ordenador escribiendo una historia. “La creatividad artísti-

ca es un producto de la mente humana”, explica el neurocientífico Javier de Felipe, del Instituto Ramón y Cajal. Y podemos disfrutarla porque tenemos un cerebro equipado para ello. Y es que, como decía Balzac, el arte nace en el cerebro, no en el corazón. “La belleza es la capacidad del cerebro humano para deleitarse psíquicamente a través de un estímulo sensorial”, añade De Felipe. Parece ser que somos los únicos animales –afortunados– capaces de crear y de deleitarnos con el arte. ¿Y eso por qué?

Érase una vez... el arte La primera muestra de arte que se conoce data de hace más de 70.000 años. Se trata de dos pedazos de ocre que un equipo de investigadores hallaron 2002 en la cueva Blombos, en la costa de Sudáfrica, con grabados geométricos. Hasta aquel entonces, la evidencia más antigua de arte abstracto procedía de Francia y tenía sólo unos 35.000 años. Aparte de los restos de Blombos, las numerosas imágenes, pequeñas estatuas, esculturas, objetos, instrumentos y pinturas en cuevas que se han encontrado tienen entre 25.000 y 30.000 años de antigüedad; eso demuestra que el sapiens sapiens, nuestro antepasado más cercano, tenía ya un cerebro que le permitía crear y representar el mundo que veía.

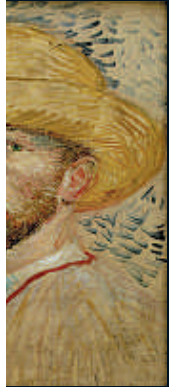
“El arte surge cuando el ser humano es cerebralmente moderno”, indica Javier de Felipe. Sin embargo, tenemos el mismo cerebro desde hace 200.000 años y, en cambio, los primeros indicios de arte no aparecen hasta 130.000 años después. ¿Por qué tardamos tanto? “Es un enigma –responde De Felipe–. La aparición del arte creemos que se corresponde con la aparición de otras habilidades, como la memoria y la capacidad abstracta. Y tiene un correlato con la fisonomía del cerebro”. Hace 200.000 años se produjo el último cambio evolutivo, aumentó el tamaño del cerebro, hasta los 1.450 gramos que pesa actualmente y se desarrolló y diferenció la corteza cerebral. Aumentó el número de neuronas y las conexiones sinápticas entre ellas, lo que permitió mayor complejidad. Aparecieron nuevas funciones cognitivas, como el razonamiento, el lenguaje o la abstracción y también la creatividad y las habilidades artísticas. “Desde entonces el cerebro no se ha modificado ►



REMBRANDT HARMENSZON VAN RIJN



HACE 200.000 AÑOS AUMENTÓ EL CEREBRO HASTA LOS 1.450 GRAMOS ACTUALES



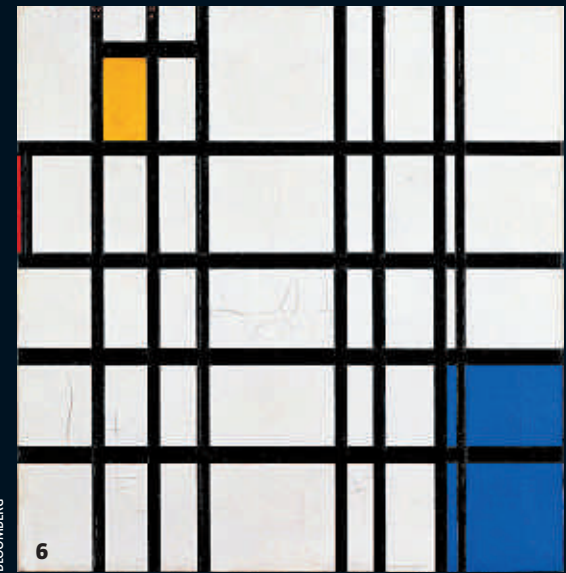
VINCENT VAN GOGH

- 1 'Autorretrato' a los 22 años, de Rembrandt
- 2 'Autorretrato con sombrero de paja', de Vincent van Gogh
- 3 'El Poeta', de Pablo Picasso
- 4 'Maceta de geranio', de

- Juan Gris
- 5 'Centro Blanco' (amarillo, rosa y lavanda sobre rosa), de Mark Rothko
- 6 'Ritmo de líneas negras', de Piet Mondrian
- 7 Composición suprematista, de Kazimir Malevich



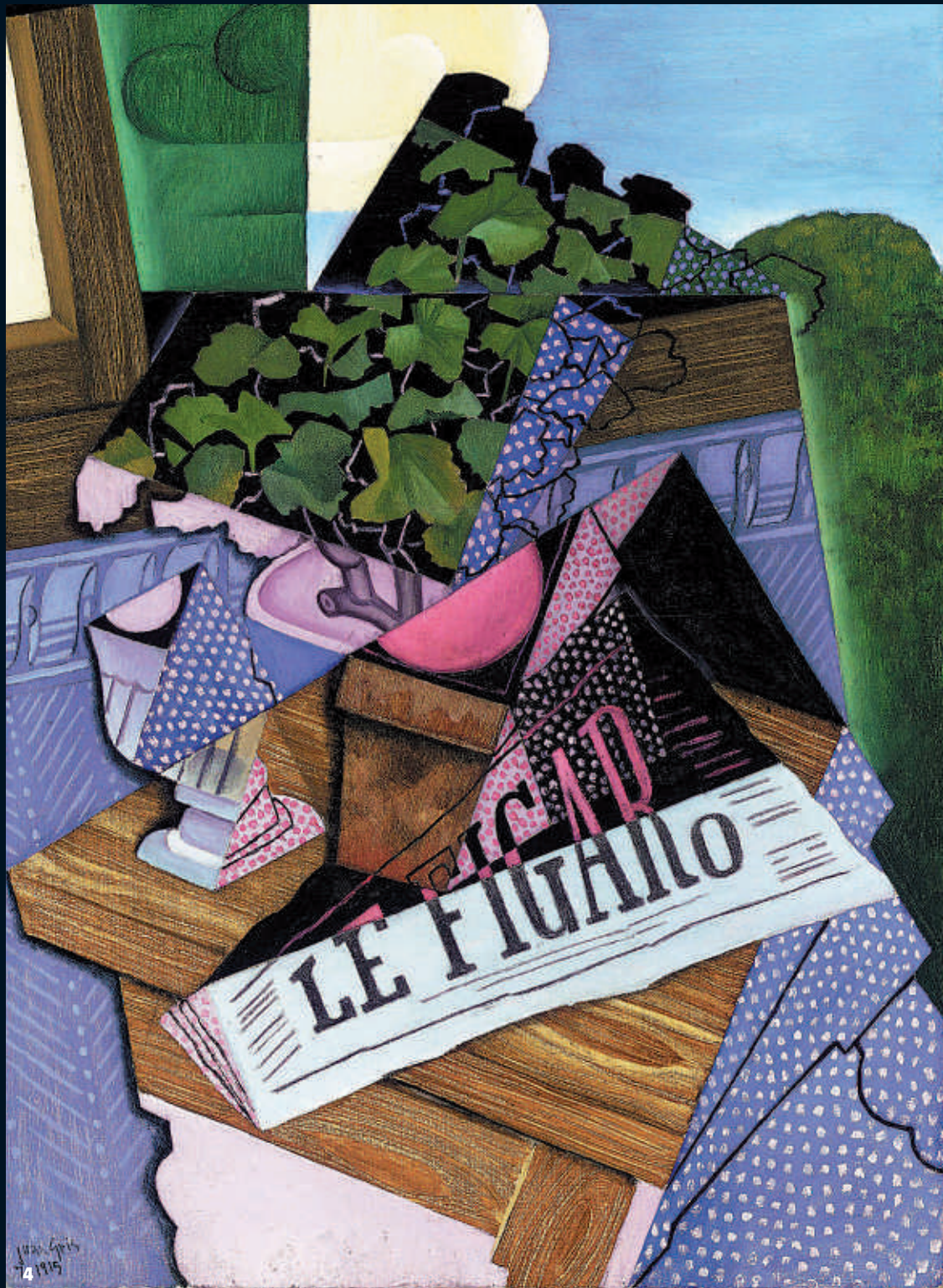
BLOOMBERG



DEA PICTURE LIBRARY



DEA PICTURE LIBRARY



BLOOMBERG

Juan Gris y los neurotransmisores
La creatividad artística es un producto del cerebro, que interpreta el mundo externo procesando la información que recibe a través de los circuitos neuronales. Curiosamente, las pinturas abstractas, como por ejemplo los cuadros de Juan Gris, son muy similares a las imágenes que obtienen los científicos de su observación de la actividad de los neurotransmisores mediante microscopía con luz polarizada. "Quizás el artista pinta lo que tiene dentro de su propio cerebro", dice Javier de Felipe.

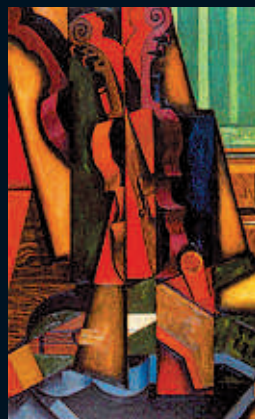
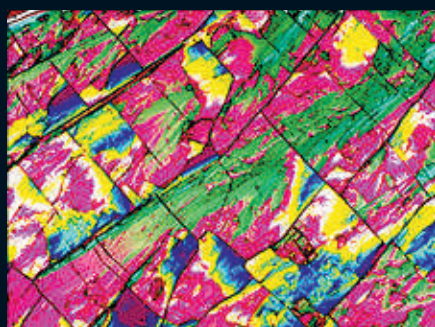
El arte abstracto parece, además, sacar partido de las propiedades innatas del cerebro. Se ha comprobado que las células en el córtex visual responden a líneas rectas y a ángulos de luz, y que los contrastes nos permiten distinguir mejor los objetos. Zeki, autor de *Maravillas y miserias del cerebro*, afirma que el arte geométrico de artistas como Mondrian o Malevich es muy similar a la geometría de líneas que percibe el córtex visual. La belleza de sus obras se basa en los hábitos de las neuronas visuales, obsesionadas con las líneas rectas.



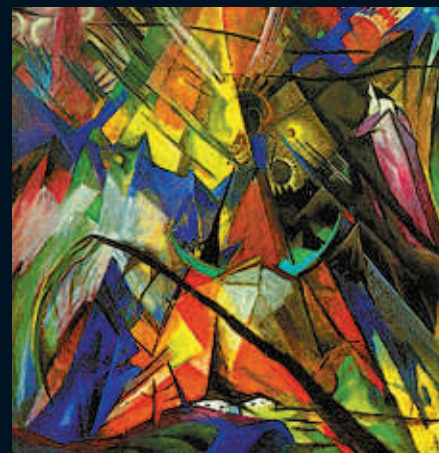
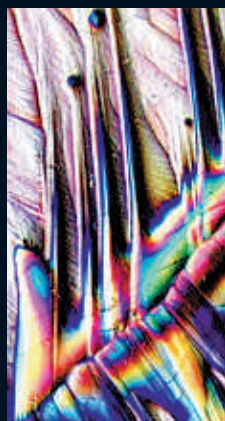
BLOOMBERG



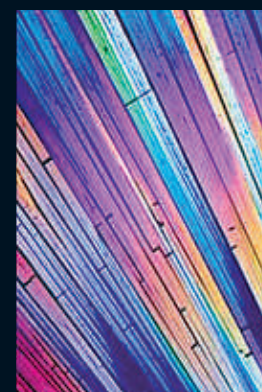
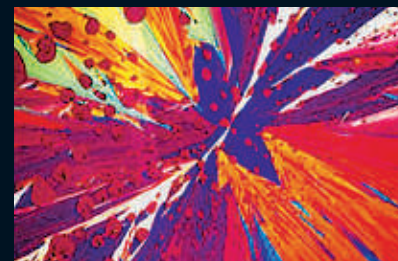
1



2



3



Las imágenes que se obtienen mediante microscopía electrónica de los neurotransmisores del cerebro

recuerdan a algunos cuadros abstractos. En la fila de arriba, cuadros de Juan Gris (1 y 2) y de Franz Marc (3)

► físicamente. De hecho, si pudiéramos traer a un niño de las cavernas a la actualidad, al poco estaría jugando a la consola o con el teléfono móvil. Y al revés, igual, cualquiera de nosotros podríamos regresar al pasado y aprender a cazar mamuts o a hacer fuego con un par de piedras. Nuestro cerebro es el mismo. No ha habido evolución biológica, pero sí cultural”, explica De Felipe. Estamos dotados de un cerebro dinámico, muy plástico, con gran capacidad de cambio. Pero si no se estimula, no se desarrolla. Y ahí entra la educación. “Después de Goya, surgieron muchos Goya. Es lo que ha pasado toda la historia. Aparece un artista, produce una atracción al resto del poblado y a partir de ahí se desarrollan formas y se produce un desarrollo tecnológico. Ni Einstein ni Picasso hubieran podido ser ellos criados en medio de la selva. Hace falta desarrollo cultural”.

Desde hace unos años, hay cada vez más científicos atraídos por la relación entre neuronas, belleza y creación. De hecho, hay incluso una nueva disciplina, la neuroestética, que trata de explicar científicamente el arte, tanto la comprensión como la producción. “Para entenderlo bien, hay que

entender bien el cerebro. Y podremos avanzar en nuestro conocimiento sobre el cerebro si estudiamos el arte, puesto que es una de las características únicas y más singulares de nuestra especie. Nos puede ayudar a entender un poco mejor qué es lo que nos hace ser humanos”, considera De Felipe.

El arte en el cerebro Una primera aproximación es tratar de entender de dónde procede y cómo funciona nuestro sentido estético. Los avances tecnológicos recientes hacen que sea posible ver qué pasa en nuestras neuronas cada vez que miramos un cuadro. Los neurocientíficos miden mediante resonancias magnéticas el consumo de glucosa del cerebro, lo que indica qué zona está activada en cada momento. En la creatividad interviene la corteza, que tiene un papel fundamental; pero contemplar una obra de arte también dispara las zonas de recompensa, por eso sentimos placer; también el sistema visual del cerebro y diversas regiones corticales y subcorticales implicadas en la activación de las emociones y de los procesos cognitivos.

“Las artes visuales obedecen a las leyes del cerebro visual. Los artistas no dejan de ser neurocientífi-

cos que estudian el cerebro y buscan a través de ello provocar emociones”, afirma el neurobiólogo Semir Zeki, uno de los pioneros en el campo de la neuroestética. Es, además, el fundador del Instituto de Neuroestética de Berkeley, en la Universidad de California, desde donde lleva varios años investigando sobre la belleza y las neuronas. Zeki y su equipo han descubierto que hay un cierto tipo de neuronas, por ejemplo, que responden selectivamente a líneas rectas y se cree que son como una especie de ladrillos de construcción neuronal

¡DEMASIADA BELLEZA!

Tras visitar Florencia, el escritor Stendhal quedó tan saturado de arte y belleza que sufrió una serie de trastornos. Científicos de la universidad florentina estudian qué pasa cuando estimulamos, como hizo el dramaturgo francés,

nuestras neuronas durante bastante tiempo con obras de arte. Y han definido los síntomas del llamado síndrome de Stendhal: alteraciones perceptivas, sentimiento persecutorio, ansiedad, e incluso crisis de pánico. También han descubierto que lo suelen padecer personas de edad media que hacen turismo en solitario.

que conforman la percepción. De ahí el placer que sentimos al contemplar un cuadro de Mondrian o de Malevich, dos artistas que usan las líneas rectas como rasgo principal en sus obras.

Otras neuronas se disparan con el movimiento. Curiosamente, incluso antes de que los científicos descubrieran que existían estas células nerviosas, algunos artistas como Calder enfatizaron el movimiento en detrimento de la forma y el color a través de sus móviles. Sus composiciones eran como una especie de cosquillas para el cerebro: estimulaban las neuronas en la región V5, el área visual motora. “El arte visual –afirma Zeki– contribuye al entendimiento del cerebro porque explora y revela sus habilidades de percepción”.

La función del cerebro visual es la de escanear la realidad que nos rodea y obtener información. Las neuronas reconocen y aprenden las propiedades de los objetos y de las superficies. No es una tarea fácil puesto que la realidad está sometida a cambio continuo, desde la luz, que varía a cada instante, hasta la perspectiva desde la que observamos las cosas. Y para poder registrar esa información, el cerebro deja de lado los detalles

y se centra en generalizaciones; seguramente, esa capacidad de abstracción es una herramienta evolutiva del ser humano para poder superar las limitaciones de la memoria, porque es mucho más sencillo recordar un coche y aplicar el concepto a los cientos de automóviles que vemos cada día, que tener que aprender los miles de modelos que existen. El arte, dice Zeki, es también abstracción.

Ahora bien, cómo el cerebro realiza esas abstracciones sigue siendo un misterio para la ciencia. Las técnicas de imagen cerebral están empezando a arrojar luz sobre el proceso físico y los investigadores ahora saben qué neuronas se encargan de reconocer un objeto que se ha visto varias veces. “Nuestro cerebro para funcionar de forma eficiente necesita construir abstractos, troqueles mentales del mundo”, indica Francisco Mora, neurobiólogo autor de *Cómo funciona el cerebro* (Alianza Ed, 2009). Basta pensar, dice este científico, en las caricaturas o en algunos retratos de Picasso.

En París, en 1906, el artista malagueño pintó a Gertrude Stein con la cara plana, llena de ángulos, como si su cabeza fuera una máscara africana. Fue así como inventó el cubismo abstracto. Y sin embargo, a pesar de haberla distorsionado, se reconoce a Stein en el cuadro. Hay estudios científicos que demuestran que nos cuesta menos reconocer

caricaturas que fotografías. Al parecer, el giro fusiforme, que es el área del cerebro implicada en el reconocimiento facial, responde antes a las caricaturas que a las facciones reales, porque en ellas se exageran los mismos rasgos que ha abstraído nuestro cerebro y en los que se centra para distinguir una cara de otra.

Aunque desconocía las razones científicas, Picasso tenía una comprensión intuitiva de la mecánica de la visión. También Van Gogh o Rembrandt, que en sus autorretratos supieron cómo cautivar nuestro córtex visual. Otros artistas aprendieron a explotar las limitaciones del ojo en sus creaciones. Cuando Mark Rothko pintaba un óleo inmenso entero en amarillo y naranja estaba haciendo cosquillas a la parte del córtex visual encargado de procesar el color. Esa zona percibe bien los contrastes bruscos entre colores, como entre rojo y negro, pero no tanto las degradaciones de color. De ahí que en los cuadros de Rothko las sombras parezcan moverse.

¿Placer para sobrevivir? Pero, ¿por qué creamos? ¿Por qué sentimos la necesidad de pintar, de componer canciones, de ver obras de teatro, de escuchar una sinfonía, de ver una película? Responder a esa pregunta en términos evolutivos resulta complicado, porque, a simple vista, a diferencia de otros comportamientos humanos, el arte no parece que tenga mucho que ver con nuestra supervivencia. O al menos, la ciencia no había dado hasta ahora con una explicación.

Algunas teorías apuntan que el arte apareció para ayudarnos a aprender distintos aspectos del mundo, aquellos para los que nuestro cerebro no venía preparado de serie. Aunque la idea que parece tener más fuerza es la de la adaptación social. Un equipo de investigadores de la Universidad de Washington, en Seattle, cree que hacer que un objeto sea especial implicando las emociones a través del color o el ritmo puede que aumentara las posibilidades de supervivencia de nuestros antepasados al unir más al grupo. Este hacer algo especial podrá haber empezado en rituales mágicos o sobrenaturales y más tarde haberse convertido en algo más estético.

El neurobiólogo Francisco de Mora comparte esta teoría. “No hay nada que no haya codificado el cerebro humano que no tenga un valor de supervivencia. El cerebro no enseña nada ni mantiene nada que no sea fundamental para mantenernos vivos. En este sentido, el arte cumple un papel de pegamento social entre grupos. Y está relacionado con el arranque de la vida simbólica y la religión, con la creencia en lo que no se ve”. Y es que la esencia del ser humano es la relación con los demás.

Para De Felipe “el origen del placer intelectual que produce la observación de una obra de arte y el del artista que la crea es aún un misterio”. “Aunque no necesitamos la belleza o la percepción estética para sobrevivir, virtualmente todo lo que el ser humano

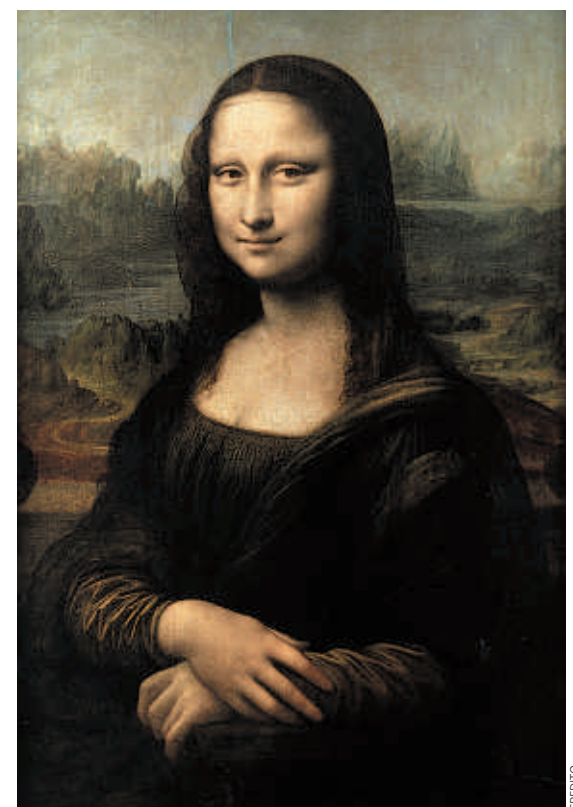
crea tiene una repercusión estética. Y eso es lo maravilloso de todo, que todo lo que ocurre en nuestro cerebro no es por un objetivo de supervivencia, como comer o reproducirse. El arte es placer”. Y en eso nos diferenciamos del resto de los animales. Con esa idea coincide José Javier Campos, profesor de psicología de la Universidad Complutense de Madrid. “Las obras de arte son capaces de inducirnos sentimientos estéticos y una de las cosas que se dice es que esto es placer, aunque no está muy clara la definición de placer”.

“Vale la pena vivir para poder emocionarse escuchando una sinfonía, viendo un cuadro. Ese sentimiento profundo lo compartes con los demás –concluye Mora–. Y ese sentimiento último es, evidentemente, lo que te da la vida y un sentido. Eso es el arte”. ■

LOS SECRETOS DE LA MONA LISA

La Mona Lisa es uno de los cuadros más enigmáticos de la historia del arte. O, mejor dicho, era. La sonrisa de la mujer retratada por Leonardo Da Vinci había dado lugar a infinidad de teorías y explicaciones. Ahora, una neurocientífica de Harvard, Margaret Livingstone, autora del libro *Vision and art* ha desvelado el misterio de este cuadro. Según Livingstone, Da Vinci

se aprovecha de las imperfecciones de nuestro sistema visual. En particular, de la estructura de la retina. La visión que tenemos de la Mona Lisa varía en función de qué parte de la retina estamos usando para mirarle la boca. La primera vez que vemos el cuadro, los ojos se dirigen directamente a los ojos y percibimos la sonrisa con la visión periférica, que percibe las sombras que producen los pómulos y que sirven para exagerar la curvatura de los labios. Por eso creemos que la Mona Lisa se ríe.



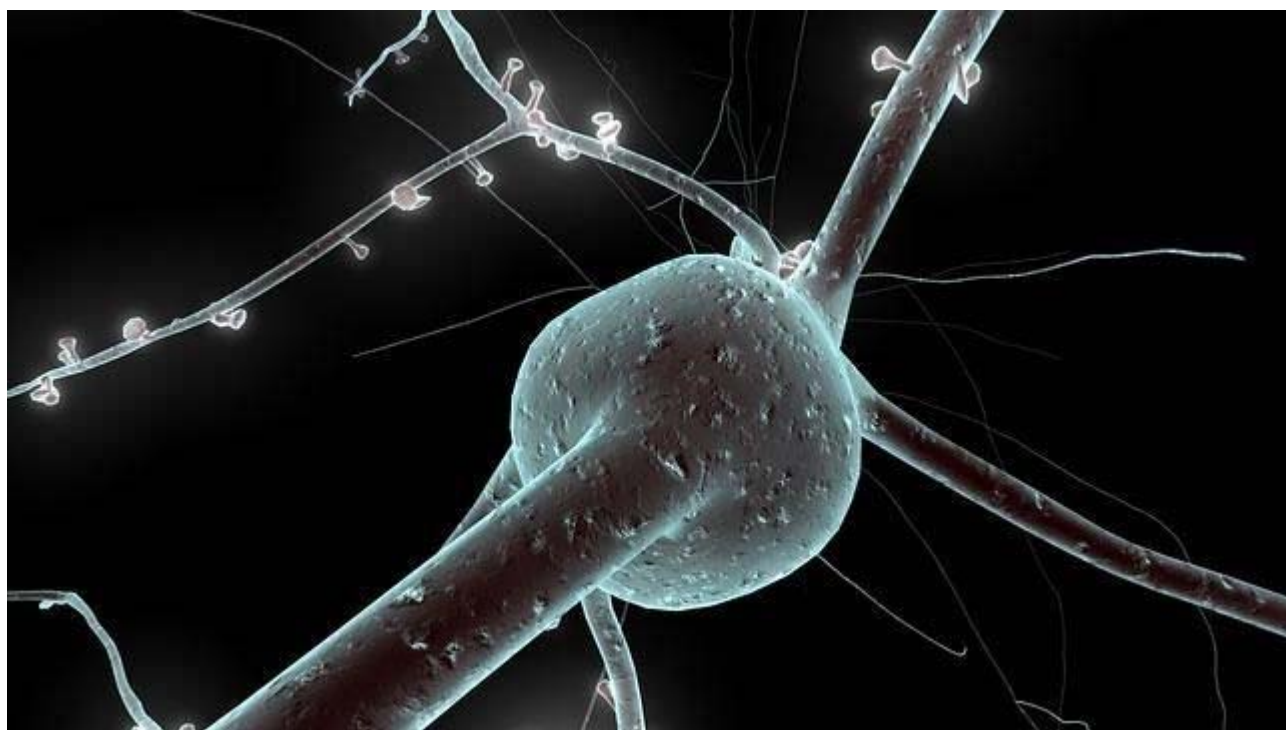
CREDITO

CIENCIA

El cerebro humano, simulado con un superordenador en 2023

El proyecto puede ayudar a encontrar tratamientos contra enfermedades como el alzheimer o el parkinson

J. DE JORGE / MADRID
Día 10/05/2011 - 17.36h



HBP

El cerebro contiene 100.000 millones de neuronas

Un grupo internacional de investigadores, entre ellos algunos españoles, ha puesto sobre el tapete un proyecto colosal. Henry Markram, coordinador de la iniciativa y una eminencia en el campo de la Neurología, asegura que puede asemejarse en importancia «a la llegada del hombre a la Luna o al gran colisionador de hadrones del CERN». Se trata del **Proyecto Cerebro Humano** (HBP, por sus siglas en inglés), presentado hoy en Madrid, que pretende **simular de forma realista el funcionamiento de nuestra materia gris en un supercomputador**, para conocer cómo se relacionan nuestras neuronas y poder probar tratamientos contra enfermedades como **el alzheimer, el parkinson, la depresión** e incluso crear nuevas prótesis para personas discapacitadas. Está impulsado por trece universidades e instituciones de nueve países de la UE y asociados, entre ellos investigadores de la Universidad Politécnica de Madrid y del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

En esta gigantesca herramienta, cualquier científico **podría probar nuevos fármacos y tratamientos**

sin necesidad de experimentar con animales ni realizar larguísimos ensayos clínicos con humanos, y además hacerlo una y otra vez, sin importar los errores, sin riesgos y mucho más rápido. Los científicos creen que este extraordinario instrumento podría estar listo en 2023 -aunque cinco años antes llegará el primer prototipo de la mano de IBM-, pero para hacerse realidad deberá cruzar una barrera inevitable: el sí de la Comisión Europea para su financiación. Si es aprobado, resolución que se sabrá en 2012, recibirá nada menos que 100 millones de euros al año durante una década para su desarrollo.

Una revolución

«Supondrá una nueva tecnología para el siglo XXI y una verdadera revolución», asegura Markram, investigador de la École Polytechnique Fédérale de Lausanne en Suiza. «El cerebro se estudia desde hace más de 200 años y el número de artículos científicos sobre el mismo es de 10 millones; en diez años habrá 100 millones. Sin embargo, aún no tenemos una visión general de cómo es ese órgano», explica. El científico cree que ahora es el momento de realizar ese trabajo, para lo que pretenden crear **ocho nuevas infraestructuras tecnológicas de primerísimo nivel**. La primera, que realizará las simulaciones, se ubicará en Suiza y será «parecida al centro de control de misiones de la NASA». La dedicada a la neuroinformática irá a parar a Estocolmo y también participará el Centro de Supercomputación de Barcelona. No solo nacerá una descomunal infraestructura, sino también un nuevo hardware inspirado en el funcionamiento del cerebro. La idea es **recrear los 100.000 millones de neuronas de la mollera con procesadores**.

La principal aportación del proyecto será la búsqueda de tratamientos contra las enfermedades del cerebro, patologías que «un tercio de la población sufrirá en su vida» -especialmente en un mundo cada vez más envejecido-, y cuya investigación han reducido las farmacéuticas, según Markram, por su altísimo coste y complejidad. Verificar la bondad de un medicamento puede llevar unos quince años y supone el sacrificio de animales y pruebas en humanos. El supercomputador, sin embargo, realizará simulaciones de estos males «mucho más rápido que con un organismo vivo y tendrá en cuenta una cantidad ingente de datos. Podrá probar no solo una droga, sino millares de ellas», lo que facilitará la llegada de nuevas curas. También impulsará lo que se conoce como robótica neuroinspirada, robots que funcionen como lo hace el cerebro humano y sean conscientes de sí mismos, algo que puede abrir el debate sobre **qué es realmente la humanidad**.

Organización columnar de la corteza cerebral: proyecto Cajal Blue Brain

El proyecto Cajal Blue Brain está financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad y cuenta con la colaboración y patrocinio del Banco Santander. Liderado por la Universidad Politécnica de Madrid (UPM) y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), agrupa a varios equipos de investigación dirigidos por Javier DeFelipe, quien expone en este artículo las líneas fundamentales de este ambicioso estudio.

Javier DeFelipe Oroquieta

Instituto Cajal (CSIC)

Introducción

La información procedente del mundo que nos rodea es conducida hacia el cerebro a través de un complicado sistema sensorial consistente en receptores de diversas clases que actúan como transductores; estos transforman los estímulos físicos y químicos del ambiente en impulsos nerviosos que el cerebro puede in-

terpretar y darles un significado. El cerebro humano está formado por miles de millones de neuronas especializadas en el procesamiento y transmisión de información a otras neuronas. Estas células están constituidas por un cuerpo celular (soma) del que surgen varias prolongaciones de las cuales solamente una de ellas es el axón, siendo el resto den-

dradas. Por lo general, las dendritas reciben señales de entrada procedentes de otras neuronas. Tras la combinación e integración de esta información, la neurona emite una señal de salida que se transporta a través del axón hasta los terminales axónicos que distribuyen la información a un nuevo conjunto de neuronas mediante una relación funcional de

contacto denominada sinapsis. Existe una gran divergencia de salidas y una gran convergencia de entradas en cada neurona, ya que el número total de terminales axónicos que establecen contactos sinápticos con una neurona es relativamente grande, mientras que el número de conexiones entre el axón de una neurona dada con otra es más bien peque-



Javier DeFelipe Oroquieta.

Javier DeFelipe Oroquieta

Profesor de investigación en el Instituto Cajal (CSIC), especializado en el estudio microanatómico del cerebro. En 1991, se incorpora al Instituto Cajal para formar un equipo de investigación que analice la microorganización de la corteza cerebral normal y las alteraciones de los circuitos corticales en pacientes con epilepsia. En 1997, participa en el proyecto Neurolab de la NASA para estudiar el efecto de los vuelos espaciales sobre el desarrollo del cerebro. A partir de 2006 se centra en el estudio de la enfermedad de Alzheimer. En 2009, inicia una nueva etapa con la participación en el proyecto *Blue Brain*, cuyo origen se remonta al año 2005, cuando *L'École Polytechnique Fédérale de Lausanne* (Suiza) y la compañía IBM anunciaron conjuntamente el proyecto de crear un modelo funcional del cerebro utilizando el superordenador *Blue Gene*, de IBM.

Javier DeFelipe es editor y miembro del comité editorial de varias revistas de neurociencias y ha sido organizador de diversos congresos y reuniones científicas nacionales e internacionales. Entre los premios y distinciones recibidas, destacan el Krieg Cortical Kudos Award (1999), que le otorgó el Club Cajal (EEUU) por sus contribuciones al estudio de la estructura de la corteza cerebral, así como la Cátedra Santiago Ramón y Cajal de la Academia de Ciencias de México (2005).

ño. Como el número de neuronas es extraordinariamente elevado —y mayor aún el número de sinapsis— y dado que hay una gran variedad de tipos neuronales y de sinapsis, el cerebro se podría definir como un inmenso mundo microscópico, increíblemente complejo, de procesamiento de información y de emisión de señales, que no solo sirve para gobernar nuestro organismo, sino también para controlar nuestra conducta y poder comunicarnos con otros seres vivos.

Uno de los objetivos de la neurociencia es comprender los mecanismos biológicos responsables de la actividad mental humana. Los frentes de estudio son muy variados y

Se pretende crear un vademécum digital del cerebro que permita analizar la enfermedad de forma global a partir de esta información multidisciplinar

pertenecen a diversos niveles: por un lado se centran en las moléculas, los genes, las neuronas y las sinapsis, y por otro, en los microcircuitos (circuitos de cada región cerebral), los mesocircuitos (conexiones entre las diversas regiones del cerebro) y los macrocircuitos (relación de todas las partes del cerebro como una unidad combinada). Los avances en la neurociencia están permitiendo crear el armazón intelectual necesario para explorar las funciones mentales y dar respuestas a preguntas fundamentales de extraordinaria complejidad, como por ejemplo, cómo se regula nuestra vida emocional y cuál es la causa de que nuestra forma de pensar o nuestro estado emocional se altere por enfer-

medades tan comunes como la esquizofrenia o la depresión.

Neocorteza y concepto de organización columnar

La neocorteza es la región más extensa de la corteza cerebral y la que más se ha expandido a lo largo de la evolución (la corteza cerebral representa aproximadamente el 85% del cerebro humano); también se considera la estructura más «humana» del sistema nervioso. Es decir, es la estructura del cerebro cuya actividad está directamente relacionada con la aparición de las capacidades que distinguen a los seres humanos de otros mamíferos. Por estos motivos, otra de las metas de la neurociencia es establecer cuál es el substrato neuronal que hace al hombre ser humano. ¿Por qué es tan difícil determinar esto? El principal obstáculo es la extrema complejidad de los circuitos neuronales.

Es evidente que la corteza cerebral no es una estructura homogénea en toda su extensión, pero existen dos puntos de vista antagónicos. Un grupo de investigadores sostiene que las diferencias funcionales de las distintas áreas corticales se podrían explicar simplemente por el sistema de conexiones aferentes y eferentes que es específico de cada área, mientras que las diferen-

cias histológicas serían esencialmente fortuitas. Otro grupo de investigadores plantea que las diferencias morfológicas entre las áreas corticales serían tan fundamentales como lo son las diferencias en las conexiones.

La hipótesis que goza de más partidarios en la actualidad es aquella que afirma que el procesamiento de información cortical se realiza a través de conjuntos de neuronas organizadas en múltiples microcircuitos que se repiten, las *columnas corticales* (Figura 1). Dicho de otro modo, la repetición ordenada de la columna cortical como elemento unitario representa actualmente la principal hipótesis sobre la organización funcional de la corteza cerebral.

La investigación sobre la organización columnar se puede abordar por tanto planteando dos cuestiones principales:

1. ¿Cómo se organizan estructuralmente y funcionalmente los elementos que componen los circuitos de la columna cortical?
2. ¿Cómo se modifica el cerebro durante el envejecimiento y cómo y por qué los circuitos corticales en ciertos individuos se transforman de manera que inducen al deterioro cognitivo y a la aparición de enfermedades mentales?

Encontrar la respuesta a estas cuestiones es, en sí mismo, un objetivo ambicioso que será alcanzable gracias a la colabo-

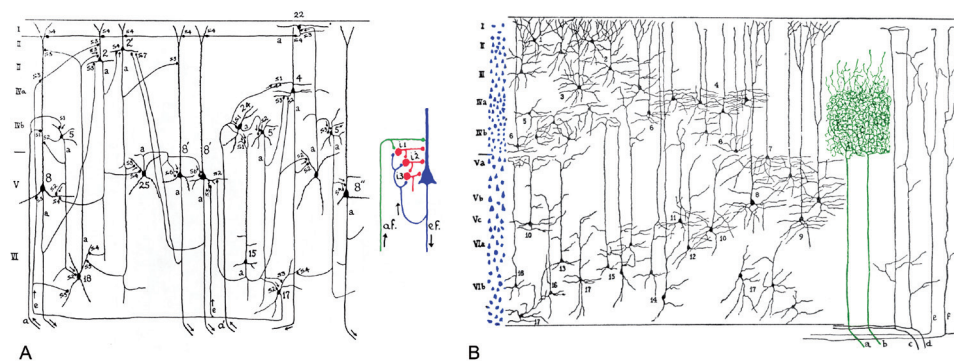
La estructura científica básica del proyecto consiste en dos grandes bloques científicos

ración de numerosos científicos de la materia, pero requiere además el apoyo de otras disciplinas. El apoyo interdisciplinar se centra en la carencia, en la actualidad, de muchas de las herramientas necesarias (informáticas, computacionales, imagen, microscopía óptica y electrónica, etcétera) para hacer avanzar la neurociencia hasta el punto de poder responder a las cuestiones planteadas. Eso hace que, en paralelo con el desarrollo más puramente científico, sea necesario diseñar y construir un arsenal de herramientas y técnicas novedosas que permitan superar ciertas limitaciones técnicas impuestas por las herramientas actuales. Como veremos a continuación, puesto que la organización columnar de la corteza cerebral se adapta muy bien a la modelización sistemática, surgió el proyecto Blue Brain cuyo primer paso es recrear la columna a través del comportamiento biológico preciso de cada una de las células que lo componen.

Proyecto Cajal Blue Brain

Los orígenes del proyecto se remontan al año 2005, cuando L'École Polytechnique Fédérale de Lausanne (Suiza) y la compañía IBM anunciaron conjuntamente el ambicioso proyecto de crear un modelo funcional del cerebro utilizando el superordenador Blue Gene, de IBM. Es importan-

/// Figura 1. Dibujos realizados por Lorente de Nó (1938) para ilustrar los circuitos sinápticos corticales (A) y para introducir el concepto de la unidad cortical elemental de operación (B) //////////////



te destacar que este proyecto tiene por objetivo la ingeniería inversa del cerebro, para explorar su funcionamiento y servir de herramienta para futuras investigaciones en neurociencia y biomedicina. El proyecto no pretende fabricar un cerebro artificial, sino una representación del sistema biológico cerebral, que nada tiene que ver con la creación de inteligencia consciente. A finales de 2006, el proyecto Blue Brain había creado un modelo de la unidad funcional básica del cerebro, la columna cortical. Sin embargo, las metas propuestas por el proyecto, que se marca un plazo de 10 años, imponían su conversión en una iniciativa internacional. En este contexto surge en enero de 2009 el proyecto Cajal Blue Brain, donde se materializa la participación española en el proyecto, liderada por la Universidad Politécnica de Madrid y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas. En términos generales, el proyecto Blue Brain se fundamenta en la idea que sostienen algunos científicos de que para comprender el funcionamiento del cerebro es necesario obtener primero un mapa detallado de las conexiones sinápticas. Esta reconstrucción a gran escala de los circuitos neuronales, «conectoma y sinaptoma», pronto será posible gracias a los recientes

avances tecnológicos para la adquisición y procesamiento de datos experimentales. Aunque la comunidad científica está dividida en lo relativo a la viabilidad y validez de la hipótesis de partida, es importante hacer notar que ya surgieron objeciones similares cuando se propuso por primera vez el proyecto Genoma Humano, que ahora es considerado sin reservas como un logro científico de gran magnitud.

Uno de los puntos fuertes del proyecto Cajal Blue Brain es su naturaleza interdisciplinar, de tal forma que el esfuerzo conjunto de todos los laboratorios y grupos de investigación que participan está canalizado hacia la consecución de un objetivo concreto, mediante la utilización estricta de criterios metodológicos comunes. Así, los datos generados en un laboratorio pueden ser utilizados de forma efectiva por el resto de los grupos de investigación. La estructura científica básica del proyecto consiste en dos grandes bloques científicos: bloque de Neurociencia y bloque de Neuroinformática. El bloque de neurociencia está compuesto por un módulo: *Módulo de Neurociencia*. El bloque de neuroinformática está compuesto por cuatro módulos: *Herramientas Informáticas*, *Procesamiento de Imagen*, *Visualización y Minería de datos*.

El proyecto Blue Brain parte de que para comprender el funcionamiento del cerebro es necesario obtener primero un mapa detallado de las conexiones sinápticas

Los objetivos a largo plazo del proyecto Cajal Blue Brain se resumen en los siguientes objetivos prioritarios:

- Descifrar el sinaptoma o mapa detallado de las conexiones sinápticas de la columna cortical, con la consiguiente reconstrucción de todos los componentes que la conforman.
- Dar un impulso decidido a la investigación sobre la columna cortical, profundizando en las hipótesis actuales sobre su funcionamiento normal y sus disfunciones (especialmente la enfermedad de Alzheimer).
- Idear nuevos métodos de procesamiento y análisis de los datos experimentales obtenidos en los estudios antes mencionados.
- Desarrollar tecnología informática para el estudio de funciones neuronales por medio de herramientas gráficas y métodos de visualización.

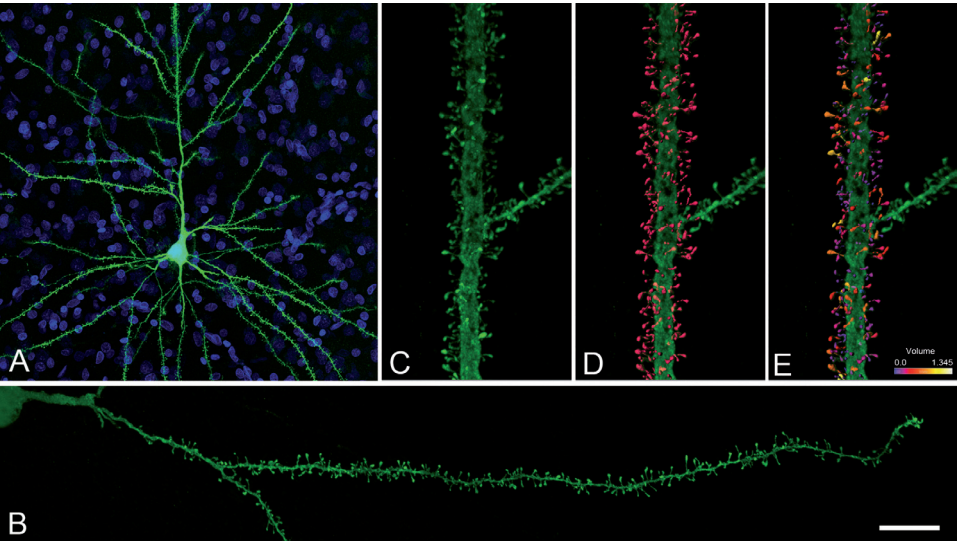
Para el desarrollo del proyecto se cuenta con diversas herramientas y nuevos métodos computacionales que suponen un importante aporte tecnológico. Entre estas herramientas y métodos destacan el desarrollo de técnicas de inyección intracelular e integra-

ción y explotación de datos microanatómicos, la tecnología FIB/SEM y la utilización del superordenador Magerit.

Inyecciones intracelulares: integración y explotación de datos microanatómicos

En los últimos años hemos desarrollado un método de análisis microanatómico muy potente que consiste en la inyección intracelular electrofórica de neuronas en tejido fijado con paraformaldehído y, por tanto, se puede utilizar no solamente en tejido cortical procedente de animales de experimentación, sino también en tejido obtenido de autopsias (menos de 3 horas post mórtem) y biopsias. Esta técnica tiene la ventaja de que no es necesario mantener vivo el tejido para realizar el experimento. Mediante una micropipeta se penetra en el interior del cuerpo de la neurona para inyectar una sustancia fluorescente (*Lucifer Yellow*) que difunde a lo largo de sus prolongaciones dendríticas, lo que permite la visualización de su arborización dendrítica completa (Figura 2). La arborización dendrítica se reconstruye y se estudia morfométricamente gracias a un sistema de análisis de imagen acoplado al microscopio (Neurolucida, Microbrightfield). Además, se puede calcular la densidad y el número total de espinas

/// Figura 2. Análisis de la microanatomía de la células piramidales inyectadas intracelularmente con Lucifer Yellow //////////////////////////////////////



Imágenes tomadas con el microscopio confocal para analizar la microanatomía de la células piramidales inyectadas intracelularmente con Lucifer Yellow (un marcador fluorescente). El Lucifer Yellow difunde por el interior de la neurona mediante el paso de una corriente negativa continua, permitiendo visualizar la morfología completa de la célula, incluyendo las espinas dendríticas. A: Imagen de una célula piramidal en la capa III de las corteza temporal humana. A, B: Detalles de una dendrita basal (B) y de la dendrita apical (C). D: Reconstrucción tridimensional de la morfología completa de las espinas dendríticas mostradas en C. E: Estimación de los volúmenes de las espinas dendríticas mostradas en D. Los códigos de color indican distintos volúmenes (azul-blanco: 0.0-1.345 μm^3). Barra de calibración: 40 μm en A; 13 μm en B; 7 μm en C-E.

Fuente: Benavides-Piccione et al., 2012 Cereb Cortex. 2012 Jun 17. [Epub ahead of print].

dendríticas que presentan las células piramidales y el tamaño y longitud del cuello de las espinas dendríticas (IMARIS, Bitplane) (Figura 2). Este tipo de análisis es crítico para conocer el diseño estructural de las neuronas corticales y para la simulación funcional de la columna cortical puesto que existe una clara relación entre

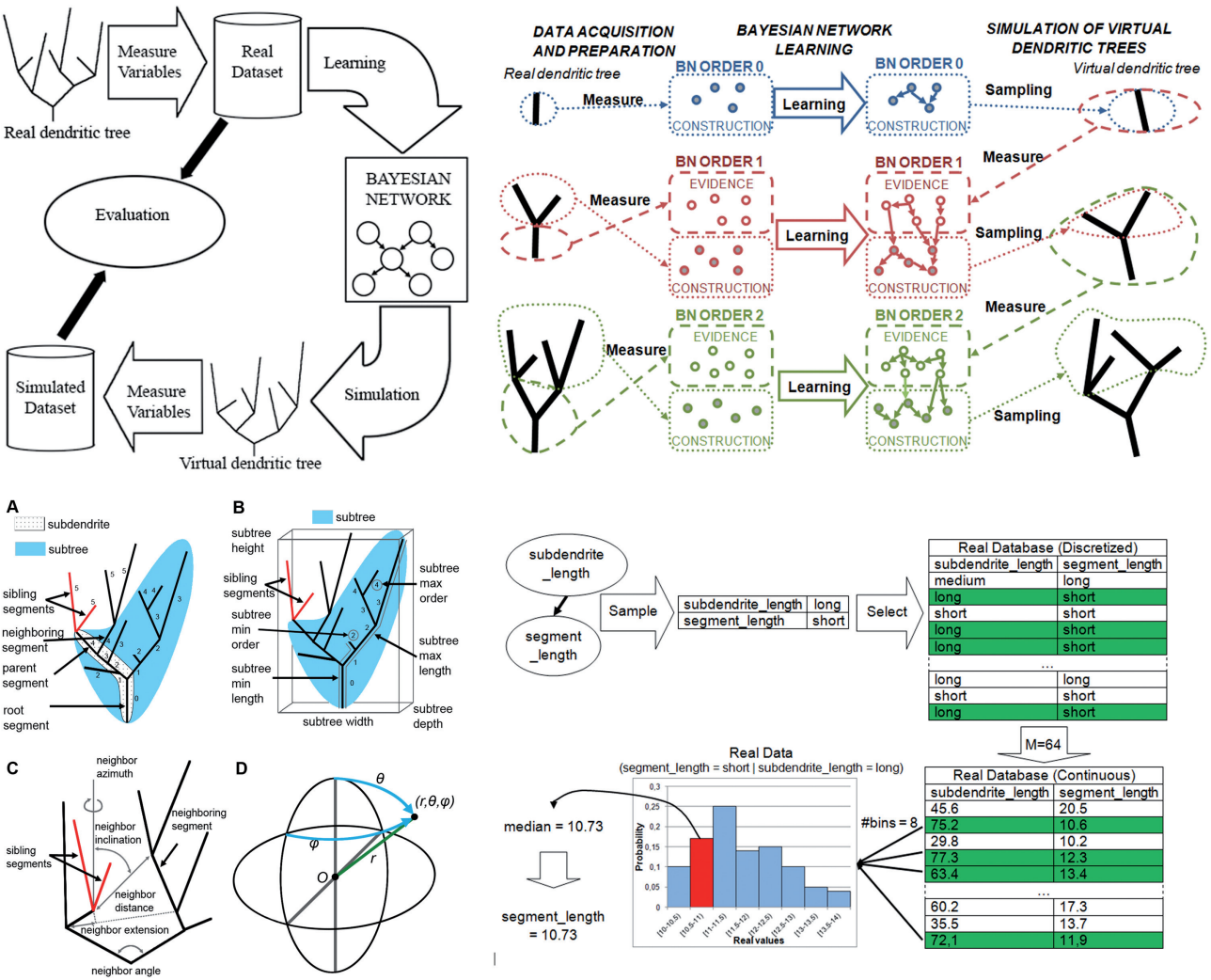
la morfología del árbol dendrítico y de las espinas con las propiedades funcionales de las neuronas. Las neuronas marcadas intracelularmente también se pueden analizar para conocer sus posibles conexiones con otras neuronas o con sistemas aferentes mediante doble tinción inmunocitoquímica, utilizando anti-

cuerpos contra Lucifer Yellow y para diversos neurotransmisores.

Otro ejemplo del carácter interdisciplinar del proyecto Cajal Blue Brain es la colaboración directa entre el Laboratorio Cajal de Circuitos Corticales (UPM-CSIC) y el Grupo de Computación In-

teligente (CIG) de la UPM para el desarrollo de una nueva plataforma de integración y explotación de datos microanatómicos. Así, se han aplicado herramientas estadístico-computacionales desarrolladas por el CIG, basadas en modelos probabilísticos gráficos, llamados redes bayesianas, para caracterizar matemáticamente la microanatomía de las células piramidales. Estos modelos ya han sido aplicados satisfactoriamente en nuestros laborato-

/// Figura 3. Modelo de red bayesiana para generar dendritas virtuales //////////////////////////////////////



Fuente: Lopez-Cruz et al., 2011, *Neuroinformatics* 9:347-369).



Foto 1. Sistema FIB-SEM de Zeiss (Microscopio Cross Beam NEON 40 EsB). / Foto cedida por el autor.

rios de la UPM para generar dendritas virtuales de neuronas piramidales normales (Figura 3).

Tecnología FIB/SEM

La tecnología FIB/SEM (microscopio electrónico de doble haz, Foto 1) permite estudiar a nivel ultraestructural grandes volúmenes de tejido de forma semiautomática, lo que propiciará sin duda importantes avances en este campo. En las pilas de imágenes seriadas obtenidas con la tecnología FIB/SEM se pueden estudiar y cuantificar diferentes aspectos, entre ellos el número exacto y tipos de sinapsis, que son fundamentales para conocer la organización sináptica del cerebro. Dentro del proyecto Cajal Blue Brain, hemos desarrollado un software actualmente registrado en

la UPM (herramienta ESPI-NA, UPM, 2011) que permite acelerar de forma considerable el proceso de reconstrucción tridimensional de los contactos sinápticos y la visualización tridimensional de las series de imágenes obtenidas por FIB/SEM.

La aplicación de estas técnicas de análisis ultraestructural para el estudio combinado de la corteza cerebral humana procedente de autopsias y del tejido cortical experimental de distintas especies de mamíferos permitirá, en los próximos años, un avance significativo en el conocimiento de los principios básicos de organización de los circuitos de la corteza cerebral normal, que servirán como base para el entendimiento de su funcionamiento y sus alteraciones en situaciones patológicas, como la en-

fermedad de Alzheimer, por ejemplo.

Superordenador Magerit

Otro gran componente del proyecto es la capacidad de análisis de grandes volúmenes de datos y la simulación de las columnas corticales reconstruidas, empleando el supercomputador Magerit (Foto 2). Simular una única neurona requiere toda la potencia de un ordenador portátil. Simular simultáneamente millones de neuronas de forma realista es un desafío que no puede lograrse aún con la potencia de los mejores supercomputadores actuales. El Magerit tiene una potencia pico de 103,4 TFlops que permite realizar simulaciones complejas de circuitos neuronales que conforman las columnas corticales. Es decir, el proyecto utiliza técnicas de simulación multinivel para reducir la complejidad en el que solo grupos de neuronas activas se simularán en detalle.

Cajal Blue Brain y la enfermedad de Alzheimer

Existen numerosos trabajos que abordan de forma independiente aspectos clínicos, funcionales o patológicos asociados a la enfermedad de Alzheimer, pero hasta el momento dichos aspectos no se han analizado conjuntamente con las alteraciones de los circuitos cortica-

Otro gran componente del proyecto es la capacidad de análisis de grandes volúmenes de datos



Foto 2. Sistema Magerit con 2.864 CPUs y 6,9 TB de RAM. Recursos de supercomputación disponibles para el proyecto, ofrecidos por CeSViMa (Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid) en la UPM. / Foto cedida por el autor.

les. Por ello se desconoce cómo y por qué ciertos circuitos normales se alteran e inducen el deterioro cognitivo. En general, los estudios realizados abordan la enfermedad de forma exhaustiva, pero usando perspectivas parciales del problema: evaluando neuropsicológicamente los efectos del deterioro cognitivo, o por medio de análisis histoquímicos e inmunocitoquímicos de muestras de tejido cerebral, determinación de marcadores bioquímicos, etc. Por estos motivos, hemos propuesto un ambicioso proyecto denominado Alzheimer 3π , utilizando como eje central la estructura y recursos técnicos y

humanos del proyecto Cajal Blue Brain, junto con la participación del Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía y la Asociación AFALcontigo (Asociación Nacional de Alzheimer) y diversas instituciones que incluyen el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM), el Centro de Tecnología Biomédica de la Universidad Politécnica de Madrid, la Universidad Rey Juan Carlos y la Universidad Complutense de Madrid.

Su principal objetivo es la creación de mapas microscópicos del cerebro completo de pacientes con enfermedad de Alzheimer que se integrarán con información detallada so-

El proyecto Alzheimer 3π pretende crear un vademécum digital del cerebro que permita analizar la enfermedad

bre los aspectos clínicos, genéticos, moleculares, funcionales y patológicos asociados a esta enfermedad. En definitiva, se pretende crear un vademécum digital del cerebro que permita analizar la enfermedad de forma global a partir de esta información multidisciplinar; para ello, resulta necesario resolver nuevos retos tecnológicos y gestionar una serie de recursos singulares. Pretendemos que la estructura organizativa del proyecto sirva como modelo de investigación internacional y que nuestra iniciativa sea adoptada en otros países a fin de incrementar la potencia investigadora a escala mundial para luchar contra esta enfermedad. ■

Investigación hoy



Análisis del cerebro

Innovación tecnológica y estrategia interdisciplinar

Javier de Felipe, Instituto Cajal y Laboratorio Cajal de Circuitos Corticales.

La información procedente del mundo que nos rodea es conducida hacia el cerebro a través de un complicado sistema sensorial consistente en receptores de diversas clases que actúan como transductores; estos transforman los estímulos físicos y químicos del ambiente en impulsos nerviosos que el cerebro puede interpretar y darles un significado. Existe una gran variedad de cerebros en el reino animal, pero como además el sistema sensorial es muy distinto entre las diferentes especies, la interpretación, necesariamente, no puede ser la misma; es decir, la interpretación del mundo externo es característica de cada especie.

Asimismo, la inteligencia, creatividad, comunicación y relación entre los seres vivos ha alcanzado su máxima capacidad y refinamiento en el ser humano, y esto se debe, principalmente, al notable desarrollo y evolución del cerebro. Aunque el cerebro funciona de forma modular -en el sentido

Javier de Felipe (Madrid, 1953), es profesor de investigación en el Instituto Cajal (CSIC), especializado en el estudio micro-anatómico del cerebro; doctor en Biología (Universidad Complutense). Dirige el Proyecto Cajal Blue Brain desde 2009 en el Centro de Tecnología Biomédica de la Universidad Politécnica de Madrid; y es co-director de la *División Molecular and Cellular Neuroscience* del *Human Brain Project*. Ha sido nombrado *Honorary Member* de la American Association of Anatomists.



de que está organizado en bloques o sistemas anatómicos y funcionales (e.g., sistema visual, auditivo, etc.), estos módulos interactúan entre sí para integrar la información que se procesa por separado. No obstante, el estudio de la corteza cerebral es el tema preferido de muchos científicos teóricos y experimentalistas por su implicación directa en diversos aspectos del comportamiento de los mamíferos y porque es la estructura más 'humana' del sistema nervioso del ser humano. Es decir, la actividad de la corteza cerebral está relacionada con las capacidades que diferencian al ser humano de otros mamíferos, como por ejemplo, el lenguaje, la imaginación y la capacidad de abstracción, permitiéndonos realizar tareas tan extraordinarias y sumamente complicadas y humanas como escribir una poesía o inventar el avión. Sin embargo, el principal obstáculo para estudiar el cerebro es la extrema complejidad de los circuitos neuronales.

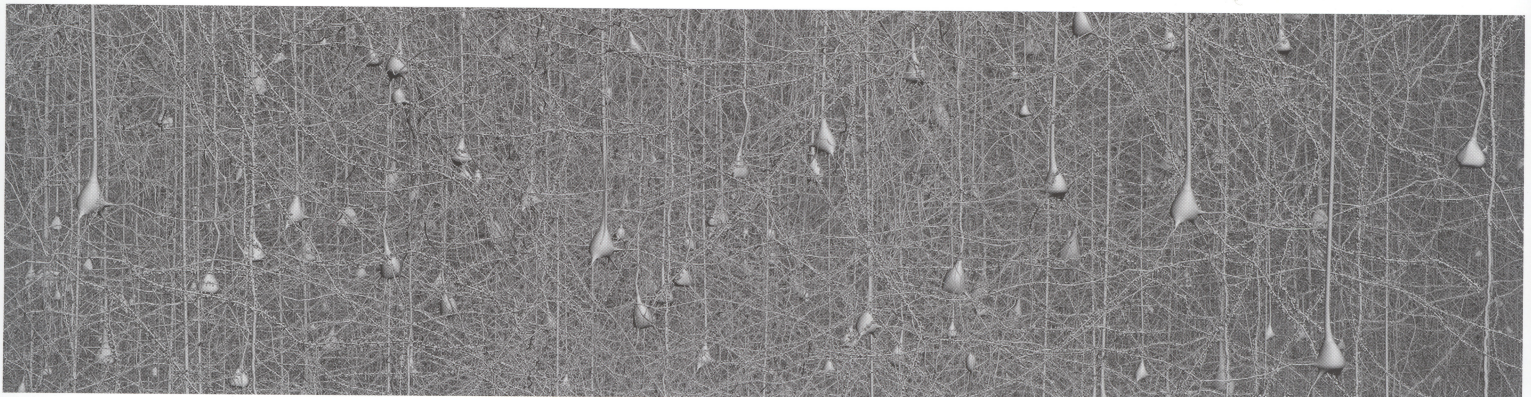
A modo de ejemplo en relación con esta complejidad, se ha calculado que 1 mm³ de corteza cerebral humana contiene en torno a 27.000 neuronas y 1.000 millones de conexiones sinápticas (Alonso-Nanclares et al., 2008). En general, la corteza cerebral contiene un conjunto similar de elementos al de cualquier otra región del sistema nervioso central. Del mismo modo, las propiedades fisiológicas, los neurotransmisores, receptores y otras moléculas que normalmente se encuentran en las neuronas corticales, no son características exclusivas de la corteza, sino que se encuentran también en diversas regiones del cerebro humano y en el de otras especies. De este modo, dos de las metas principales de la neurociencia son, por un lado, establecer cuál es el substrato neural que hace al hombre ser humano, y por otro, conocer el diseño estructural de los circuitos neuronales y cómo estos contribuyen a la organización funcional del cerebro. La neurociencia ha avanzado de un modo extraordinario en las últimas décadas, permitiendo el estudio del cerebro desde múltiples ángulos -genético, molecular, morfológico y fisiológico-, pero el salto de una disciplina a otra es gigantesco y está poco explorado. Por estos motivos han surgido recientemente ambiciosos proyectos a nivel mundial con objeto de aplicar nuevas tecnologías y aunar esfuerzos para abordar el estudio del cerebro de forma interdisciplinar. A continuación se debate el tema de las máquinas 'pensantes' y los proyectos *Blue Brain*, *Cajal Blue Brain* y *Human Brain Project*, como ejemplos de las grandes iniciativas internacionales para investigar el cerebro.

MÁQUINAS 'PENSANTES'

A lo largo de los años hemos inventado máquinas cuyas capacidades parecían estar limitadas porque pensábamos que algunas facultades eran exclusivas del ser humano, como por ejemplo, jugar al ajedrez al nivel de un gran maestro. Esto tiene relación con uno de los temas recurrentes desde los tiempos de René Descartes (1596-1650), el de las máquinas pensantes. ¿Podría formular una máquina el célebre principio de Descartes *cogito ergo sum* (pienso luego existo)? Alan Turing (1912-1954), considerado uno de los padres de la ciencia de la computación y precursor de la informática moderna, comienza su clásico artículo *Computing Machinery and Intelligence* (Turing, 1950) con el siguiente planteamiento: "Propongo considerar la siguiente cuestión: ¿pueden pensar las máquinas?". Al final de su ensayo afirma: "Es de suponer que con el tiempo las máquinas podrán competir con los seres humanos en todos los campos puramente intelectuales. ¿Pero por dónde empezar? Incluso esto es una decisión difícil. Muchas personas creen que lo mejor sería comenzar con una actividad muy abstracta, como el juego de ajedrez." Cuarenta y seis

años después, la sugerencia planteada por Turing se hizo realidad, y el superordenador *Deep Blue* de IBM y el campeón del mundo de ajedrez Gary Kasparov disputaron dos torneos de ajedrez de 6 partidas cada uno. El primer torneo se jugó en 1996 y Kasparov ganó 3 partidas, empató 2 y perdió una. Al año siguiente, después de que los programadores introdujesen mejoras en el superordenador, se celebró el segundo torneo y *Deep Blue* ganó 2 partidas, empató 3 y perdió una. Esta victoria de la máquina sobre el ser humano supuso un antes y un después que levantó un gran revuelo en todos los ámbitos académicos: ¿Es *Deep Blue* una máquina pensante? ¿Significa esta victoria el comienzo de la superioridad de las máquinas y la pérdida del control sobre las máquinas que construimos? ¿Por qué la idea de la inteligencia artificial provoca una reacción emocional negativa en muchos filósofos y neurocientíficos? ¿Dónde está la frontera que delimita el terreno humano y el de la máquina?

La neurociencia computacional está adquiriendo cada vez mayor preponderancia. Parece evidente que para crear un cerebro artificial no es suficiente con replicar cada una de sus partes o sistemas modulares con sus conexiones y organización, sino que es necesario conocer cómo funcionan cada una de estas partes (tareas computacionales) por separado para aprender cómo se generan comportamientos complejos y cómo estos sistemas se integran en una unidad, que es el cerebro. De este modo, se han creado modelos para estudiar cómo se implementan las tareas computacionales a nivel de redes neuronales y cómo estas redes pueden generar comportamientos complejos. Recientemente se ha creado un modelo altamente sofisticado denominado *Spaun* (acrónimo de *Semantic Pointer Architecture Unified Network*) que demuestra que diversas tareas, tanto cognitivas como no cognitivas, se pueden integrar en un solo modelo a gran escala (Eliasmith et al., 2012). *Spaun* está diseñado para responder a secuencias de imágenes visuales (tiene un 'ojo' para la entrada de datos) y se comunica con el experimentador a través del movimiento de un modelo físico de 'brazo' que escribe sus respuestas (salida). El modelo incluye muchos aspectos de la neuroanatomía, neurofisiología y conducta psicológica, y está basado en la simulación de unos 2,5 millones de neuronas que se organizan en subsistemas que se asemejan a diferentes regiones del cerebro. Estos subsistemas están conectados mediante un cableado que proporciona la funcionalidad e integración de dichos subsistemas, y se basa en la simulación de las conexiones anatómicas generales de las regiones del cerebro -incluyendo diversas áreas corticales (como la corteza visual, corteza motora primaria y corteza prefrontal) y centros subcorticales, así como diversas regiones de los ganglios basales y el tálamo-. Además, *Spaun* no solamente integra





percepción, cognición y acción a través de varias tareas diferentes, sino que también puede cambiar de tarea y responder sin necesidad de que el experimentador modifique manualmente los parámetros.

Un aspecto interesante es que la arquitectura anatómica y funcional que utiliza *Spaun* y otros modelos similares está basada en el cableado general entre regiones del cerebro tratadas a modo de 'cajas negras' (por ejemplo, el tálamo [caja A] conecta con la corteza visual [caja B]; o un área cortical X está más conectada con un área Z que el área Y). Es decir, únicamente considerando la relación entre las entradas y las salidas de dichas regiones, prescindiendo total o casi totalmente de su estructura interna. Este tipo de arquitectura se puede denominar *black brain architecture* (arquitectura cerebral negra), y lo interesante es que, como se ha demostrado, es un modelo excelente para simular ciertas funciones del cerebro que hasta ahora era difícil de creer que pudieran ser realizadas con un ordenador. Esto nos lleva a la cuestión de hasta qué punto es necesario conocer el más mínimo detalle de la estructura del cerebro para descifrar su funcionamiento. Quizás la contestación más satisfactoria es que depende de la complejidad de la tarea y de la respuesta. Así, la acción de caminar no requiere una corteza cerebral motora, ya que la mayoría de los seres que caminan no tienen corteza cerebral, como por ejemplo las hormigas, pero caminar jugando al fútbol sí requiere un cerebro humano. En otras palabras, podemos simular y entender cómo nos movemos con tanta exactitud como para construir un robot que nos imite, pero realizar las múltiples tareas complejas típicas del ser humano requiere otro nivel o niveles de conocimiento. En mi opinión, *Deep Blue*, *Spaun* y otros modelos son útiles para estudiar ciertos aspectos del

funcionamiento del cerebro, pero hasta que no conozcamos completamente el contenido de estas cajas negras y pasemos de la 'arquitectura cerebral negra' a una 'arquitectura cerebral detallada', en donde además de conocer todos los elementos que componen el cerebro y el mapa de conexiones sinápticas o sinaptoma podamos distinguir la redundancia de los elementos constituyentes, no podremos entender completamente el funcionamiento de cerebro.

Otra característica importante es que el cerebro no puede interactuar con el medio externo de forma determinista, ya que la información disponible es incompleta y variable. Por el contrario, el cerebro tiene que realizar un cálculo probabilístico del estado del mundo y de los posibles resultados de sus respuestas de forma muy rápida, en cuestión de milisegundos, como por ejemplo reconocer un cambio inesperado del entorno, detectar un peligro y decidir una acción. De este modo, el cerebro se podría definir como un instrumento matemático que utiliza algoritmos sumamente eficaces para interactuar con el mundo externo y resolver problemas. Si descifráramos dichos algoritmos o trucos matemáticos y el sustrato biológico, ello tendría una aplicación inmediata en las ciencias computacionales, permitiendo la creación de una nueva generación de ordenadores y de programas informáticos basados en el diseño biológico del cerebro. Puesto que cada vez son menores las limitaciones tecnológicas y los científicos estamos mejor organizados para abordar el análisis del cerebro, ¿por qué no podría ser posible construir una corteza cerebral *in silico* (*siliconcortex*), es decir, una máquina computarizada basada en un modelo realista del diseño anatómico, fisiológico y molecular del circuito cortical? (de Felipe, 2010). Por estos y otros motivos han surgido →

a lo largo de los últimos años diversos proyectos a escala mundial, entre los que se incluyen *Blue Brain*, *Cajal Blue Brain* y *Human Brain Project*.

PROYECTOS BLUE BRAIN, CAJAL BLUE BRAIN Y HUMAN BRAIN PROJECT

Los orígenes del proyecto *Blue Brain* se remontan al año 2005, cuando L'École Polytechnique Fédérale de Lausanne (Suiza) y la compañía IBM anunciaron conjuntamente el ambicioso proyecto de crear un modelo funcional del cerebro utilizando el superordenador *Blue Gene*, de IBM. Es importante destacar que este proyecto, dirigido por Henry Markram, tiene por objetivo la ingeniería inversa del cerebro, a fin de explorar su funcionamiento y servir de herramienta para futuras investigaciones en neurociencia y biomedicina. El proyecto no pretende fabricar un cerebro artificial, sino una representación del sistema biológico cerebral, que nada tiene que ver con la creación de inteligencia consciente. A finales de 2006, el proyecto *Blue Brain* había creado un modelo de la unidad funcional básica del cerebro, la columna cortical (Markram, 2006). Sin embargo, las metas propuestas por el proyecto, que se marca un plazo de 10 años, imponían su conversión en una iniciativa internacional. En este contexto surge en enero de 2009 el proyecto *Cajal Blue Brain*, donde se materializa la participación española en el proyecto, dirigido por el autor de este artículo en el Laboratorio Cajal de Circuitos Corticales (laboratorio conjunto Universidad Politécnica de Madrid/Consejo Superior de Investigaciones Científicas, localizado en el Centro de Tecnología Biomédica de dicha universidad). El proyecto *Cajal Blue Brain* ha permitido disponer de un equipo interdisciplinar de más de 40 investigadores. En términos generales, este proyecto se fundamenta en la idea que sostienen algunos científicos de que para comprender el funcionamiento del cerebro es necesario obtener primero un mapa detallado de las conexiones sinápticas. Esta reconstrucción a gran escala de los circuitos neuronales

pronto será posible gracias a los recientes avances tecnológicos para la adquisición y procesamiento de datos experimentales. Aunque la comunidad científica está dividida en lo relativo a la viabilidad y validez de la hipótesis de partida, es importante hacer notar que ya surgieron objeciones similares cuando se propuso por primera vez el proyecto *Genoma Humano*, que ahora es considerado sin reservas como un logro científico de gran magnitud. Para el desarrollo del proyecto se cuenta con diversas herramientas y nuevos métodos computacionales que suponen un importante aporte tecnológico. Entre estas herramientas y métodos destacan el desarrollo de técnicas de inyección intracelular e integración y explotación de datos microanatómicos, la utilización del superordenador *Magerit* (Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid, Universidad Politécnica de Madrid) y la nueva tecnología FIB/SEM (microscopio electrónico de doble haz), que permite estudiar a nivel ultraestructural grandes volúmenes de tejido de forma semiautomática, una tecnología esencial para descifrar el sinaptoma (Figura 1).

El proyecto *Blue Brain* ha servido de base para proponer el proyecto denominado *Human Brain Project* (HBP; fecha de comienzo, octubre 2013), que es mucho más ambicioso y cuenta con la participación de un número mayor de laboratorios e instituciones de todo el mundo (Markram *et al.*, 2011). El principal objetivo de HBP es obtener simulaciones detalladas, desde el punto de vista biológico, del cerebro humano, así como desarrollar tecnologías de supercomputación, modelización e informáticas para llevar a cabo dicha simulación. Estas simulaciones servirán de base para crear nuevas herramientas para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades del cerebro, desarrollo de nuevas prótesis para personas con discapacidad, tecnologías informáticas de baja energía con una capacidad de 'inteligencia' similar a la del cerebro con el fin de crear, finalmente, una nueva generación de robots inteligentes.

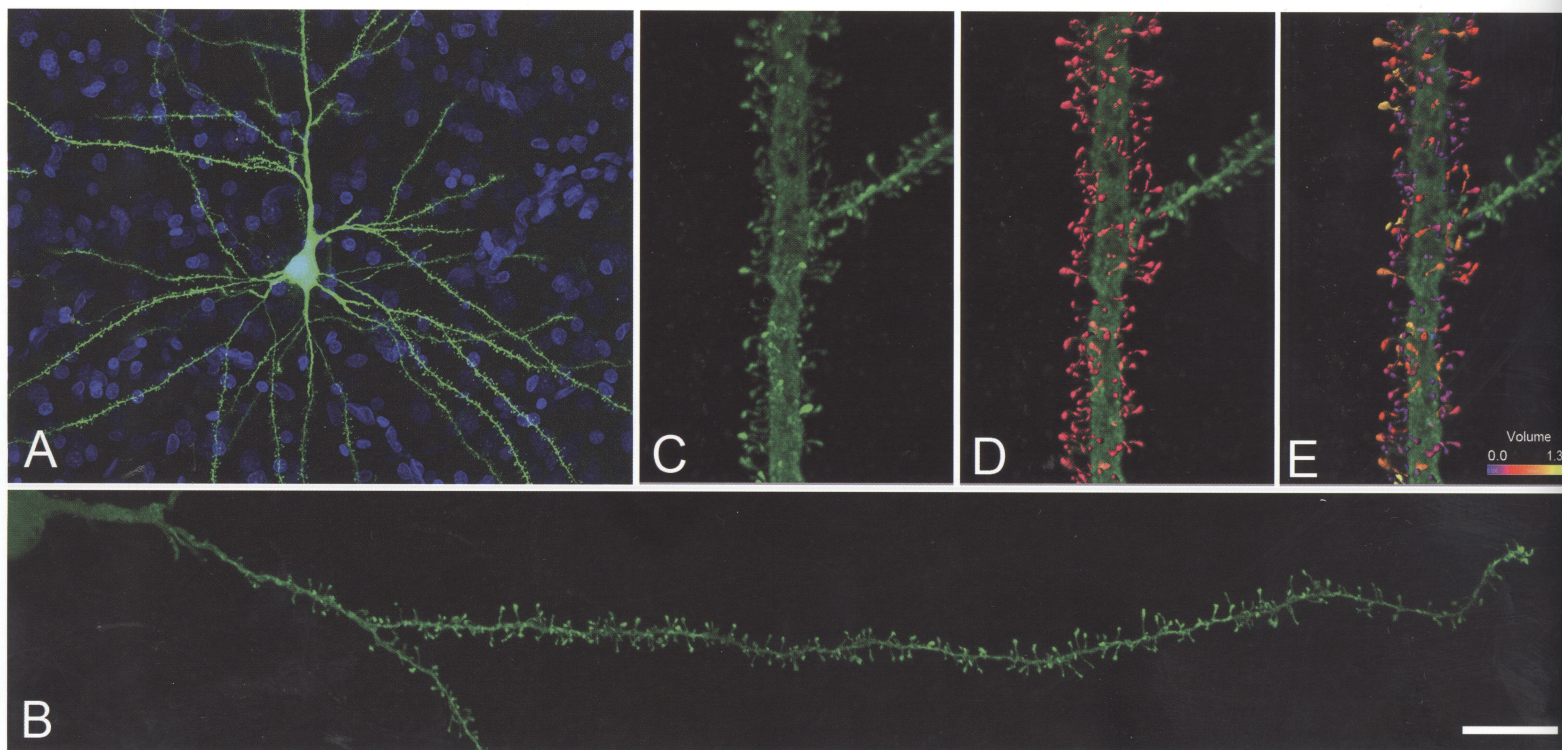


Figura 1

Los beneficios para la sociedad derivados de *HBP* serán enormes. Incluso antes de que el proyecto logre sus objetivos finales, los modelos del cerebro de *HBP* revolucionarán la tecnología de la información, haciendo posible el diseño de ordenadores, robots, sensores y otros dispositivos mucho más eficaces, más inteligentes y de mayor eficiencia energética que los actuales. Aunque el cerebro consume aproximadamente el 20% de la energía de nuestro cuerpo, su eficiencia energética es extraordinaria, ya que gasta más o menos la misma energía que una bombilla de bajo consumo de 20 W (unas 17 kilocalorías/hora), mientras que, por ejemplo, el superordenador *Magerit* cuya capacidad es equivalente a unos 4.000 ordenadores de sobremesa normales, es de 154 KW (unas 132.446 kilocalorías/hora). Los modelos del cerebro nos ayudarán a entender las causas de las enfermedades del cerebro en su diagnóstico temprano, cuando todavía se puede tratar. Será más fácil el desarrollo de nuevas curas para las enfermedades del cerebro, reduciendo nuestra dependencia de los ensayos con animales. Dichos modelos nos ayudarán a comprender cómo envejece el cerebro, cómo ralentizar estos cambios y cómo mejorar nuestras capacidades cognitivas y también para alcanzar el máximo de la potencialidad del cerebro de las generaciones futuras. En resumen, los grandes proyectos que ya están en marcha, como el *Blue Brain* y el liderado por Allen Institute y los que están a punto de comenzar como *HBP* y *Brain Activity Map* (Kandel *et al.*, 2013) son ejemplos de cómo las nuevas tecnologías y las estrategias interdisciplinarias están dando lugar a avances tecnológicos espectaculares y que sin duda se acelerarán de forma notable con el inicio de las nuevas grandes iniciativas. No cabe duda de que gracias a este nuevo impulso de la neurociencia a escala mundial será posible comprender mejor cómo funciona el cerebro normal y cómo se altera ante diversas enfermedades, con el fin de poder modelar nuevas terapias para el tratamiento de dichas dolencias. ■

Bibliografía

- [1] Alonso-Nanclares, L., González-Soriano, J., Rodríguez J. R., de Felipe, J. (2008), Gender Differences in Human Cortical Synaptic Density. *Proc Natl Acad Sci, USA.* 105:14615-14619.
- [2] Benavides-Piccione, R., Fernaud-Espinosa, I., Robles, V., Yuste, R., de Felipe, J. (2013), Age-based Comparison of Human Dendritic Spine Structure Using Complete Three-dimensional Reconstructions. *Cereb Cortex* 23:1798-1810.
- [3] De Felipe, J. (2010), From the Connectome to the Synaptome: An Epic Love History. *Science* 330:1198-1201.
- [4] Eliasmith, C., Stewart, T. C., Choo, X., Bekolay, T., DeWolf, T., Tang, Y., Rasmussen, D. (2012), A Large-scale Model of the Functioning Brain. *Science* 338:1202-1205.
- [5] Kandel, E. R., Markram, H., Matthews, P. M., Yuste, R., Koch, C. (2013), Neuroscience Thinks Big (and Collaboratively). *Nat Rev Neurosci* 14:659-664.
- [6] López-Cruz, P. L., Bielza, C., Larrañaga, P., Benavides-Piccione, R., de Felipe, J. (2011), Models and Simulation of 3D Neuronal Dendritic Trees Using Bayesian Networks. *Neuroinformatics* 9:347-369.
- [7] Markram, H. (2006), The Blue Brain Project. *Nat Rev Neurosci* 7 (2):153-160.
- [8] Markram, H., Meier, K., Lippert, T., Grillner, S., Frackowiak, R., Dehaene, S., Knoll, A., Sompolsky, H., Versteken, K., de Felipe, J., Grant, S., Changeux, J. P., Saria, A. (2011), Introducing the Human Brain Project. *Procedia Computer Science* 7:39-42.
- [9] Morales, J., Alonso-Nanclares, L., Rodríguez, J. R., de Felipe, J., Rodríguez, A. y Merchán-Pérez, A. (2011), ESPINA: A Tool for the Automated Segmentation and Counting of Synapses in Large Stacks of Electron Microscopy Images. *Front Neuroanat.* 5:18.
- [10] Turing, A. M. (1950), Computing Machinery and Intelligence. *Mind* 49:433-460.

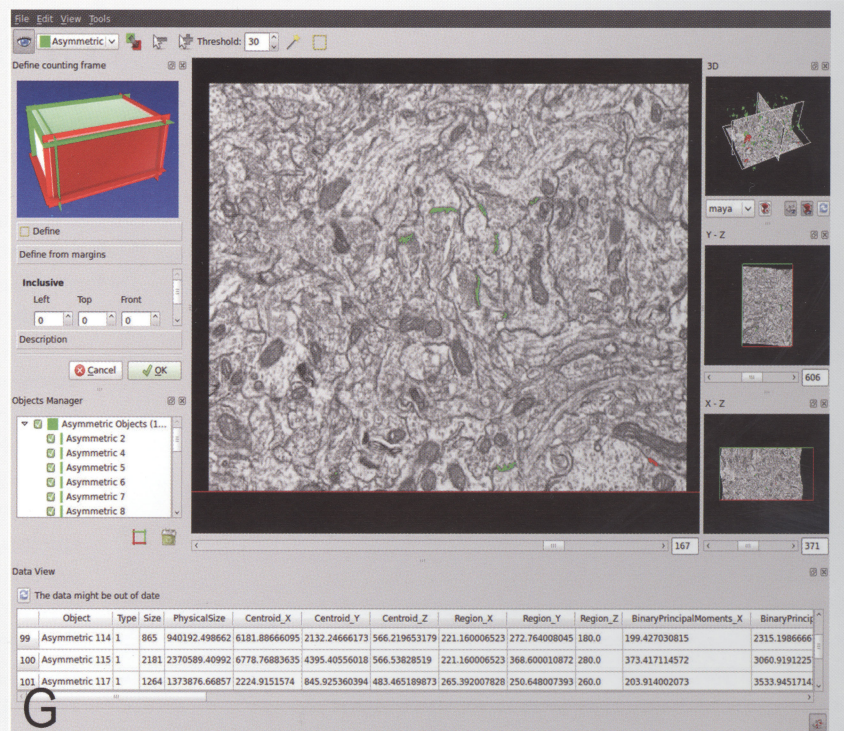
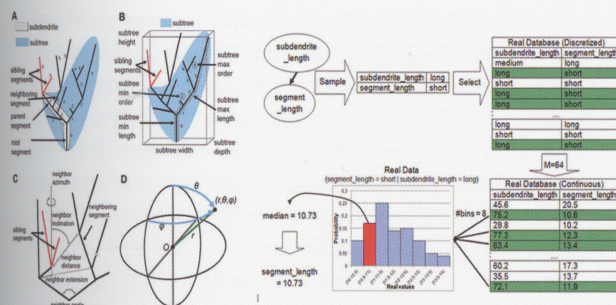
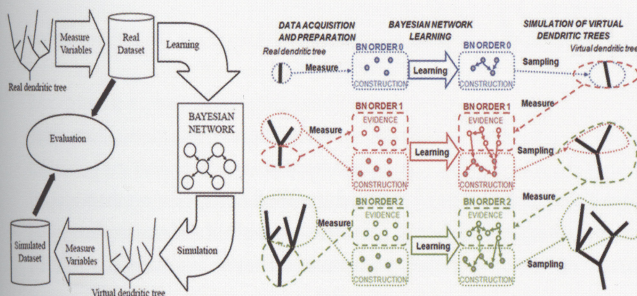
Enlaces

Allen Institute (www.alleninstitute.org)

Blue Brain Project (www.bluebrain.epfl.ch)

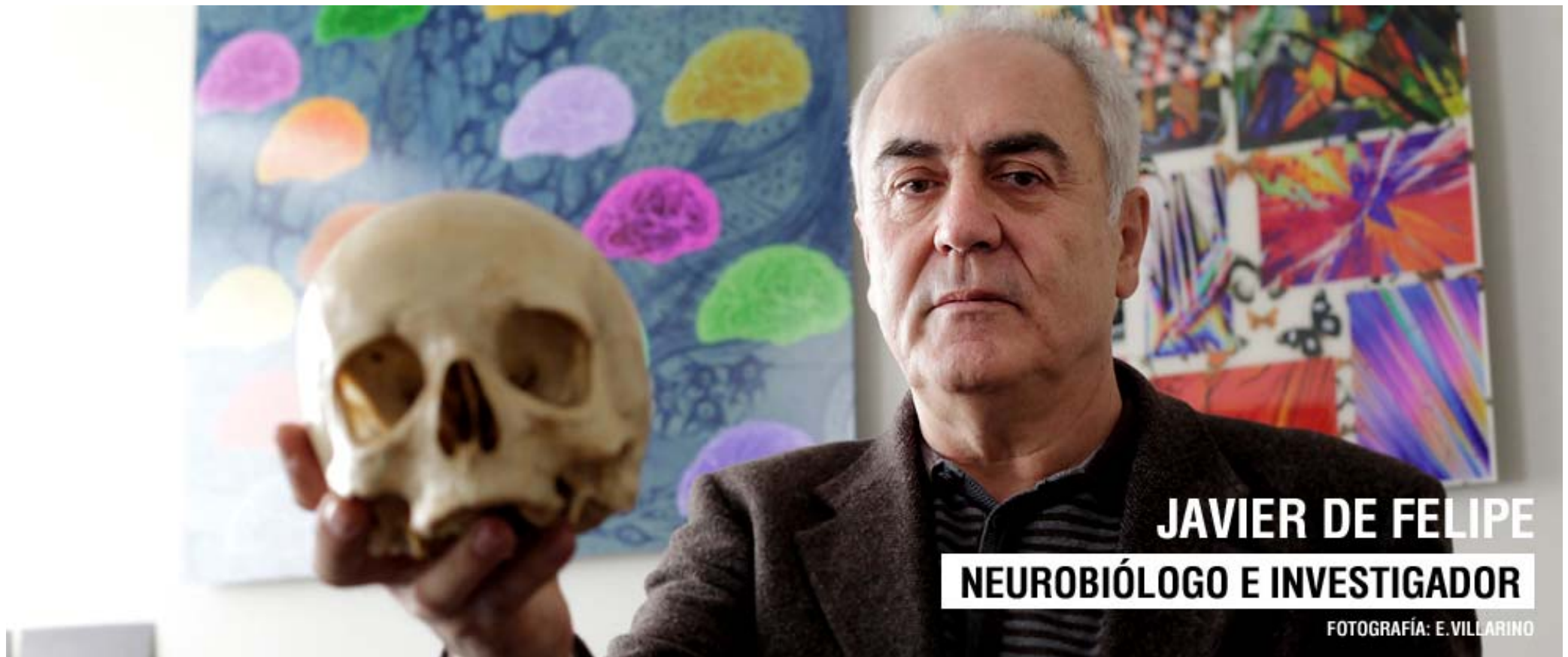
Cajal Blue Brain (www.cajalbbp.cesvima.upm.es)

Human Brain Project (www.humanbrainproject.eu)



JAVIER DE FELIPE CREE QUE "SI SOLO ESTUDIÁSEMOS LAS ENFERMEDADES SERÍAMOS CAPACES DE CURAR MUCHAS MENOS"

"La educación en España tiene más problemas que el dinero"



[Rubén Díaz Caviedes](#)    [02/03/2013](#) (06:00)

ENGANCHADO AL CEREBRO

Los pasillos de su laboratorio en el Instituto Cajal, adscrito al Centro Superior de Investigaciones Científicas, son intrincados como los surcos de un cerebro, pero el neurobiólogo Javier de Felipe (Madrid, 1953) asegura que no es una metáfora. Tampoco lo es su despacho, aunque la abundancia de todo tipo de cachivaches –desde partituras a cráneos pasando por cuadros abstractos y microscopios– recuerde al visitante que todo lo imaginable está relacionado con este órgano. Javier de Felipe, un biólogo adicto a lo neurológico, nos habla allí de su investigación pionera sobre el alzhéimer, de su colaboración con la NASA y de su participación en el proyecto internacional Blue Brain, que pretende crear la primera simulación informática de un cerebro completo.

¿Cómo acaba un estudiante de biológicas estudiando el cerebro?

Es sencillo: probando muchas cosas hasta que una le engancha. A mí me gustaba la investigación y cuando salí de la universidad fui preguntando de laboratorio en laboratorio. Pasé por botánica, genética, bioquímica... Hasta que caí en el Instituto Cajal y empecé a investigar sobre el sistema nervioso, que era algo que no había estudiado nunca y me atrapó desde el primer día.

Es frecuente oír que el cerebro humano es, hasta donde sabemos, la estructura más compleja del universo. ¿No te abruma la responsabilidad de tener que desentrañar sus misterios?

No, no mucho, pero porque cada uno se ocupa de una pequeña fracción de cada misterio (*ríe*). Para mí estudiar el cerebro es apasionante por una razón: somos nuestro cerebro. Si consiguiésemos trasplantarlo a otro cuerpo distinto del propio, nos estaríamos trasplantando a nosotros mismos. La esencia de nuestra humanidad está en él.

Suele decirse que es la corteza cerebral, si no me equivoco, la que nos convierte en humanos.

Sí. Aunque el cerebro funciona como un todo, la corteza está relacionada con aquellas capacidades que nos distinguen de los animales, como la abstracción, el lenguaje, la planificación...

¿Somos animales, solo que más sofisticados, o somos algo distinto de ellos?

Ese es un debate muy viejo. Unos compañeros piensan que el ser humano es quien es dentro del reino animal porque su cerebro es más complejo. Otros, sin embargo, creen que al ser humano lo definen sus singularidades cerebrales, aquellos elementos que son únicos en él. Todas las especies tienen esas singularidades, cada una las suyas, pero las nuestras están más relacionadas con la inteligencia y la cultura. Personalmente me inclino por la segunda opción, aunque es un debate complicado. Seguramente no tendrá respuesta hasta que no conozcamos mejor el propio sistema neuronal.

Al que le pasa como al lecho marino, que lo desconocemos pese a tenerlo tan cerca. Por eso circulan tantas leyendas sobre él...

Como la de que solo funciona un pequeño porcentaje del cerebro, eso que se dice de que solo trabajamos con el 10% de nuestra capacidad.

Exacto. ¿Y de dónde sale ese mito?

No lo sé, pero seguramente tiene que ver con un tipo de información que procesamos inconscientemente y que, de momento, no sabemos para qué es. Y también con la capacidad potencial del cerebro, que es un órgano poderosísimo. En el futuro nos permitirá hacer muchas cosas que aún no hacemos no porque no pueda, sino porque no hemos aprendido a hacerlas.

¿Como por ejemplo?

No sé, insisto en que no se han inventado (*ría*). Pero piensa que nuestro cerebro *sapiens* es el mismo desde hace 200.000 años y, sin embargo, los primeros síntomas de nuestra capacidad de abstracción, unas formas geométricas que están en la Cueva de Blombos, en Sudáfrica, datan de hace solo 100.000 años. No aprendimos a hacer arte hasta hace 41.000 años, cuando alguien pintó los negativos de las manos y los discos rojos de la Cueva del Castillo, en Cantabria. Y ya no digamos el lenguaje o la música, que son muy modernos. Todo eso lo adquirimos gracias a la evolución cultural, pero el cerebro era capaz de hacerlo mucho tiempo antes.

Y eso que los neurobiólogos tienen fama de deterministas...

Somos muy deterministas, pero la cultura es clave en nuestro funcionamiento mental. Hay que pensar en el cerebro como si fuese agua, por ejemplo. Está formada por dos átomos de hidrógeno y uno de oxígeno, pero no es una suma de hidrógeno y oxígeno sin más: es agua, algo diferente de la suma de sus partes. El cerebro es igual.

Ramón y Cajal afirmó que “todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor de su propio cerebro”. ¿Qué quiso decirnos con esto?

Que el cerebro es plástico y puedes moldearlo. Cuando aprendes a tocar la guitarra, por ejemplo, creas nuevas conexiones que, con el tiempo, te permiten tocar el instrumento. El cerebro se esculpe a nuestro antojo, pero le ocurre como a los músculos, que no crecen de la noche a la mañana, sino a través del ejercicio. Es algo positivo y bien documentado, pero también peligroso. El fanatismo también se inculca y también moldea el cerebro y nuestra forma de pensar.

Una de los extremos más fascinantes de su laboratorio es que despliega todo tipo de tecnología, desde el microscopio hasta las simulaciones informáticas... ¿Cómo pueden las simulaciones, como las que se ponen en marcha en el proyecto Blue Brain, ayudarnos a comprender el cerebro?

Las simulaciones informáticas son críticas para la neurología. Es imposible calcular cómo funciona un sistema de neuronas, porque cada una se conecta con las demás a través de una, dos y hasta veinte conexiones, y por supuesto hay que contar con que hay miles de millones de ellas. Pero un ordenador sí puede hacerlo, y de esa forma predecir mediante neuronas virtuales cómo funciona un conjunto de ellas. Es complicado, porque mezcla matemáticas, informática y biología, pero muy prometedor. Una de las posibilidades que plantea es aplicar la tecnología a la propia informática y crear ordenadores neuromórficos que funcionen como un cerebro.

Una pregunta a bocajarro, a ti que sabes de esto. ¿Curaremos algún día el alzhéimer?

Curar no se puede curar, porque es imposible devolver al enfermo al estado en el que estaba antes de sufrir el trastorno. Cuando tienes alzhéimer pierdes una serie de conexiones en el cerebro y tu memoria se borra; no es que la olvides, es que desaparece, y por tanto no puede recuperarse. Pero parar sí podremos pararla y estoy seguro de que lo haremos.

Y sin embargo te he oído decir que es "la enfermedad del futuro".



Sí, porque la sociedad envejece y es una enfermedad asociada a la vejez. Seguirá siendo una enfermedad, pero en su caso particular pararla sería casi un éxito completo, porque el alzhéimer es lento y apenas se nota durante los primeros veinte años en que la sufres. Olvidas cosillas, pero muy poca cosa. Si consiguiésemos detener la enfermedad en esa fase, la vida del enfermo sería prácticamente igual que la de alguien sano.

Para curar las enfermedades de la vejez cada día tenemos más claro que hay que estudiar el cerebro de los niños...

Sí, porque es cuando el cerebro resulta más moldeable, cuando crea circuitos y se ajusta con ellos al entorno en el que vive. Por eso en neurología cada vez le damos más importancia de la educación, que es la que esculpe el cerebro de los niños y los convierte, dependiendo de cómo sea, en personas creativas y adaptables o en personas rígidas que lo van a tener más complicado en la vida.

Hablando de futuro. Tú investigaste los efectos de la vida en el espacio en el cerebro para intentar saber cómo cambiaremos cuando vivamos allá fuera. ¿Alguna conclusión interesante?

Muchas. Entre otros experimentos enviamos ratas jóvenes al espacio, cuando su maduración cerebral estaba en curso, y volvieron cuando había acabado. Descubrimos que su cerebro era distinto, que había cambiado creciendo en el espacio y que seguía siendo diferente mucho tiempo después. En otras palabras: que se habían adaptado al espacio. Por eso suelo comentar que, si eso ocurre en las

personas, quizá vivir fuera de la Tierra nos transforme neurológicamente y nos convierta en otra especie, el *homo sapiens spatii*, el ser humano del espacio. Hoy parece ciencia ficción, claro.

A eso voy. ¿Por qué preocuparse de estudiar los cambios que sufrirá el cerebro cuando el hombre conquiste el espacio con la cantidad de incógnitas que aún persisten en la Tierra?

Porque en la ciencia todo es importante. Las conclusiones de este estudio, que establecen la tesis de la plasticidad neuronal a corto plazo, contribuyen también al desarrollo de otras investigaciones. Si investigásemos solo lo que está relacionado directamente con las enfermedades, seguramente seríamos capaces de curar muchas menos.

¿Nos acordamos de la investigación...

...solo cuando estás enfermo, sí (*ríe*).

Iba a decir "solo para lo patológico", pero veo que lo tienes claro.

Sí, porque ocurre mucho y es una lástima. Mucha gente habla contigo cuando sabe de alguien que está enfermo, a veces ellos mismos, y te dicen que hay que investigar más. Claro que hay que hacerlo, pero debemos darnos cuenta antes, no solo cuando le vemos las orejas al lobo. La investigación es fundamental en nuestra sociedad y crítica para la salud humana, pero aun así hay quien prefiere que el dinero se invierta en otras cosas.

¿Por ignorancia?

Y porque da la impresión de que muchas investigaciones, al no llevar a descubrimientos o invenciones brillantes, son en balde. Eso no es así, y menos en biología. No obtener un resultado es, en sí, un resultado, ya que te permite que tú y tus colegas descartéis esa vía y lleguéis a la que hay que llegar. Entre los científicos, en todo caso, los hay buenos, los hay regulares y los hay malos. Por eso no basta solo con que queramos potenciar la investigación: también debemos esforzarnos en dar a conocer resultados y en divulgar.

¿Qué tal se investiga hoy en España?

Afortunadamente yo no me puedo quejar, porque tengo un laboratorio de película, pero soy una excepción. Y es una lástima, porque hay científicos fabulosos en España que no disponen de los recursos que necesitan.

¿Hay fuga de cerebros en el estudio del cerebro?

Mucha. Y siempre la ha habido, en realidad, desde Ramón y Cajal, aunque ahora se ha acentuado enormemente. Las condiciones de trabajo en muchos países de Europa y en Estados Unidos simplemente no pueden compararse con las nuestras. Empezando, lógicamente, por la financiación. Es muy frustrante, sobre todo sabiendo, como sabemos, que hay muchos científicos españoles líderes en sus respectivos campos y que sería tan sencillo como que pudiesen trabajar en su país, cosa que por cierto están deseando.

¿La financiación privada es una alternativa real para la investigación?

Sí, pero en España ocurre lo mismo: no hay dinero para nada. Además la investigación privada está más relacionado con la patología y la farmacología, persigue casi siempre un objetivo concreto y eso hace que sea más limitada. Y con el mecenazgo ocurre igual. Si tú trabajas para una institución filantrópica que estudia la esclerosis múltiple, estudias esclerosis múltiple. Punto. Está muy bien, lógicamente, pero el modo ideal de hacerlo sería a través del campo. Investigar sobre enfermedades neurológicas, en general, y no constantemente sobre una. Es más fructífero, pero con capital privado no suele hacerse.

¿Crees que si tuviéramos una cultura científica más aguda los recortes a la investigación encontrarían más resistencia?

Completamente. Y más cultura, en general, porque la literatura científica, la divulgación, la academia... Forma parte de un todo que empieza con la educación. Por eso no debemos quedarnos en el número, en protestar solo por los recortes cuantitativos, sino que hay que protestar también por la calidad de la enseñanza y no contentarnos porque mejore simplemente su situación económica. El hecho de que nos

acordemos solo de la educación cuando le quitan dinero y nos olvidemos de ella cuando se lo dan, aunque no sea de calidad, es ya un síntoma. La educación en España tiene más problemas que el dinero.

LA VIDA DE PRISA

RUBÉN DÍAZ CAVIEDES

Rubén Díaz Caviedes es periodista y licenciado en Comunicación Audiovisual por la Universidad Complutense de Madrid



Videos

javier defelipe

Iniciar sesión

Web Imágenes Noticias **Videos** Maps Más ▼ Herramientas de búsqueda

Aproximadamente 436.000 resultados (0,32 segundos)

Las cookies nos permiten ofrecer nuestros servicios. Al utilizar nuestros servicios, aceptas el uso que hacemos de las cookies.

Aceptar

[Más información](#)

Fogonazos: **Javier de Felipe** y lo que nos hace humanos



www.fogonazos.es/.../javier-de-felipe-y-lo-que-nos-... ▼
29/4/2011

Hace un par de semanas tuve la ocasión de visitar el laboratorio del neurobiólogo **Javier de Felipe** y de charlar ...

El cerebro, ¿el gran desconocido? **Javier de Felipe** at TEDxValladolid ...



www.youtube.com/watch?v=VOfe6RHA6ec

18/10/2013 - Subido por TEDxTalks

Javier, Neurocientífico, Profesor de Investigación en el Instituto Cajal (CSIC), líder del proyecto Cajal Blue ...

Javier de Felipe (Global Talent) - YouTube



www.youtube.com/watch?v=rlgxA0kr7w8 ▼

17/4/2011 - Subido por herreraanabel

Javier de Felipe, neurocientífico del Instituto Cajal del CSIC, estudia la estructura de la corteza cerebral. El ...

Javier de Felipe: "Hay cierto tipo de neuronas que nos hacen distintos"...



noticias.lainformacion.com/.../javier-de-felipe-hay-c-... ▼

29/4/2011

El neurobiólogo español encabeza el proyecto Cajal Blue Brain, una rama de un ambicioso plan internacional ...

Javier de Felipe - YouTube



www.youtube.com/watch?v=csEf3YCT_z0 ▼

19/3/2013 - Subido por Infomedula tv

Javier de Felipe (Global Talent)by herreraanabel299 views; 1:48.
Watch Later De Felipe se carga a Bustillo ...

tres14 - **Javier de Felipe** , tres14 - RTVE.es A la Carta

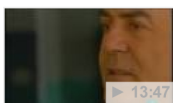


www.rtve.es > Televisión > La 2 > tres14 ▼

6/5/2011

tres14 - **Javier de Felipe** , tres14 online, completo y gratis en RTVE.es A la Carta. Todos los programas ...

Simulación cerebral: **Javier de Felipe** (Blue Brain) - Video Dailymotion



www.dailymotion.com/.../xcgprf_simulacion-cerebr... ▼

5/3/2010

Simular la realidad ayuda a comprenderla. Los geólogos recrean los efectos de un terremoto para predecir ...

Hablamos con **Javier DeFelipe** sobre Innovación y Neurociencia - You...



www.youtube.com/watch?v=cteTJ34lqc8

19/10/2012 - Subido por BBVA Innovation Center

Qué hace al hombre ser humano? El neurocientífico **Javier DeFelipe** nos ha planteado respuestas a esta ...

Javier de Felipe para 'La vida de prisa' - YouTube



www.youtube.com/watch?v=HkQbG8rHJNw ▼

27/2/2013 - Subido por El Confidencial Televisión

El Confidencial entrevista a **Javier de Felipe**, neurobiólogo del Instituto Ramón y Cajal (CSIC): "La educación en ...

Entrevista a **Javier de Felipe**: todo lo que hay que saber sobre el cere...



www.youtube.com/watch?v=7wF1GOk02vc

2/10/2013 - Subido por Terra España

El programa Buenos Días de Terra entrevista al neurobiólogo **Javier de Felipe**, que estudia el cerebro: "Los ...

Mantente informado sobre estos resultados:

javier defelipe

Iniciar sesión

Web Imágenes Noticias **Videos** Maps Más ▼ Herramientas de búsqueda

Página 2 de aproximadamente 436.000 resultados (0,18 segundos)

Las cookies nos permiten ofrecer nuestros servicios. Al utilizar nuestros servicios, aceptas el uso que hacemos de las cookies.

Aceptar

[Más información](#)**Javier de Felipe: "Hay cierto tipo de neuronas que nos hacen distintos"...**

[videos.lainformacion.com/.../javier-de-felipe-hay-ciert...](#)
28/4/2011

Javier de Felipe: "Hay cierto tipo de neuronas que nos hacen distintos". Videos en lainformacion.com.

Javier de Felipe: - Global Talent

[www.es.globaltalentnews.com > ... > Documentales ▼](#)
12/4/2010

INICIO > GALERÍA > Documentales > **Javier de Felipe**.
Documentales. Neurología. Disminuir Aumentar ...

Javier de Felipe: - Global Talent

[www.en.globaltalentnews.com > GALLERY > Videos](#)
8/5/2010

CAT. ESP. ENG. **Javier De Felipe**. Professor of the Research
Institute Cajal of Madrid (CSIC ...

Premiados - III Edición Premios Mano Amiga de Alzheimer León - YouT...

[www.youtube.com/watch?v=MHfKJDMQGSQ](#)

13/11/2013 - Subido por Alzheimer León

Gala de entrega de la Tercera Edición de los Premios MANO
AMIGA. #premiosmanoamiga Los premios ...

Conferència "Sobre lo bello, el arte y la evolución del cerebro". Javier d...

[vimeo.com/44382284 ▼](#)

20/6/2012

El Museu de Ciències Naturals de Barcelona participa en la
celebració de l'any de la neurociència amb l ...

Un Google brain para estudiar el Alzheimer.Entorno, expansion.com - E...

[www.expansion.com > Entorno](#)

23/2/2012

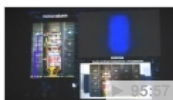
Javier de Felipe insiste en que el Alzheimer centra el trabajo de
cientos de grupos de investigación de todo el ...

tres14 - Genios, tres14 - RTVE.es A la Carta

[www.rtve.es > Televisión > La 2 > tres14 ▼](#)

12/2/2012

Mara Diersen se ocupa de las bases genéticas de la inteligencia;
Javier de Felipe, Juan Lerma y Santiago ...

Innovation & Neuroscience, evento completo - YouTube

[www.youtube.com/watch?v=aO-Jl1zTfXA ▼](#)

19/10/2012 - Subido por BBVA Innovation Center

Qué hace al hombre ser humano? El neurocientífico **Javier DeFelipe** nos ha planteado respuestas a esta ...

Gala Premios Mano Amiga de Alzheimer León 2013 Tercera Edición ...

[www.youtube.com/watch?v=I0IH0CPYRc8](#)

13/11/2013 - Subido por Alzheimer León

Javier DeFelipe, investigador del Instituto Cajal (CSIC) Minuto
00:59 --- Premio Mano Amiga en la categoría ...

tres14 - Simulación, tres14 - RTVE.es A la Carta

[www.rtve.es > Televisión > La 2 > tres14 ▼](#)

15/3/2011

Tres 14 entrevista a **Javier de Felipe**, neurobiólogo del Instituto
Cajal de Madrid y co-director del proyecto ...

Mantente informado sobre estos resultados:

<https://www.google.es/#q=javier+defelipe&start=10&tbm=vid>

javier defelipe

Iniciar sesión

Web Imágenes Noticias **Videos** Maps Más ▼ Herramientas de búsqueda

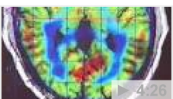
Página 3 de aproximadamente 436.000 resultados (0,23 segundos)

Las cookies nos permiten ofrecer nuestros servicios. Al utilizar nuestros servicios, aceptas el uso que hacemos de las cookies.

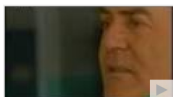
Aceptar

[Más información](#)[Cerebro En El Espacio. \(Capítulo REDES 263\) - YouTube](#)www.youtube.com/watch?v=1eYRAzQ1xvY ▼

30/11/2012 - Subido por Redes, Divulgación y Cultura

Eduard Punset charla con **Javier DeFelipe**, neurobiólogo del Instituto Cajal, perteneciente al CSIC, sobre la ...[El paisaje neuronal - Video Dailymotion](#)www.dailymotion.com/.../xdlxkn_el-paisaje-neuron... ▼

9/6/2010

Javier Defelipe, Instituto Cajal, CSIC . Tomás Palomo, cat. psiquiatría UCM . Publication date : 09/06/10 ...[Simulacion cerebral: Javier de Felipe \(Blue Brain\) video - Tunesbaby.c...](#)www.tunesbaby.com/dm/?x=xcgprf

24/1/2012

Simular la realidad ayuda a comprenderla. Los geólogos recrean los efectos de un terremoto para predecir ...

[TV VIDEOS ONLINE - El cerebro un universo por descubrir - ANTENA3...](#)www.antena3.com/.../cerebro-universo-descubrir_201...

22/1/2011

... varios países para crear el primer cerebro artificial en 3 D. cerebro, neuronas, cerebro artificial, **Javier de** ...[Las zonas afectadas por el alzhéimer tienen hasta cinco veces menos c...](#)noticias.lainformacion.com/.../las-zonas-afectadas-p... ▼

27/3/2013

El investigador del Instituto Cajal del CSIC, **Javier de Felipe**, que desarrolla su actividad en el Centro de ...[Ingeniería, arquitectura cerebral y la neurociencia del siglo XXI - YouTube](#)www.youtube.com/watch?v=gDfPQQBLIL8 ▼

23/10/2011 - Subido por piziadas

Lección inaugural del Acto de apertura del curso 2010-2011 de la UPM **Javier DeFelipe**, Laboratorio de ...[Nature Publishing Group and Frontiers form alliance to further open scie...](#)www.youtube.com/watch?v=Mt1YA0GyW3g

29/10/2013 - Subido por Frontiers

Javier DeFelipe, Cajal Institute Research Center Prof. Karlheinz Meier, Kirchhoff Institute for Physics ...[Inaugurada la exposición que invita a descubrir el cerebro. "Paisajes N...](#)www.lacerca.com/.../exposicion_invita_descubrir_cere...

17/11/2010

... Neurológicas, José Manuel Juiz; y el comisario de la exposición y científico del Instituto Cajal del CSIC, **Javier** ...["Los viajes astrales existen" - Terra](#)noticias.terra.es/.../los-viajes-astrales-existen,501400.ht...

2/10/2013

Entrevista al neurobiólogo **Javier de Felipe**, que estudia el cerebro.[Mil millones para simular el cerebro - tu nueva información](#)www.tunuevainformacion.com/.../76-mil-millones-par...

9/5/2013

El responsable de este proyecto es **Javier de Felipe** y su objetivo aportar nuevas herramientas que describan ...

Mantente informado sobre estos resultados:

javier defelipe

Iniciar sesión

Web Imágenes Noticias **Videos** Maps Más ▼ Herramientas de búsqueda

Página 4 de aproximadamente 436.000 resultados (0,52 segundos)

Las cookies nos permiten ofrecer nuestros servicios. Al utilizar nuestros servicios, aceptas el uso que hacemos de las cookies.

Aceptar

[Más información](#)[La aventura del saber - 21/03/12. La aventura del Saber - RTVE.es A la...](#)www.rtve.es > Televisión > La 2 > La aventura del Saber

21/3/2012

El neurobiólogo **Javier de Felipe** y el egiptólogo José Manuel Galán son los invitados del programa. Conocemos a ...[Nature Publishing Group and Frontiers form alliance to further open scie...](#)vimeo.com/60568916 ▼

26/2/2013

Javier DeFelipe, Cajal Institute Research Center Prof. Karlheinz Meier, Kirchhoff Institute for Physics ...[REDOX: Proyecto Cajal Blue Brain - Urbinaga - Blogger](#)urbinaga.blogspot.com/.../proyecto-cajal-blue-brain.ht...

13/5/2011

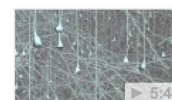
El cerebro es finito, cabe en la palma de una mano, y tenemos herramientas, lo que nos hace falta es tiempo ...

[Los secretos del cerebro humano en vivos colores - YouTube](#)www.youtube.com/watch?v=SSkofO4rMag ▼

24/9/2010 - Subido por AGENCIA EFE

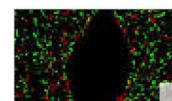
... sido presentada este mediodía por el director del centro, Carlos Zulueta; el comisario de la exposición, **Javier** ...[Un Google brain para estudiar el Alzheimer.Entorno, expansion.com - E...](#)www.expansion.com > Entorno

23/2/2012

Javier de Felipe insiste en que el Alzheimer centra el trabajo de cientos de grupos de investigación de todo el ...[Neuronal forest - You Tube](#)www.youtube.com/watch?v=ZqtnG0AfHFY ▼

19/10/2011 - Subido por CajalBBPWeb

... Juan Pedro Brito and Luis Miguel Serrano Technical Advice: José Miguel Espadero Art Advice: Eva Cortés ...

[The Cell: An Image Library - Image CIL:24560](#)<https://www.cellimagelibrary.org/images/24560>

25/10/2011

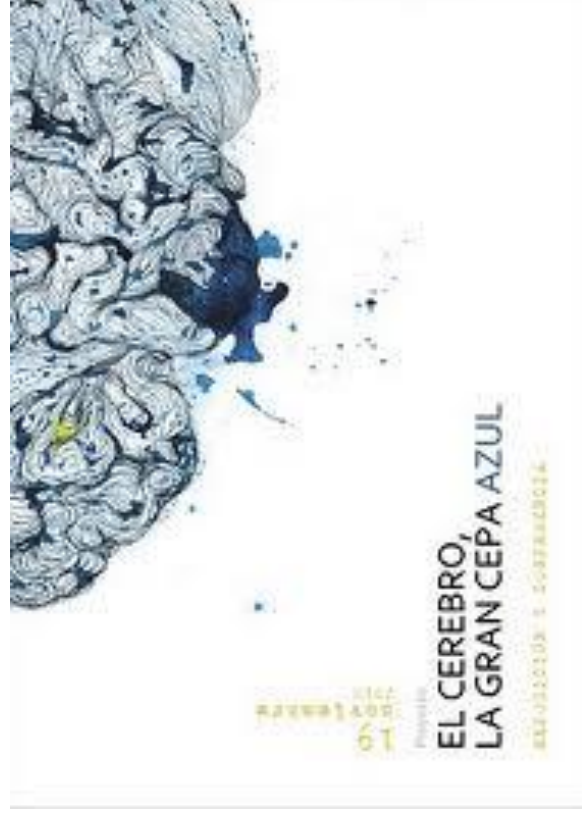
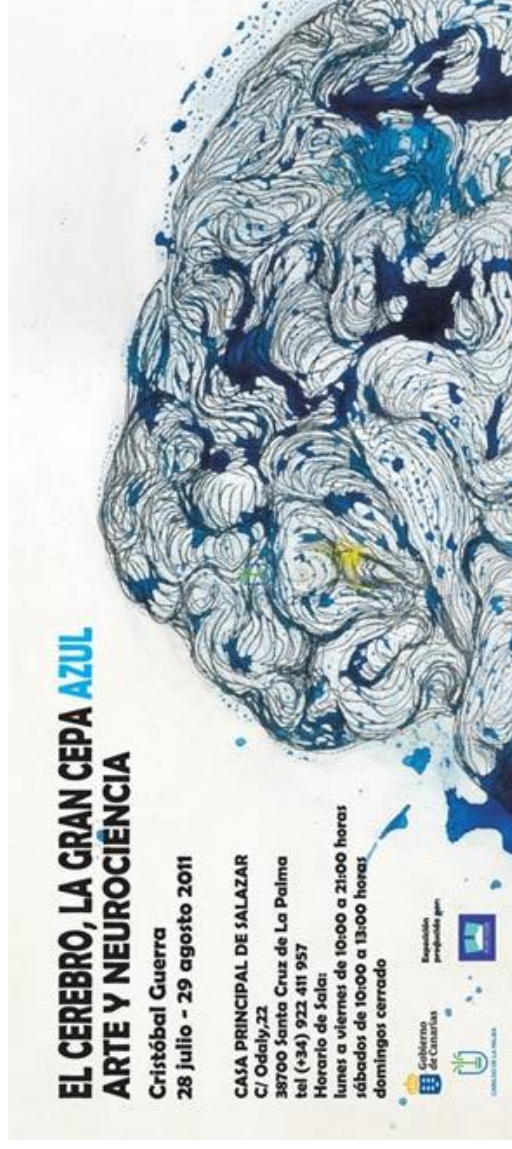
Attribution. Names: Angel Merchán-Peréz: José-Rodrigo Rodríguez: Charles E. Ribak: **Javier DeFelipe** ...

Mantente informado sobre estos resultados:

<https://www.google.es/#q=javier+defelipe&start=30&tbm=vid>

Exhibitions

"The Brain: the Large Blue Strain " 2010, 2011, Las Palmas (Canarias)



'Neural Landscapes', the Human Brain through Art and Science, 2011, Pamplona, Spain



'Neural Landscapes' Exhibition (Source: <http://www.diariodenoticias.com/2011/09/06/ocio-y-cultura/cultura/39paisajes-neuronales39-el-cerebro-humano-a-traves-del-arte-y-la-ciencia>)

CBBP Newsletter

CAJAL BLUE BRAIN PROJECT

Volume 1, issue 1. June 2009

INSIDE THIS ISSUE:

Cajal Blue Brain Project	2
New Technologies	2
News	2
International BBP	3
BBP General Objectives	3
BBP Benefits	3
About CeSViMa	4

Special points of interest:

- CajalBBP Partners
- A new electron microscope named *cross-beam*.
- BBP Long-Term Objectives and Benefits
- News:
 - April 2009 Conference.
 - UPM-CSIC Course 'Cerebral Microcircuits' July, 2009.

The Launching of the Project

On May 4th the Cajal Blue Brain Project (CajalBBP) was launched in the Universidad Politécnica de Madrid (UPM). CajalBBP is the Spanish representation within the International Blue Brain Project (BBP).

The international BBP represents the first comprehensive attempt to reverse-engineer the mammalian brain, in order to understand its operation and dysfunctions through detailed simulations.

The main strength of this project is that all participating laboratories will be coordinated, so that, all efforts will be conducted towards achieving a specific objective by using common criteria of methodology. Thus, the generated data in a laboratory can be effectively used by other research groups.

Definitively, we expect that the Blue Brain project is structured and works as a great and multidisciplinary laboratory. We hope this

project produce an enormous breakthrough in the understanding of normal and dysfunctional brain that can help to explore solutions to mental health problems and currently untreatable neurological diseases such as Alz-

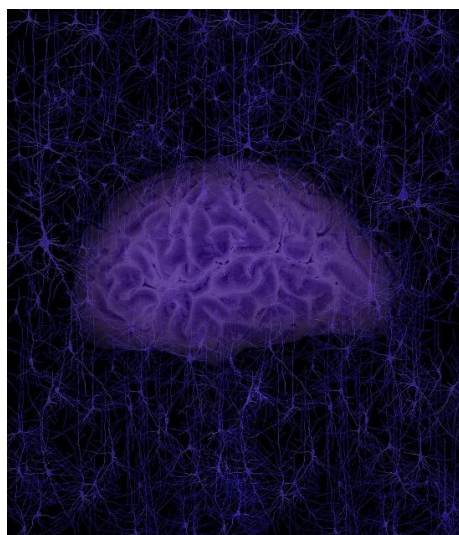
in the brain that occur in various diseases, the evolution of the brain, development and degeneration of the brain, or the mechanisms by which we learn and improve our abilities.

Spanish participation falls into two main themes:

- Functional and anatomical microorganization of the cortical column
- Biomedical technology development (potentially transferable to other applications)

UPM is deeply involved in the objectives and visions of the BBP being engaged as one of the collaboration institutions close to the project core. Data analysis, optimization and visualization

software of the BBP are researched in collaboration with UPM. IC-CSIC intensively collaborates in micro-anatomical studies to try to decipher the detailed wiring diagram and the map of connections at the synaptic level of the cortical column.



heimer's disease. We intend in a near future that our knowledge on the structure and function of the brain is at a level well above of which we now find ourselves. In this way, it would be able to know much better several key aspects, such as alterations

International Blue Brain Project

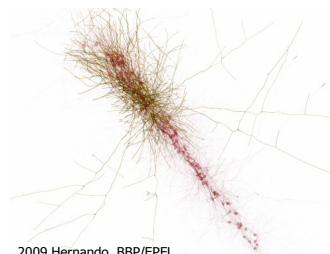


The Blue Brain Project is the first comprehensive attempt to reverse-engineer the mammalian brain, in order to understand brain function and dysfunction through

detailed simulations. Analogous in scope to the Genome Project, the Blue Brain Project, which is leading by Prof. Henry Markram (EPFL), will provide a huge leap in our understanding

of brain function and dysfunction and helping us to explore solutions to intractable problems in mental health and neurological disease.

More information: <http://bluebrain.epfl.ch/>



2009 Hernando, BBP/EPFL

A new electron
microscope named
cross-beam.

Cajal Blue Brain Project

Nowadays, our knowledge on the nervous system in general, and on the brain in particular, is the result of the collective work of many scientists. In spite of this, investigations of Santiago Ramon y Cajal contributed decisively to the creation of the scientific frame for the origin of modern neuroscience. In fact, the come out of Cajal in the neuroscience framework led to a radical change in the course of the history of this discipline. Unlike other leading researchers, Cajal not only carried out a great discovery, but also he made many important contributions to the knowledge of the structure and function of the nervous system, mainly, to the microanatomical cerebral cortex.

So, in honor to Cajal, the Spanish participation within the International BBP is performed under the name **Cajal Blue Brain Project** (CajalBBP).

National Network Partners

The Universidad Politécnica de Madrid (UPM) and Instituto Cajal (IC) from Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) are involved in the International Blue Brain Project (BBP) with an initiative named Cajal Blue Brain. Also, different research groups and laboratories from Spanish institutions take part in this initiative, grouping together a large number of scientist, engineers and practitioners.

National network partners are as follow:

- Universidad Politécnica de Madrid
- Instituto Cajal (CSIC)
- Universidad Rey Juan Carlos
- Universidad del País Vasco
- Universidad de Castilla La Mancha
- Universidad de Las Palmas de Gran Canarias
- Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (CSIC)
- Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona
- Instituto de Neurociencias de Alicante
- Hospital Ramón y Cajal
- Hospital Carlos Haya

Also, implementing institutions along with industrial partners are involved within the CajalBBP.

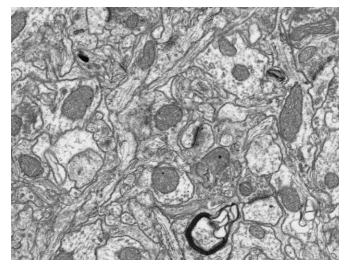
New Technologies

To develop the CajalBBP new tools have been considered which suppose an important technological contribution to this project. Among them, it is necessary to emphasize the following ones:

- A new electron microscope named *cross-beam* to perform serial reconstructions at ultra-structural level automatically. Using this tool thousand of serial sections can be obtained in just a few days. Technology provided by this new tool is currently being developed by the participating laboratories of the project. Preliminary results obtained are so spectacular that this new tool will undoubtedly represent an authentic revolution in the three-

dimensional analysis of neural circuits.

- A supercomputer that allows carrying out high performance computing. *Magerit*, which is the name of the CeSViMa Supercomputer, has been the Spanish supercomputer that has reached the second better position in history on the TOP500 list of world's most powerful supercomputers. Moreover, in November 2007 *Magerit* ranked position 275 on the Green500 list of more respectful supercomputers with environment. *Magerit* is a cluster consisting of 1204 computer nodes which operate independently and with the same Software configuration.



Cross-beam electron microscopy image of cortical tissue



Magerit: CeSViMa Supercomputer

NEWS

- **Seminar:** '*Connectomics: from reconstruction of neuronal circuits to the beginning of the organization*' April 2009

A seminar entitled '*Connectomics: from reconstruction of neuronal circuits to the beginning of the organization*' was given by Professor Gonzalo Polavieja on April 2009. Prof.: G. Polavieja is working as a Scientist at the Instituto Cajal (CSIC) and is leading De Polavieja Lab. The research team of this Laboratory is interested in a variety of topics aiming at understanding how brains perform natural behaviours. The team combines a systems neurobiology approach with behaviour in an ecological and evolutionary perspective and performs creative mathematical modelling, data analysis and experimental work.

- **Training Course:** '*Neuronal Microcircuits*' July, 2009

During July 2009 a training course entitled '*Neuronal Microcircuits*' is going to be held at the Computer Sciences Faculty (UPM). The course is organized within the Cajal Blue Brain Project and is going to be given by Professor Rafael Yuste (Columbia University, New York) and Professor D. Javier de Felipe (Neural Circuits Laboratory- UPM/IC- CSIC).

International Blue Brain Project

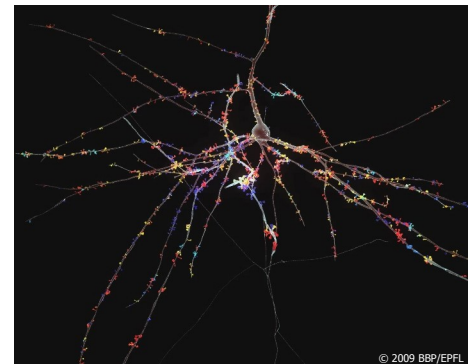
Certainly, science has advanced dramatically in the last decades, allowing the study of the brain from every possible angle (molecular, morphological, physiological and genetic). However, we are just beginning to unravel some of the mysteries behind because the transition from one discipline to another is huge and difficult. The International Blue Brain Project, led by Prof. Henry Markram, L'Ecole Polytechnique Federal de Lausanne, LPFL, (Switzerland), will help to explore solutions to mental health problems and currently untreatable neurological diseases such as Alzheimer's disease. The origin of the project date back to 2005, when LPFL and the company IBM jointly announced the ambitious project to create a functional model of the brain using

the Blue Gene Supercomputer, IBM.

As for achieving the objective of the project is necessary to carry out an enormous amount of work, LPFL has taken the necessary steps in 2008 to launch an international project, which should gather the necessary resources, both human and economic, to succeed within a period of 10 years.

The International Blue Brain Project (BBP) is the first comprehensive attempt to reverse-engineer the mammalian brain, in order to understand brain function and dysfunction through detailed simulations. Analogous in scope to the Ge-

nome Project, the BBP will provide a huge leap in our understanding of brain function and dysfunction and help us explore solutions to intractable problems in mental health and neurological disease. At the end of 2006, the BBP created a model of the basic functional unit of the brain, the neocortical column.



General Objectives

BBP long-term objectives are next:

- To decipher the connectome or detailed map of the synaptic connections of the cortical column, with the consequent reconstruction of all the components that make up this column.
- Understanding the involvement of glial cells in the functional organization of the cortical column.
- To study the modulation of the functional organization of the cerebral cortex

by subcortical afferences in intact animals.

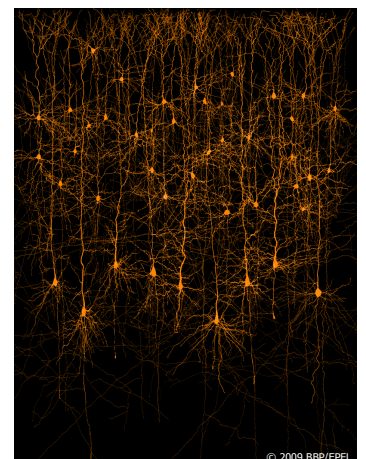
- To decipher the functional organization of the cortical circuits in vitro.
- To devise new methods of processing and analysis of experimental data.
- Developing biomedical technology for the study of neural function through graphical tools and methods of visualization.
- To simulate *in silico* the cortical column activity by a supercomputer.

- To boost brain research deepening into some of the current hypotheses on its operation and dysfunctions.

International Blue Brain Project Long- term Objectives

Benefits

- * Gathering and Testing 100 Years of Data
- * Cracking the Neural Code
- * Understanding Neocortical Information Processing
- * A Novel Tool for Drug Discovery for Brain Disorders
- * A Global Facility
- * A Foundation for Whole Brain Simulations
- * A Foundation for Molecular Modelling of Brain Function





POLITÉCNICA



CSIC

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

CONTACT DETAILS

CeSViMa
Edificio CeDInt-CeSViMa
Parque Científico UPM
Campus de Montegancedo
28223 Pozuelo de Alarcón
Madrid. Spain.
Tel: +34-914524900
E-mail: info@cajalbbp.com



CeSViMa

The Cajal Blue Brain Project is hosted by the Universidad Politécnica de Madrid (UPM) in the Scientific and Technological Park of Montegancedo Campus. Computational needs and support infrastructure required by CajalBBP are provided by two of the Research Centers of the Park, the Centro de Tecnología Biomédica (CTB) and the Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid, CeSViMa,

CeSViMa supplies tools for high-performance computing and advanced interactive visualization, providing support to research projects at both national and international level within the basic working areas such as Astronomy, Space and Earth Sciences Biomedicine and Health Sciences, Chemistry and materials and Physics and Engineering.



POLITÉCNICA

More information: www.cesvima.upm.es

Sponsorship



Fundación
Marcelino Botín



POLITÉCNICA



CAJAL BLUE BRAIN PROJECT

Volume 1, issue 2. December 2009

INSIDE THIS ISSUE:

First Year of the Project	1
Training Activities	2
Conference contributions	2
Scientific Publications	3
Awards	3

Special points of interest:

- Printed news generated by the project during 2009
- Relevant Publications
- Training within the project

First Year of the Project

On January 2009 Cajal Blue Brain Project (CajalBBP) was started on. The Cajal BBP is the Spanish representation within the International Blue Brain Project (IBBP). On May 4 CajalBBP was officially launched in the Universidad Politécnica de Madrid (UPM). The international IBBP represents the first comprehensive attempt to reverse-engineer the mammalian brain, in order to understand its operation and dysfunctions through detailed simulations.

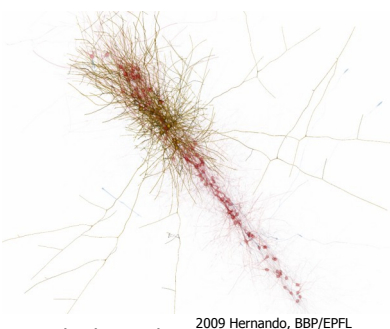
The main strength of this project is that all participating laboratories are coordinated, so that, all efforts will be conducted towards achieving a specific objective by using common criteria of methodology. Thus, the generated data in a laboratory can be effectively used by other research

groups.

The Advanced Computation Group (ACG) from UPM, led by Prof.: J. M. Peña, is deeply involved in the objectives and visions of the BBP being engaged as one of the collaboration institutions close to the project core. Data analysis, optimization and visualization software of the BBP are researched in collaboration with ACG. The Neuronal Circuits Laboratory (NCL) from UPM-CSIC, headed by Prof.: J. de Felipe (IC-CSIC) intensively collaborates in micro anatomical studies of neuronal cells, their morphology and function.

The Cajal Blue Brain Project is hosted by the Universidad Politécnica de Madrid (UPM) in the Montegancedo Campus, supported by two of its research centers, the Centro de Tecnología Biomédica (CTB) and the Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid (CeSViMa).

At the beginning of 2009, ACG and NCL were moved to Montegancedo Campus and were established at the CeSViMa and CTB, respectively. Currently, both, ACG and NCL, are totally settled and fully operational.



2009 Hernando, BBP/EPFL

Cajal Blue Brain Project in Media

Printed news

Headline: The 'worldmap' of all neural circuits: *Spain participates in an international project to create a model of the human brain with computer simulations*

Source: El Mundo Date: May 5, 2009

• Headline: Following the Cajal Trace.

Source: El Diario Médico. Date: May 5, 2009

• Headline: A simulator will allow for testing neuronal diseases

Source: El Diario de Cádiz. Date: May 5, 2009

• Headline: Seeking or Artificial

Brain

Spain joins an international project to develop the most perfect simulator

Source: Público. Date: May 5, 2009

• Headline: A pioneering brain simulator will allow testing with neuronal diseases

Source: Sur. Date: May 5, 2009

• Headline: Unraveling the brain

Source: El País Date: December 13, 2009

On-line news

• Headline: The Blue Brain Project will help to know how the brain works

Source: SINC. Date: May 5, 2009

• Headline: Blue Brain: A journey through the neuronal human landscape

Source: Terceracultura Date: October 1, 2009

• Headline: Blue Brain Project: Model of human brain with supercomputers. Source: Barapunto. Date: January 11, 2009

• Headline: A supercomputer unveil the mysteries of thought, perception and consciousness

Source: Tendencias Informáticas Date: January 13, 2009



Training Activities

Cerebral Microcircuits Course

During July 2009 a training course entitled 'Neuronal Microcircuits' was held at the Computer Sciences Faculty (UPM). The course was organized within the Cajal Blue Brain Project and was taught by Professor Rafael Yuste (Columbia University, New York) and Professor D. Javier de Felipe (Neural Circuits Laboratory- UPM/IC- CSIC). The total number of attendees was 30.

The programme of the course is described below.

Programme:

- Monday, July 6: Histology of the nervous system

- Wednesday, July 8: Introduction to neural circuits (Chapters 1 and 2)

Monday, July 13: Retina (Chapter 6)

- Wednesday, July 15: Olfactory bulb (Chapter 5)
 - Monday, July 20: Cerebellum (Chapter 7)
 - Wednesday, July 22: Hippocampus (Chapter 11)
 - Monday, July 27: Cortex-1 (Chapter 12)
 - Wednesday, July 29: Cortex-2 (Chapter 12)
 - Friday, July 31: Delivery of final exams

Additional Information:
 Detailed chapters in the previous Programme are referred to those of the book that was handed to each attendee at the beginning of the course. The reference of the book is the following: *Gordon M Shepherd, - The synaptic organization of the brain, 2004 - 4th edition. Oxford University Press.*

Seminars

1^o) **Connectomics**: from reconstruction of neuronal circuits to the beginning of the organization. Professor Gonzalo Polavieja. April 2009.

2^o) **Constitutive Modeling of Neuronal Cells**: Mechanical Characterization of Neuron Damage under Blast Loading

December 2009, Dr. Antoine Jérusalem, from IMDEA Materials / MIT.

Conference Contributions

'Machine Learning and Neuroscience' Conference October 2009

Participants of the Cajal Blue Brain Project, Dr. Concha Bielza and Dr. Pedro Larrañaga, have given a conference entitled 'Machine Learning and Neuroscience' at the University of Aveiro (Portugal) on October 6. The conference addressed issues of machine learning and optimization focused on neuroscience. Both, Dr. Concha Bielza and Dr. Pedro Larrañaga, are participants of the Cajal Blue Brain Project.

"Computational Intelligence for Neuroscience" Conference, October 2009

Participants of the Blue Brain Project, Dr. Concha Bielza and Dr. Pedro Larrañaga, have given a tutorial entitled "Computational Intelligence for Neuroscience" at the Discovery Science 2009 Conference which was held in Porto, October 2009.

Abstract

Reverse-engineer the human brain has been identified by the National Academy of Engineering in 2009 as one of the 14 challenges that will influence science and technology for the next decade. This calls engineers and neuroscientists to work together. As participants of the Blue Brain international project (<http://bluebrain.epfl.ch/>), in this tutorial a number of interesting problems is described where Machine Learning and Neuroscience can collaborate.

Special Session IEA-AIE 2010

Participants of the Cajal Blue Brain Project, together with other collaborators, contribute with a Special Session in *The Twenty Third International Conference on Industrial, Engineering & Other Applications of Applied Intelligent Systems 2010 (IEA-AIE 2010)*, which is going to be held on June 2010 in Córdoba, Spain (<http://www.iea-aie2010.org/>).

The Special Session is entitled *New Frontiers in Data Analysis, Optimization and Visualization for Bioinformatics and Neuroscience*, and its main aim is to bring together researchers working on different topics from data analysis, optimization and visualization that develop their ideas in the fields of bioinformatics or neuroscience.

Computer assisted identification, segmentation and quantification of synapses in the cerebral cortex.

Juan Morales, Lidia Alonso-Nanclares, José Rodrigo Rodríguez, Ángel Merchán Pérez Javier De Felipe, and Ángel Rodríguez

Abstract.
 Synapses are key elements in the organization of nervous circuits. The application of combined focused ion beam milling and scanning electron microscopy allows the automated serial section and image acquisition from large samples of nervous tissue. However, the identification, 3D reconstruction and quantification of synapses within these samples are labor

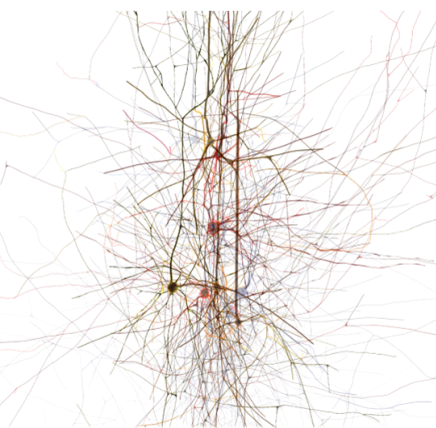
intensive procedures that require continuous user intervention. We have developed a software tool that performs the automated segmentation of synapses present in a reconstructed 3D volume of the cerebral cortex and thus greatly facilitates and accelerates these processes. The tool is interactive, allowing the user to supervise the process of segmentation, modify the appropriate parameters and validate the results. It is also modular to permit the implementation of new functionalities as needed. We have also focused on usability, through a friendly user interface, and portability, to make it accessible to a wide range of potential users.

AmiLabContours : A tool for image structure segmentation

Luis Alvarez and Pedro Henriquez

Abstract.

We present AmiLabContours, an image processing tool for segmenting complex image structures. AmiLabContours has a friendly user interface which allows creating and modifying 2D/3D contours. Contours can be modified by hand or using active contours. Most of the contour operations are performed on the contour associated level set (the set inside the contour). In this paper we present an overview of AmiLabContours and we explore its application to electron microscopy image structure segmentation



Relevant Publications of the Project

Proximity of excitatory and inhibitory axon terminals adjacent to pyramidal cell bodies provides a putative basis for nonsynaptic interactions.

Ángel Merchán-Pérez, José-Rodrigo Rodríguez, Charles E. Ribak, and Javier DeFelipe

Abstract:

Although pyramidal cells are the main excitatory neurons in the cerebral cortex, it has recently been reported that they can evoke inhibitory postsynaptic currents in neighboring pyramidal neurons. These inhibitory effects were proposed to be mediated by putative axo-axonic excitatory synapses between the axon terminals of pyramidal cells and perisomatic inhibitory axon terminals [Ren M, Yoshimura Y, Takada N, Horibe S, Komatsu Y (2007) *Science* 316:758–761]. However, the existence of this type of axo-axonic synapse was not found using serial section electron microscopy. Instead, we observed that inhibitory axon terminals synapsing on pyramidal cell bodies were frequently apposed by terminals that established excitatory synapses with neighbouring dendrites. We propose that a spillover of glutamate from these excitatory synapses can activate the adjacent inhibitory axo-somatic terminals.

Reference: 9878–9883 *PNAS* June 16, 2009 vol. 106 no. 24

Learning Hybridization Strategies in Evolutionary Algorithms

Antonio LaTorre, José María Peña and Santiago Muelas and Alex A. Freitas

Abstract

Evolutionary Algorithms are powerful optimization techniques which have been applied to many different problems, from complex mathematical functions to real-world applications. Some studies report performance improvements through the combination of different evolutionary approaches within the same hybrid algorithm. However, the mechanisms used to control this combination of evolutionary approaches are not as satisfactory as would be desirable. In most cases, there is no feedback from the algorithm nor any regulatory component that modifies the participation of each evolutionary approach in the overall search process. In some cases, the algorithm makes use of some information for an on-line adaptation of the participation of each algorithm. In this paper, the use of Reinforcement Learning (RL) is proposed as a mechanism to control how the different evolutionary approaches contribute to the overall search process. In particular, three learning policies based on one of the state-of-the-art RL algorithms, Q-Learning, have been considered and used to control the participation of each algorithm by learning the best-response mixed strategy.

To test this approach, a benchmark made up of six large-scale (500 dimensions) continuous optimization functions has been considered. The experimentation carried out has proved that RL control mechanisms successfully learn optimal patterns for the combination of evolutionary algorithms in most of the proposed functions, being able to improve the performance of both individual and non RL hybrid algorithms.

Reference: *Intelligent Data Analysis* 14 (3), 2010

Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information

Gertrudis Perea, Marta Navarrete and Alfonso Araque

The term 'tripartite synapse' refers to a concept in synaptic physiology based on the demonstration of the existence of bidirectional communication between astrocytes and neurons. Consistent with this concept, in addition to the classic 'bipartite' information flow between the pre- and postsynaptic neurons, astrocytes exchange information with the synaptic neuronal elements, responding to synaptic activity and, in turn, regulating synaptic transmission. Because recent evidence has demonstrated that astrocytes integrate and process synaptic information and control synaptic transmission and plasticity, astrocytes, being active partners in synaptic function, are cellular elements involved in the processing, transfer and storage of information by the nervous system. Consequently, in contrast to the classically accepted paradigm that brain function results exclusively from neuronal activity, there is an emerging view, which we review herein, in which brain function actually arises from the coordinated activity of a network comprising both neurons and glia.

Reference: *Trends in Neurosciences* Vol.32 No.8

AWARDS

A member of the Cajal Blue Brain Project is announced as the winner of the 2009 Cortical Explorer Award.

Ruth Benavides Piccione, PhD, member of the Cajal Blue Brain Project, has been announced as the winner of the 2009 Krieg Cortical Kudos award (Cortical Explorer) for developmental neurobiology. The prize is awarded by the Cajal Club which is an organization of neuroscientists.

Each year, the Cajal Club presents Krieg Cortical Kudos Awards to neuroscientists at senior, intermediate, and beginning stages in their careers for outstanding research on the cerebral cortex. The award was made during the annual meeting of the Society for Neuroscience in Chicago, Illinois, at the Cajal Club Social on Sunday, October 17. The Club now meets every year at the annual meeting of the Society for Neuroscience. The goals of the Cajal Club are to 1) revere Cajal, 2) provide an opportunity for neuroscientists with special interests in the structure and function of the nervous system to fraternize, and 3) contribute to the welfare of neuroanatomy and neuroanatomists.



*Cajal Blue Brain
publishing in PNAS*

*Cortical Explorer
Award*



POLITÉCNICA



CSIC

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

CONTACT DETAILS

CeSViMa
Edificio CeDInt-CeSViMa
Parque Científico UPM
Campus de Montegancedo
28223 Pozuelo de Alarcón
Madrid. Spain.

Tel: +34-914524900
E-mail: info@cajalbbp.com



POLITÉCNICA

CeSViMa

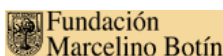
The Cajal Blue Brain Project is hosted by the Universidad Politécnica de Madrid (UPM) in the Scientific and Technological Park of Montegancedo Campus. Computational needs and support infrastructure required by CajalBBP are provided by two of the Research Centers of the Park, the Centro de Tecnología Biomédica (CTB) and the Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid, CeSViMa, which is focused on the massive storage of information, high-performance computing and advanced interactive visualization.



More information: www.cesvima.upm.es



Sponsorship



POLITÉCNICA



CAJAL BLUE BRAIN PROJECT

Volume 2, issue 3. June 2010

INSIDE THIS ISSUE:

Cajal Blue Brain Project on TV	1
International Workday	2
RTD Programmes Participation and Future Challenges	2
CeSViMa Inauguration	3
Research Master Programme	4

Special points of interest:

- Cajal Blue Brain project on media
- 1st International Workday
- RTD Programmes Participation
- CeSViMa Inauguration
- CeSViMa-School of Computer Science Degree

Cajal Blue Brain Project on media

TV Program: Informe Semanal.
Report: A Journey inside the Brain.
February, 2010

'Informe Semanal' delves into mind secrets conducted by Spanish researchers that are currently working in the International Blue Brain Project under the initiative named 'Cajal Blue Brain Project' which is the Spanish representation in it.

Report link: <http://www.rtve.es/mediateca/videos/20100221/informe-semanal-viaje-interior-del-cerebro/701180.shtml>



TV Program: tres14 (in '**Programas 2010-Simulación**')
March, 2010

'Tres14' interviews Javier de Felipe, neurobiologist at the Cajal Institute (CSIC) in

Madrid, Director of the Cortical Circuits Laboratory (CTB, Universidad Politécnica de Madrid) and co-director of 'Cajal Blue Brain'. Prof. De Felipe explains how a brain can be simulated in a computer program.

Report link: <http://www.rtve.es/television/20100223/simulacion-tres14/319673.shtml>

Madri+d: Información I+D: Análisis Madri+d

Cajal Blue Brain Project: Following the Cajal's Trace.
January, 2010

One of the main aims of Neuroscience is the understanding of biological mechanisms that control mental activity of humans. Certainly, brain is the most interesting and enigmatic organ of the human being since works not only governing our organism but also controls our behavior and allows us to establish communication with other living organisms. Prof.: Javier de Felipe (Co-director of Cajal Blue Brain Project) *Laboratorio de Circuitos Corticales, CTB. Universidad Politécnica de Madrid (UPM) e Instituto Cajal, CSIC*

Report Link: <http://www.madrimasd.org/informacionIdi/analisis/analisis/analisis.asp?id=42299>

Cajal Blue Brain Project 1st International Workday

International Workday

On May 17th the first international workday of the Cajal Blue Brain Project was held at the UPM. The event took place at the School of Computer Science (UPM) and more than

fifty people attended. Most of them were members of the Cajal Blue Brain project but also members of the International Blue Brain participated.

Full new on page 2





International Cajal Blue Brain Project Workday

International Workday

On May 17th the first international workday of the Cajal Blue Brain Project was held at the UPM. The event took place at the School of Computer Science (UPM) and more than fifty people attended. Most of them were members of the Cajal Blue Brain project but also members of the International Blue Brain participated.

The main aim of the workday was to pool the running scientific activities within the project related or shared with the international project as well as the following steps and future actions and collaborations.

The event consisted of several conferences dealing

with the main ongoing research areas in the project such as Electrophysiology, Volume & Density Data, EM Feature Extraction, Data Analysis and Visualization. These talks were followed by open discussions in which all the participants were involved.

A summary of the schedule was as follow:

- *Electrophysiology:*

- Methods (Prof.: Alfonso Araque)

- *Volume & Density Data:*

- Use of Volume and density data (Dr. Sean Hill)
- Cortical Circuits Laboratory (Prof.: Javier DeFelipe, Dr. Alberto Muñoz, Dra. Lidia

Alonso-Nanclares, Dra. Ruth Benavides-Piccione, Dr. Ángel Merchán)

- Overview of CajalBBP-Informatics (Dr. J.M. Peña)

- *EM Feature Extraction:*

- Use of Subcellular Data - Ultrastructure Builder (Dr. Daniel Keller)
- Microscopy Image Analysis (Dr. J.M. Peña & Dr. L. Baumela)

- *Data Analysis:*

- Analysis of neuromorphological data (D. Pedro L. López)

- *Visualization:*

- Overview Visualization (Dr. F. Schürmann)
- Visualization Efforts Spain (Prof.: Luis Pastor)

RTD Programmes Participation and Future Challenges

Cajal Blue Brain project has submitted proposals in different national and international research programmes during this period:

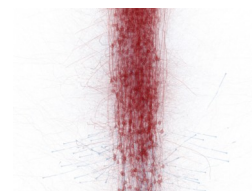
- SCOVIMI (PN 2008-2011, 2010 call), January 2010
- Human Resources: RyC (1), JdC (2), PTA (4), (PN 2008-2011 2010 call), February 2010
- TRUCO: Advanced Grant (2010 call, Ideas-VIIFP) March, 2010
- vNEUROGEN: FET Proactive Initiative (Call 5, ICT-VIIFP), April 2010
- Future challenge: Cajal Blue Brain Project is a partner within the Flagship initiative (EC) 'Simulation Brain' leaded by EPFL (Lausanne, Switzerland, Prof.: H. Markram (under preparation))

Other Contributions

PhD Thesis Defence

Theses reading during this period has been as follow:

- **D. Antonio LaTorre (UPM):** "A framework for hybrid dynamic evolutionary algorithms: multiple offspring sampling (mos)"
- **D. Pablo Toharia (URJC):** "Técnicas de recuperación por contenido de información multimedia y su aplicación a señal de vídeo no estructurado: optimizaciones en arquitecturas paralelas"
- **D. Jesús Montes Sánchez (UPM):** "Global behavior modeling: a new approach to grid autonomic management"



Inauguration of CeSViMa

INAUGURATION OF THE SUPERCOMPUTATION AND VISUALIZATION CENTRE IN MADRID, CESVIMA (CENTRO DE SUPERCOMPUTACIÓN Y VISUALIZACIÓN DE MADRID, CESVI-MA)

Source: Micinn

CeSViMa is the main centre in which the Cajal Blue Brain project is located. This center provides computational support for the scientific activities carried out in the project. The Minister of Science and Innovation, Cristina Garmendia, together with the President of the Universidad Politécnica de Madrid (UPM), Javier Uceda, have inaugurated the building that hosts both the Center of Integral Domotic (CeDInt) and the Center of Supercomputation and Visualization of Madrid (CeSViMa), in the 'Campus de Montegancedo' of UPM. These centers which are at the forefront of research in automation engineering and optics, ambient intelligence, supercomputing and interactive visualization, have had an investment of 11M € from MICINN, through several funding programs.



The minister has emphasized that these new research centers are two unique strengths of Montegancedo Campus of the UPM, which has reached the status of the International Campus of Excellence "due to its sectorial specialization, the adding of scientific, technological and entrepreneurial capacities that have been promoted in its environment and its global outreach.



These features, as has pointed out the Minister, have supposed to the Campus of Montegancedo a grant of 4 M € from the International Campus of Excellence Program which corresponds to the 8% of all resources allocated by the Ministry to the whole selected Campus to develop RTD activities for strengthening the International excellence.

The International Campus of Excellence Program is an initiative from the Government of Spain that seeks positioning our best universities in the international elite, promoting their educational, scientific and entrepreneurial capacities simultaneously, as well as their connection to the environment.

Cristina Garmendia has pointed out that the centers that have been opened today will play a key role in the excellence and competitiveness of the Universidad Politécnica de Madrid.

According to the Minister, 'collaboration with leading companies in their sectors such as IBM and T-Systems supports the targeting of these centers is adequate from the point of view of the productive sector, while projects such as the Cave of five screens from CeDInt or the Cajal Blue Brain Project from CeSViMa also demonstrate their utility regardless of market demands'.

According to the Minister's opinion, under this approach "the mission of knowledge transfer, so essential in the contemporary university, is assured." In addition, she noted that these centers "will have an important role in the driving of one of the fundamental missions of the university, especially under the changing of the model of production that is being addressed: the entrepreneurial mission."

More information: <http://www.micinn.es/portal/site/MICINN/>



CeSViMa

CeSViMa is currently located in the Scientific and Technological Park of Montegancedo of the UPM. CeSViMa provides tools for high performance computing and advanced interactive visualization, providing computer support to national and international research projects within four basic areas: Astronomy, Space and Earth Sciences, Biomedicine and Health Sciences, Chemistry and Materials and Physics and Engineering. Currently, CeSViMa is integrated into the Spanish Supercomputing Network (RES), is included into the directory of Infrastructures and Laboratories Network of the Community of Madrid and is a member of the e-Ciencia Spanish Network.

Supercomputer Magerit

Magerit is a cluster consisting of 1204 computer nodes, of which 1036 nodes are eServer BladeCenter JS20, each one of them contains two PPC 2'2 GHz (8.8 GFlops) processors with 4 GB RAM and the rest 168 nodes are eServer BladeCenter JS21 with four PPC 2'3GHz (9.2 GFlops) processors with 8 GB RAM, implying 2,744 CPUs and 5.5TB RAM. All the nodes operate independently and with the same software configuration.

More information: www.cesvima.upm.es



CeSViMa Inauguration

About CeSViMa



POLITÉCNICA



CONTACT DETAILS

CeSViMa
Edificio CeDInt-CeSViMa
Parque Científico UPM
Campus de Montegancedo
28223 Pozuelo de Alarcón
Madrid. Spain.

Tel: +34-914524900
E-mail: info@cajalbbp.com



POLITÉCNICA



CeSViMa

The Cajal Blue Brain Project is hosted by the Universidad Politécnica de Madrid (UPM) in the Scientific and Technological Park of Montegancedo Campus. Computational needs and support infrastructure required by CajalBBP are provided by two of the Research Centers of the Park, the Centro de Tecnología Biomédica (CTB) and the Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid, CeSViMa, which is focused on the massive storage of information, high-performance computing and advanced interactive visualization.

More information: www.cesvima.upm.es

Research Master Programme



The Master's Degree in Advanced Computing for Science and Engineering (*Máster Universitario en Computación Avanzada para Ciencias e Ingenierías - CACI*) from the Universidad Politécnica de Madrid (UPM) is an interdepartmental Master that has the support of the Center for Supercomputing and Visualization Madrid (Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid – CeSViMa, www.cesvima.upm.es). CACI program is part of the postgraduate offer of the School of Informatics of UPM.

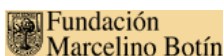
GENERAL INFORMATION

- Available positions: CACI offers **25 positions for new students**.
- Application Periods: **For the 2010-11 Academic Year: June 27th, 2010.**
https://www.upm.es/preinscripcion_titulosoficiales/inscripcion.upm?idioma=I

- Communication of acceptance: **July 7th, 2010**
- Start date of the program: **September 2nd, 2010.**

More information: <http://caci.cesvima.upm.es>

Sponsorship



POLITÉCNICA



CAJAL BLUE BRAIN PROJECT

Volume 2, issue 4. December 2010

INSIDE THIS ISSUE:

Cajal Blue Brain Project	1, 2
CBB Project Other Contrinutions	2
X Science Week	3
2010 Prizes	3
RES User's Meeting at UPM	4

Special points of interest:

- A study carried out from the CCB Project is published in the prestigious scientific journal 'Science'
- Dissemination Activities: CBB participates in the X Science Week (2010).
- CBB Other Contributions
- 2010 Prizes
- CeSViMa: RES held the 4th User's Meeting at UPM

Cajal Blue Brain in Science 'From the Connectome to the Synaptome: An Epic Love Story'

REVIEW

From the Connectome to the Synaptome: An Epic Love Story

Javier DeFelipe

A major challenge in neuroscience is to decipher the structural layout of the brain. The term "connectome" has recently been proposed to refer to the highly organized connection matrix of the human brain. However, defining how information flows through such a complex system represents so difficult a task that it seems unlikely it could be achieved in the near future or, for the most pessimistic, perhaps ever. Circuit diagrams of the nervous system can be considered at different levels, although they are surely impossible to complete at the synaptic level. Nevertheless, advances in our capacity to many macro- and microscopic data may help establish a realistic statistical model that could describe connectivity at the ultrastructural level, the "synaptome," giving us cause for optimism.

What mysterious forces precede the appearance of the processes [dendrites and axon], promoting their growth and ramification, provoking the coherent migration of the cells and fibres in predetermined directions, as if obeying a wise architectonic plan, and finally establishing those protoplasmic kisses, the intercellular articulations [synapses] that appear to constitute the final ecstasy of an epic love story? —Santiago Ramón y Cajal (*Recuerdos de mi Vida*, Moya, Madrid, 1917)

Early Circuit Diagrams: The Neuron Doctrine and the Dynamic Polarization of Nerve Cells

From the outset of Cajal's studies in 1888 with the revolutionary method of Golgi, he provided strong support for his belief that dendrites and axons and freely in the nervous system and that they communicate by contact (1). This hypothesis contrasted with the most prevalent idea at the time, developed by Gerlach, that the elements of the nervous system formed a continuum (Fig. 1).

The existence of a continuous network would more readily explain the flow of currents, but how could this be possible through an infinitely interrupted and fragmented nervous system (Fig. 2)? Cajal proposed in 1891 that neurons showed a morphological and functional polarization in such a way that neurons could be divided in general into three functionally distinct regions: a receptor apparatus (formed by the

dendrites and soma), the emission apparatus (the axon), and the distribution apparatus (terminal axonal arborization). This idea was based on the direction followed by impulses in cer-

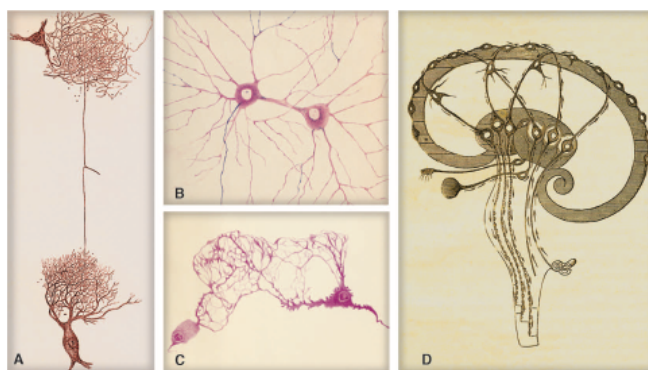


Fig. 1. In the reticular theory, the brain was thought to be made up of a mesh of nerve cell processes. (A) A drawing from Gerlach from 1872 showing two nerve cells from the spinal cord of the ox. According to Gerlach, nervous activity was driven through a network of neural elements formed by axons (axonal network) and dendrites (dendritic network). (B and C) Drawings of ganglion cells from the human retina and of cells from the dog's gall-bladder ganglia produced by Dogiel in 1893 and 1899, respectively. (D) Luys' schematic illustration from 1878 showing the processing of sensory-motor cerebral activity. [From (26)]

tain regions of the nervous system in which their activity clearly reflected the anatomical routes the impulse followed, such as in the visual and olfactory systems (Fig. 3, left). Cajal's new ideas about the connections between neurons led to novel theories on the relationship between neuronal circuits and brain function. Indeed, this hypothesis gave rise to a new era in neuroscience and to the tracing of the first point-to-point connectivity maps of the nervous system (Fig. 3, right).

Visualization of the Synaptic Cleft: The Discovery of the Physical Separation Between Neuronal Processes

In the 1930s, it had been shown histologically that the terminal axonal bouton or synaptic specialization was separated by a "membranous synaptic barrier" (2, 3). The large number of studies demonstrating this phenomenon resolved this issue for the vast majority of scientists; therefore, they turned their interest to other aspects of synaptic structure. At the areas of contact between the axon terminal and the soma or dendrite, only one membrane was visible (the synaptic membrane), presumably because the membrane of the pre- and postsynaptic elements were so close together that only a single membrane could be distinguished. Thanks to the introduction of transmission electron microscopy (TEM) in the 1950s, along with the development of methods to prepare nervous tissue for ultrastructural analysis, the nature of synapses was examined, confirming a critical aspect of the neuron theory: The pre-

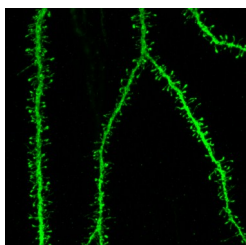
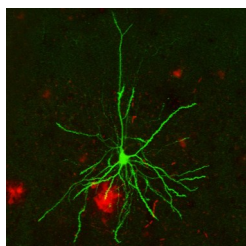
synaptic and the postsynaptic elements in both invertebrate and vertebrate nervous tissues are physically separated by a space of approximately 10 to 20 nm, the synaptic cleft (4, 5). This essentially confirmed the observations and theories of Cajal.

Exceptions that Challenge the Neuron Doctrine and the Law of Dynamic Polarization

The appearance of new techniques to study the nervous system at the anatomical, physiological,

Instituto Cajal (Consejo Superior de Investigaciones Científicas) and Laboratorio de Circuitos Corticales (Centro de Tecnología Biomédica, Universidad Politécnica de Madrid), Spain. E-mail: defelipe@icaj.csic.es

Professor Javier de Felipe, Full Professor at the Instituto Cajal (CSIC), Head of the Cortical Circuits Laboratory (UPM-CSIC) and Director of the Neurobiology area in the Cajal Blue brain Project (UPM-CSIC), has published in the prestigious journal Science the article entitled: 'From the Connectome to the Synaptome: An Epic Love Story'



'From the Connectome to the Synaptome: An Epic Love Story'

Abstract

A major challenge in neuroscience is to decipher the structural layout of the cerebral microcircuits and how these circuits contribute to the functional organization of the brain. The term "connectome" has recently been proposed to refer to the highly organized connection matrix of the human brain. Later, this term was adopted to describe maps of neural circuits in general. In this article, the term 'connectome' is proposed to refer to the map of connections at the macroscopic and intermediate level or by using light microscopy, and the term 'Synaptoma' is introduced to refer to the set of interconnections established by neurons at synaptic level or ultrastructural level. For many scientists 'synaptoma' obtaining represents so difficult task that it seems unlikely it could be achieved in the near future or, for the most pessimistic, perhaps ever. However, the author of this article is optimistic and suggests that the use of new tools for computational and structural analysis and following an appropriate strategy, a realistic statistical model may be established that could describe the layout of the cerebral circuits at the ultrastructural

al level, the "synaptome. Thus, that major challenge in neuroscience could be reached, since only by combining studies at all three levels, macroscopic, intermediate and ultrastructural, can we fully understand the structural plan of the brain as a whole.

Reference: *Science* 26 November 2010: 1198-1201.
DOI:10.1126/science.1193378

Cortical Circuits Laboratory (CCL), UPM-CSIC (Centro de Tecnología Biomédica, Campus de Montegancedo, UPM)

Cortical Circuits Laboratory (CCL) is located at the Campus de Montegancedo from the UPM and is led by Prof. DefElípe. CCL, created in 2008, is a joint research laboratory between the UPM and the Cajal Institute (CI) from CSIC (Spanish Council for Research), located at UPM. The CCL was created as a UPM experimental neuroscience unit, made up of researchers from the neuroscience field with large experience coming from the IC-CSIC, together with scientists from the Computer Science area from UPM. The CI has a

long history of more than 100 years in which it has made many relevant contributions to the understanding of the structure and the function of the nervous system. CCL was created with the spirit of making the technological and the experimental studies of the brain and the nervous system converge. Main research line conducted by CI at the CCL is focused on the analysis of the microanatomic and neurochemical organization of the brain cortex, by means of a variety of techniques such as, the use of intracellular injections, histochemical and immunocytochemical techniques for optical and electron microscopy, and 3D reconstruction methods. CCL is fully settled with the equipment needed to carry out the ongoing research activities. Also, because of its international dimension, CCL is currently collaborating with external research groups belonging to leaders universities and research centers on the field such as Columbia University (USA), Heidelberg University (Germany), The University of Cambridge (England) and others.

Other Contributions

PhD Thesis Defence

Theses reading during this period has been as follow:

Title: Estudio de la inervación perisomática neuronal en la corteza cerebral normal y en la enfermedad de Alzheimer. Doctorando: **Lidia Blazquez-Llorca** (Tesis co-dirigida con Virginia García-Marín). Universidad: Complutense de Madrid (Facultad de Biología), 2010. Calificación: Apto Cum Laude

Title: Optimización de procesos de adquisición de conocimiento en Biología Computacional. Doctorando: **Santiago Gonzalez Tortosa**. Directores: Víctor Robles, Fazel Famili. Universidad Politécnica de Madrid, 2010. Calificación: Cum Laude.

Cortical Circuits and Cognition: Cajal Blue Brain Project

Cajal Blue Brain Project participated in the X Science Week which was held in Madrid in November 8-21, 2010.

With the presentation entitled 'Cortical Circuits and Cognition: Cajal Blue Brain Project', CBBP participated in this event of Scientific Diffusion within the planned activities for the X Science Week in Madrid. The event was conducted not only to the scientific community but also to the public at large.

The event, organized by UCM (D. Carlos Pelta), took place on November 11, and consisted of several conferences followed by a round table. The presentation brought together more than one hundred attendees at the 'Colegio Oficial de Médicos de Madrid'.

The Vice President for Research of the Universidad Politécnica de Madrid,

presented this event along with co-directors of the project Prof.: J. DeFelipe and Prof.: J. M. Peña, Neuroscience and Computational Science experts, respectively. The event also involved other experts from related fields such as D. M. Martín-Loeches (UCM-ISCIII), D. Kostadin Koroutchev (UAM), D. Fernando Maestú (UCM and CTB-UPM) and D. José Luis Muñiz (CIEMAT).

Entrada libre, únicamente limitada por el aforo de la sala
http://www.cajal.csic.es Telf.: +34 91 585 47 50

*2010 Science Week:
Dissemination
Activities in the Cajal
Blue Brain Project.*

Prizes and Awards

BIOMAG-2010 MEG brain data analysis competition

The work "Classification of MEG data using a combined machine learning approach" by Roberto Santana, Concha Bielza and Pedro Larrañaga, members of the Cajal Blue Brain Project, received one of the prizes of the BIOMAG-2010 MEG brain data analysis competition. BIOMAG is an international conference devoted to research on biomagnetism, particularly its application to brain and heart study.

One of the current problems in the field is the determination, from the recorded MEG data, of which are the structural and functional relationships of the brain components.

The data analysis competition included three different problems. The first problem consisted of classifying a given stimulus from the analysis of recorded MEG data from four subjects. Six research groups from different countries participated of this problem two winners were declared, a group from Carnegie Mellon University and the group from the Cajal Blue Brain Project. There was not winner for the second problem and a group from the University College University of London won the prize for the third problem. The works that won the challenge were presented in a special session of the BIOMAG-2010 conference. The results are reported in MEG community web page (<http://megcommunity.org/>).

Comunidad de Madrid-Micro-videos 2010 Prize

Juan Morales, member of the Cajal Blue Brain Project, was awarded by CAM with the 2010 prizes on micro-videos. More information: <http://www.madrimasd.org/lanochedelosinvestigadores/concurso-de-micro-videos/micro-videos-ganadores/?pag=ganadores>

*Cajal Blue Brain
Participants Prizes*



POLITÉCNICA



CONTACT DETAILS

CeSViMa
Edificio CeDInt-CeSViMa
Parque Científico UPM
Campus de Montegancedo s/n
28223 Pozuelo de Alarcón
Madrid. Spain.

E-mail: info@cajalbbp.com



POLITÉCNICA



CeSViMa

The Cajal Blue Brain Project is hosted by the Universidad Politécnica de Madrid (UPM) in the Scientific and Technological Park of Montegancedo Campus. Computational needs and support infrastructure required by CajalBBP are provided by two of the Research Centers of the Park, the Centro de Tecnología Biomédica (CTB) and the Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid, CeSViMa, which is focused on the massive storage of information, high-performance computing and advanced interactive visualization.

More information: www.cesvima.upm.es

RES USER'S MEETING

The IV RES Users's Meeting (RES - Spanish Supercomputing Network) was held in Madrid on December 15th 2010.

The workday, organized by CeSViMa, took place at:

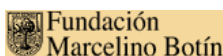
Rectorado, Universidad Politécnica de Madrid, Edificio A
Campus Ciudad Universitaria
C/Ramiro de Maeztu, 7 CP 28010 Madrid

Agenda

- 10.30h - Presentation of the Universidad Politécnica de Madrid (*Sr.D. Gonzalo León Serrano, Vice President for Research*)
- 11.00h - Presentation of the Centro de Visualización y Visualización de Madrid, CeSViMa, (*Prof. Sr. D. Vicente Martín Ayuso, Director of CeSViMa*)
- 11.30h - Coffee Break
- 11.45h - Presentation of the Ministerio de Ciencia e Innovación
- 12.15h - RES General Presentation
- 12.45h - Chemistry, Science and Technology of Materials
- 13.15h - Biology and Life Science
- 13.45h - Break (lunch)
- 15.00h - Physics and Engineering
- 15.30h - Astronomy, Space and Earth Science
- 16.00h - Presentation of the Access Committee
- 16.30h - Presentation of the Users Committee
- 17.00h - Coffee Break
- 17.20h - Round Table with the Users Committee
- 18.00h - Conclusions and closure



Sponsorship



POLITÉCNICA

More information: http://www.bsc.es/plantillaA.php?cat_id=681

CAJAL BLUE BRAIN PROJECT

Volume 3, issue 5. June 2011

INSIDE THIS ISSUE:

FET Flagship: HBP	1,2
Alzheimer 3n: a new	3
CBB Project Other Contributions	3

Special points of interest:

- UPM participates in the FET-Flagship HBP
- HBP Press Conference held in Madrid.
- Alzheimer 3n Proposal
- CBB Other Contributions

A FET FLAGSHIP INITIATIVE

'The Human Brain Project-Preparatory Study'

The Human Brain Project in Brief

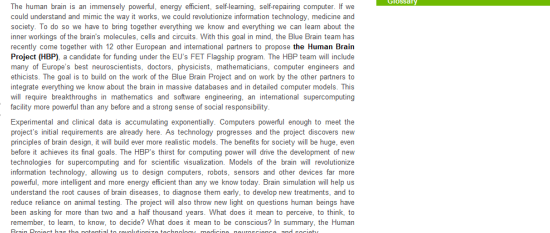


The aim of the HBP is to build biologically detailed simulations of the complete human brain and to create the informatics, modeling and supercomputing technologies necessary to do so. The simulations created by the project will serve as the basis for new diagnostic tools and treatments for brain disease, new prosthetic technologies for people with disabilities, a new class of low energy information technologies with brain-like intelligence, and a new generation of intelligent robots.

The human brain can be seen as an immensely powerful, energy efficient, self-repairing, self-teaching computer. If we could understand and mimic the way the brain works, we could revolutionize information technology, medicine and society. This is what the HBP will seek to achieve. To do so, it will bring together everything we know and everything we can learn about the inner workings of the brain's molecules, cells and circuits, collect the knowledge in massive databases, and use it to build biologically detailed simulations of the complete human brain.

The benefits for society will be huge. Even before the project achieves its final goals, HBP brain models will revolutionize information technology, making it possible to design computers, robots, sensors and other devices far more powerful, more intelligent and more energy efficient than today. Brain models will help us understand the root causes of brain diseases, and to diagnose them early, when they can still be treated. They will make it easier to develop new cures for brain disease, reducing our reliance on animal testing. They will help us understand how the brain ages, and how to slow these changes and nurture a healthy brain for our children. In summary, the HBP will produce dramatic advances in technology, a new understanding of the way the brain works and a new ability to cure its diseases.

The HBP will be a European-led project with partners all over the world. The current HBP Consortium consists of 13 universities and research institutions from 9 EU member states and associate members, led by Switzerland's EPFL. The EU has shortlisted the HBP, and five other projects, as candidates projects for its new FET Flagship Program. It is now funding the candidates to conduct feasibility studies, which they will complete in April 2012. The studies will cover all relevant scientific, organizational and financial issues. On this basis, the European Commission will select two or more projects to become full-scale Flagship Initiatives. The projects selected will receive significant European and national funding for a period of up to ten years.





A FET-Flagship Initiative: 'The Human Brain Project- Preparatory Study'

The aim of the HBP is to build biologically detailed simulations of the complete human brain and to create the informatics, modeling and supercomputing technologies necessary to do so. The simulations created by the project will serve as the basis for new diagnostic tools and treatments for brain disease, new prosthetic technologies for people with disabilities, a new class of low energy information technologies with brain-like intelligence, and a new generation of intelligent robots.

The human brain can be seen as an immensely powerful, energy efficient, self-repairing, self-teaching computer. If we could understand and mimic the way the brain works, we could revolutionize information technology, medicine and society. This is what the HBP will seek to achieve. To do so, it will bring together everything we know and everything we can learn about the inner workings of the brain's molecules, cells and circuits, collect the knowledge in massive databases, and use it to build biologically detailed simula-

tions of the complete human brain.

The benefits for society will be huge. Even before the project achieves its final goals, HBP brain models will revolutionize information technology, making it possible to design computers, robots, sensors and other devices far more powerful, more intelligent and more energy efficient than today. Brain models will help us understand the root causes of brain diseases, and to diagnose them early, when they can still be treated. They will make it easier to develop new cures for brain disease, reducing our reliance on animal testing. They will help us understand how the brain ages, and how to slow these changes and nurture a healthy brain for our children. In summary, the HBP will produce dramatic advances in technology, a new understanding of the way the brain works and a new ability to cure its diseases.

The HBP will be a European-led project with partners all over the world. The current HBP Consortium consists of 13 universities and research institutions from 9 EU mem-

ber states and associate members, led by Switzerland's EPFL. The EU has shortlisted the HBP, and five other projects, as candidates projects for its new FET Flagship Program. It is now funding the candidates to conduct feasibility studies, which they will complete in April 2012. The studies will cover all relevant scientific, organizational and financial issues. On this basis, the European Commission will select two or more projects to become full-scale Flagship Initiatives. The projects selected will receive significant European and national funding for a period of up to ten years.

Universidad Politécnica de Madrid – Cortical Circuits Laboratory

In the HBP-PS, UPM will coordinate the HBP's effort in connectomics – the study of the connections among brain cells. The Institute will contribute its long experience in experimental neuroscience, and its experience as coordinator of the Cajal Blue Brain project, in which it has collaborated closely with EPFL.

HBP-PS Press Conference: Madrid, May 10th, 2011

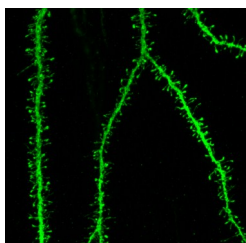
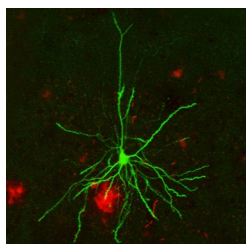
Invitation BREAKFAST INTERVIEW May 10th, with Henry Markram, coordinator of the Human Brain Project

Henry Markram, coordinator of "The Human Brain Project (HBP)", and researcher at the Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) in Switzerland, explained on Tuesday May 10th the scope of this international project, which aims to develop a detailed computer model of the human brain to advance the understanding of this structure and the treatment of its illnesses.

Day: Tuesday May 10th 2011

Time: 10:00h.

Site: Rectorado de la Universidad Politécnica de Madrid. C/Ramiro de Maeztu, 7. Ciudad Universitaria. Madrid.



Other Contributions



CONTACT DETAILS

CeSViMa
Edificio CeDInt-CeSViMa
Parque Científico UPM
Campus de Montegancedo s/n
28223 Pozuelo de Alarcón
Madrid. Spain.

E-mail: info@cajalbbp.com



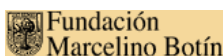
CeSViMa

The Cajal Blue Brain Project is hosted by the Universidad Politécnica de Madrid (UPM) in the Scientific and Technological Park of Montegancedo Campus. Computational needs and support infrastructure required by CajalBBP are provided by two of the Research Centers of the Park, the Centro de Tecnología Biomédica (CTB) and the Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid, CeSViMa, which is focused on the massive storage of information, high-performance computing and advanced interactive visualization.



More information: www.cesvima.upm.es

Sponsorship



CAJAL BLUE BRAIN PROJECT

Volume 3, issue 6. December 2011

'Alzheimer 3n'

A CBBP, UPM, CSIC & REINA SOFÍA FOUNDATION INITIATIVE

INSIDE THIS ISSUE:

Alzheimer 3n Project	1, 2
CBBP Main Contributions	3
Training Activities: <i>Virtualization and Real Virtuality.</i>	4

Special points of interest:

- Alzheimer 3n Proposal
- CBB Main Contribution Contributions
- Technical Training at the CeSViMa

"THREE PILLARS THAT SUPPORT THE STUDY OF ALZHEIMER'S DISEASE"

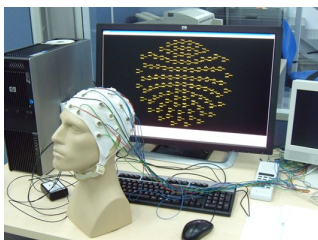
The **Alzheimer - 3n** project aims to adopt an integrated approach to study the disease. Thus, it is necessary to involve the infrastructure, and the technical and human resources, of the **Cajal Blue Brain project**, in conjunction with the Alzheimer's Centre of the Reina Sofia Foundation and the Severo Ochoa Centre for Molecular Biology CSIC-UAM, supported by other institutions, both public and private entities.

The term 3π (3π) refers to the three pillars that will support the research: **Circuits** (gene, molecule, structure, synapses, function), **Computation** (database, data analysis, optimization, visualization, simulation) and **Cognition** (functional neuroimaging, EEG, MEG, neurology, psychiatry, psychology). We expect that the organization of this project will serve as a model for international research into this disease and that our initiative will be adopted in other countries in order to increase the impact of global research to fight this condition.

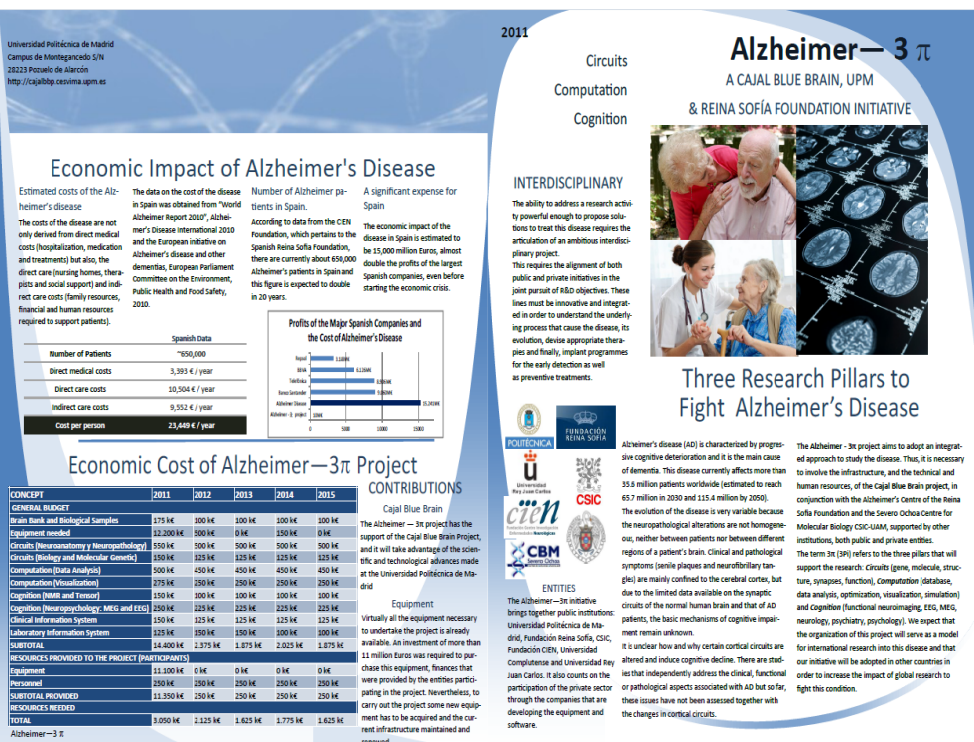
The very foundation of the project lays on the provision of available clinical data together with related experimental data. It is therefore necessary to establish a means to gather data automatically, efficiently and in a well-organized manner at the following two levels:

- Clinical data from the patients and from the medical tests performed on them, including drug treatments, therapies and also the monitoring of their evolution.
- Data from brain tissue samples, ranging from biomolecular and genetic information to neuroanatomical data..





The UPM has the second most powerful computer in Spain, the Magerit system at the CeSViMa. It has more than 3000 IBM Power processors for storage, analysis and simulation.



Cajal Blue Brain 2011 Main Contributions

JOURNAL PAPERS

Elston G, Benavides-Piccione R, Elston A, Manger P and Defelipe J (2011). Pyramidal cells in prefrontal cortex: comparative observations reveal unparalleled specializations in neuronal structure among primate species.. *Front. Neuroanat.* 5:2. doi: 10.3389/fnana.2011.00002

López, PL, Bielza C, Larrañaga P, Benavides-Piccione R, DeFelipe J (2011) Models and simulation of 3D neuronal dendritic trees using Bayesian networks. *Neuroinformatics* (in press).

Alonso-Nanclares L, Kastanauskaite A, Rodriguez JR, Gonzalez-Soriano J, DeFelipe J (2011) A stereological study of synapse number in the epileptic human hippocampus. *Front. Neuroanat.* 5:8. doi: 10.3389/fnana.2011.00008

Morales J, Alonso-Nanclares L, Rodríguez J-R, DeFelipe J, Rodríguez Á and Merchán-Pérez Á (2011) ESPINA: a tool for the automated segmentation and counting of synapses in large stacks of electron microscopy images. *Front. Neuroanat.* 5:18. doi: 10.3389/fnana.2011.00018

D. Vidaurre, C. Bielza, P. Larrañaga (2011). On nonlinearity in neural encoding models applied to the primary visual cortex. *Network: Computation in Neural Systems*, 22 (1-4), 97-125.

R. Armañanzas, P. Larrañaga, C. Bielza (2011). Ensemble transcript interaction networks: A case study on Alzheimer's disease. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. In Press.

D. A. Morales, Y. Vives-Gilabert, B. Gómez-Ansón, E. Bengoetxea, P. Larrañaga, C. Bielza, J. Pagonabarraga, J. Kulisevsky, I. Corcuera-Solano, M. Delfino. (2011). Predicting dementia development in Parkinson's disease using Bayesian network classifiers. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. Under review with answers for reviewers.

A. Gracia, S. Gonzalez, V. Robles, A. Sanchez and M. Rubio (2011). MedVir: Representation of multidimensional medical data with Virtual Reality, *BMC Bioinformatics*. In progress

LaTorre, A., Muelas, S., Peña, J. M., Merchán-Pérez, A., & Rodriguez, J. R. (2012). A robust approach for the detection of synaptic vesicles. *Journal article*. In progress.

CONFERENCES CONTRIBUTIONS

A. LaTorre, Muelas, S., Peña, J. M., Santana, R., Merchán-Pérez, A., & Rodriguez, J. R. (2011). A differential evolution algorithm for the detection of synaptic vesicles. In 2011 IEEE Congress on Evolutionary Computation, CEC 2011 (pp. 1687–1694).

D. Morales, C. Bielza, and P. Larrañaga (2011). Spatial clustering analysis of functional magnetic resonance imaging data. *Conference on Mathematics of Medical Imaging*

R. Santana, C. Bielza, P. Larrañaga (2011). An ensemble of classifiers approach with multiple sources of information. *International Conference on Artificial Neural Networks (ICANN-2011)*.

J. Morales, A. Rodríguez, J. R. Rodríguez, J. de Felipe y A. Merchán-Pérez. "Characterizing and extracting the synaptic apposition surface for the analysis of synaptic geometry" 5th Workshop on Data Mining in Functional Genomics and Proteomics: current trends and future directions, J. M. Peña y F. Famili (Eds.), pp. 63-72 Atenas, Grecia. Sep., 2011

J. Morales, J. G. Peña, J. Fernández y A. Rodríguez. "Towards a scalable ESPINA for neuroscience data analysis" ASME 2011 World Conference on Innovative Virtual Reality, WINVR/2011", Accepted, in press (10 pp.). Milán, Italia Jun., 2011



CONTACT DETAILS

CeSViMa
Edificio CeDInt-CeSViMa
Parque Científico UPM
Campus de Montegancedo s/n
28223 Pozuelo de Alarcón
Madrid. Spain.

E-mail: info@cajalbbp.com



CeSViMa

The Cajal Blue Brain Project is hosted by the Universidad Politécnica de Madrid (UPM) in the Scientific and Technological Park of Montegancedo Campus. Computational needs and support infrastructure required by CajalBBP are provided by two of the Research Centers of the Park, the Centro de Tecnología Biomédica (CTB) and the Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid, CeSViMa, which is focused on the massive storage of information, high-performance computing and advanced interactive visualization.



More information: www.cesvima.upm.es

TRAINING ACTIVITIES:

Visualization and Real Virtuality

The RES (Spanish Supercomputing Network) coordinated by BSC and CeSViMa in cooperation with the University of Zaragoza will organize the technical training titled **Virtualization and Real Virtuality**.

Objectives:

Researchers and companies can access to the RES resources and develop their research. A good way of showing the results in order to let the experts improve their knowledge and experience and to make it more understandable for the general public will be the Virtualization and Real Virtuality construction of models showing their outcome.

This seminar will be a workshop in which the different node technicians will learn the operation of a Virtualization and Real Virtuality (V&RV) device recently available to the RES community.

The attendance could also be useful to researchers because they will learn about the V&RV device and they will be able to consider the usefulness and applications of the simulations that can be developed.

Target group:

The seminar is specialized and is aimed at all the RES nodes technical teams but any of the current RES users or potential users will be more than welcome.

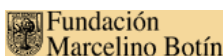
Date:

Wednesday, 14 December, 2011 (All day) to Thursday, 15 December, 2011 (All day)

Venue:

CeSViMa – Parque Tecnológico de la UPM
Campus de Montegancedo
28223, Pozuelo de Alarcón, Madrid.

Sponsorship



CAJAL BLUE BRAIN PROJECT

Volume 4, issue 7. June 2012

Restructuring of the Cajal Blue Brain Project

Cajal Blue Brain Project



The origins of this project span back to 2005, when *L'École Polytechnique Fédérale de Lausanne* (Switzerland) and IBM jointly announced their ambitious project to create a functional model of the brain using IBM's supercomputer, *Blue Gene*. By the end of 2006, the *Blue Brain* project had created a model of the neocortical column, the basic functional unit of the brain. However, the objectives defined for the project, within the 10 year period established, meant it had to become an international initiative. This is the context in which the *Cajal Blue Brain Project (CBBP)*, the Spanish contribution to the global project as a whole came into being, led by the Universidad Politécnica de Madrid and the

Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

The project is markedly interdisciplinary in nature, requiring the collaboration of scientists from different fields. The long-term objectives of the Cajal Blue Brain can be summarized as follows:

Key Objectives

- To decode the synaptome or detailed map of the synaptic connections of the cortical column and, as a result, reconstruct all its components.
- To give a strong boost to research on the cortical column, exploring in depth current hypotheses about its normal function and dysfunctions (especially Alzheimer's disease).
- To devise new methods to process and analyze the experimental data obtained in the aforementioned research studies.
- To develop computer technology to study neuronal functions using graphics tools and visualization methods.

Other Objectives

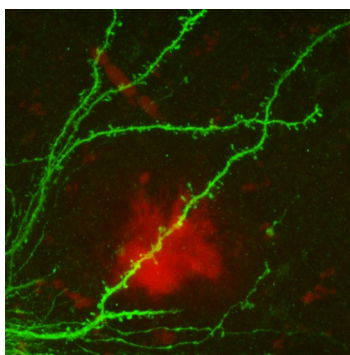
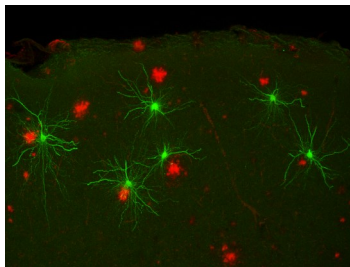
- To understand the implication of glial cells and blood vessels in the organization of the cortical column.
- To study the modulation of the functional organization of the cerebral cortex by cortical and subcortical afferent connections.
- To decipher the functional organization of cortical circuits *in vitro*.
- To simulate *in silico* the activity of the cortical column by means of a supercomputer.

INSIDE THIS ISSUE:

Cajal Blue Brain Project	1, 2
Alzheimer 3 n Project	3
HBP-PS Closure	3
HBP Next steps	3

Special points of interest:

- New structure of the CBBP
- Alzheimer 3n Project: The Spanish Queen Sofia has visited the research facilities at the CEI Montegancedo (UPM)
- HBP-PS Closure
- HBP Next steps



Restructuring the Cajal Blue Brain Project

New Structure of the Project

From 2012 the project will be organized as follows:

◆ Project Director

◆ Project Manager

◆ Scientific Blocks:

• Neuroscience (NS):

Module NS1: Neuroscience

• Neurocomputing (NC):

Module NC1: Data Mining

Module NC2: Image Processing

Module NC3: Visualization

Module NC4: Informatics Tools

Organigram of the Project

MINECO-SEIDI: Ministerio de Economía y Competitividad-Secretaría de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación
UPM/CSIC: Universidad Politécnica de Madrid/Consejo Superior de Investigaciones Científicas
DP: Project Director
GP: Project Manager
CDE: Strategic Management Committee
CCT: Scientific Committee

NEUROSCIENCE:

NC1: Neuroscience Module

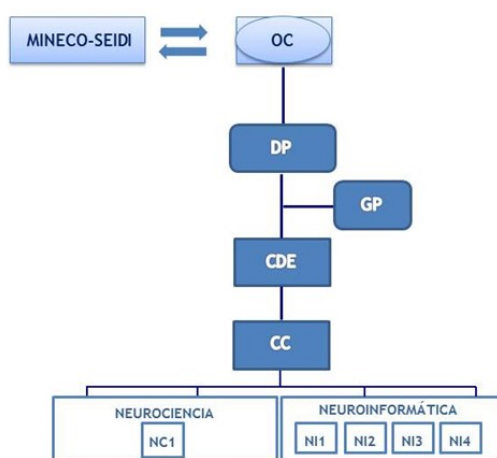
NEUROINFORMATICS:

NI1: Data Mining Module

NI2: Image Processing Module

NI3: Visualization Module

NI4: Informatics Tools Module



Alzheimer 3π Project

The Spanish Queen Sofía has visited the research facilities at the CEI Montegancedo (UPM) where they develop key aspects of this project which is leading by researchers from UPM and CSIC.

The first comprehensive analysis of the Alzheimer will be provided by a multidisciplinary research team led by the Universidad Politécnica de Madrid (UPM) and the Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). The project, entitled Alzheimer 3π, has the main objective of the creation of microscopic maps of the total brain of people affected by the disease.

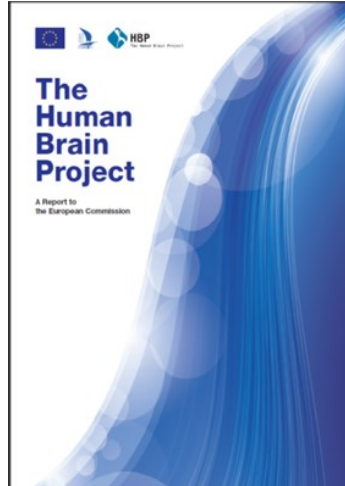
Participant Scientists have detailed some of the fundamental aspects of the project to the Queen Sofía, who has toured the facilities of the Campus of International Excellence Montegancedo of UPM, where he performed fundamental aspects of the Alzheimer 3π Project are being implemented. Her visit is framed within the cooperation agreement signed on October 20th between the Reina Sofía Foundation, CSIC, UPM and the National Alzheimer's Association (AFALcontigo) with the aim of promoting research in neurodegenerative diseases, with special application to this dementia.

The Queen Sofía was escorted by the Minister of Health, Social Services and Equality, Ana Mato, the President of the UPM, Javier Uceda, and President of CSIC, Emilio Lora-Tamayo. Moreover, the Minister of Education and Employment of the Community of Madrid, Lucia Figar, Secretary of State for Research, Development and Innovation, Carmen Vela, the president of the Reina Sofía Foundation, Arturo Coello, and the president of AFALcontigo, Blanca Clavijo, among other authorities. Source: CanalUPM



The Spanish Queen Sofía has visited the research facilities at the CEI Montegancedo (UPM)

HBP-PS Closure: *The Human Brain Project-Preparatory Study finished on April.*



The Human Brain Project-Preparatory Study has already finished. Last April the HBP Report was delivered to the EC as committed.

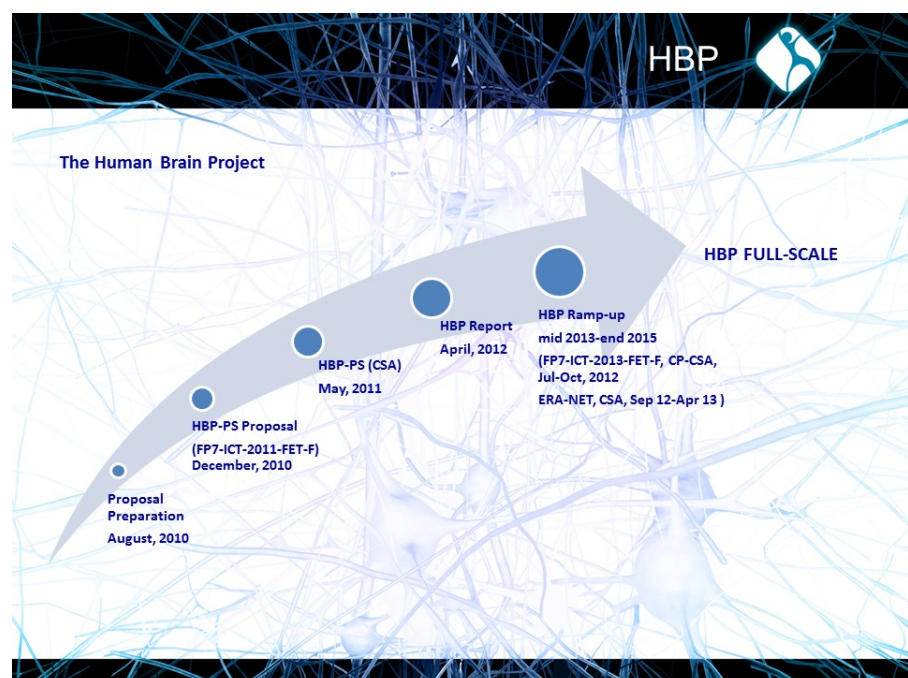
In this report, we argue that the convergence between ICT and biology has reached a point at which it can turn this dream into reality. It was this realization that motivated the authors to launch the Human Brain Project – Preparatory Study (HBP-PS) – a one year EU-funded Coordinating Action in which nearly three hundred experts in neuroscience, medicine and computing came together to develop a new “ICT-accelerated” vision for brain research and its applications. In this report the conclusions of this work are presented.

A new foundation for brain research

The Human Brain Project should pursue four goals, each building on existing work, and acting as a catalyst for new research.

1. **Data**: generate strategically selected data essential to seed brain atlases, build brain models and catalyse contributions from other groups.
2. **Theory**: identify mathematical principles underlying the relationships between different levels of brain organisation and their role in the brain’s ability to acquire, represent and store information.
3. **ICT platforms**: provide an integrated system of ICT platforms providing services to neuroscientists, clinical researchers and technology developers that accelerate the pace of their research.
4. **Applications**: develop first draft models and prototype technologies demonstrating how the platforms can be used to produce results with immediate value for basic neuroscience, medicine and computing technology.

HBP NEXT STEPS



HBP-PS Closure

HBP Next Steps



CONTACT DETAILS

Center for Biomedical Technology (CTB)
Parque Científico UPM
Campus de Montegancedo s/n
28223 Pozuelo de Alarcón
Madrid. Spain
E-mail: info@cajalbbp.com



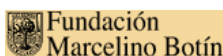
CTB

The Cajal Blue Brain Project is hosted by the Universidad Politécnica de Madrid (UPM) in the Scientific and Technological Park of Montegancedo Campus. Computational needs and support infrastructure required by CajalBBP are provided by two of the Research Centers of the Park, the Centro de Tecnología Biomédica (CTB) and the Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid, CeSViMa, which is focused on the massive storage of information, high-performance computing and advanced interactive visualization.

More information: www.ctb.upm.es



Sponsorship



CAJAL BLUE BRAIN PROJECT

Volume 4, issue 8. December 2012

2012 Cajal Blue Brain Project

2012 Cajal Blue Brain Project

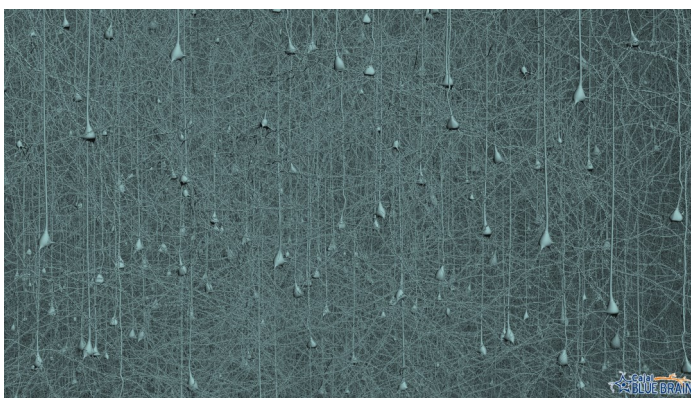
INSIDE THIS ISSUE:

Cajal Blue Brain Project: Most relevant contributions	1,2,3
Alzheimer 3n Project updated	3

Special points of interest:

- ☐ 2012 CBBP
- ☐ 2013 Alzheimer 3n Project

One of the main goals of neuroscience is to understand the biological mechanisms responsible for human mental activity. In particular, the study of the cerebral cortex is and without any doubt will be the greatest challenge for science in the next centuries, since it represents the foundation of our humanity. In other words, the cerebral cortex is the structure whose activity

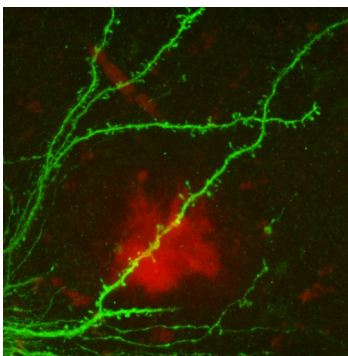
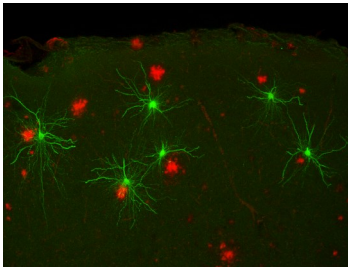


is related to the capabilities that distinguish humans from other mammals. Thanks to the development and evolution of the cerebral cortex we are able to perform highly complex and specifically human tasks, such as writing a book, composing a symphony or developing technologies. For these reasons the **Blue Brain project** emerged in 2005, when the *L'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne* (Switzerland) and IBM jointly launched an ambitious project to create a functional brain model by means of reverse engineering of the mammalian brain, using the *Blue Gene* supercomputer from IBM. The aim was to understand the functioning and dys-function of the brain through detailed simulations. By late 2006, the *Blue Brain* project had created a model of the basic functional unit of the cerebral cortex, the neocortical column. However, the goals set by the project, which covered a period of 10 years, imposed its conversion into an international initiative (The Blue Brain Project, *Nat Rev Neurosci.* 7, 153–160, 2006). In this context, the **Cajal Blue Brain project** (CajalBBP), the Spanish contribution to this international project, started in January 2009.

The CajalBBP is hosted by the Universidad Politécnica de Madrid (UPM) in the Campus of Montegancedo, supported by two of its research centers, the Centro de Tecnología Biomédica (CTB) and the Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid (CeSViMa).

Research Modules and teams involved during the fourth year of the project are as follow:

- Neuroscience:
 - Neuroscience Module: Cajal Cortical Circuits Laboratory, CCCL (UPM-CSIC): hosted at the CTB (Campus of Montegancedo).
- Neuroinformatics:
 - Informatics Tools (UPM) hosted at CeSViMa
 - Data Analysis Module (UPM) at the Computer Science School.
 - Visualization Module (UPM) at the Computer Science School.
 - Image Processing Module at the Computer Science School.
- External collaborators:
 - Cell Physiology Cajal's Laboratory (FCAN): From Instituto Cajal (CSIC).
 - Modeling and Virtual Reality Group (GMRV)
 - University of Oxford (this collaborator was previously located at the IMDEA Materials but has recently moved to the University of Oxford).
 - ETSII-UPM



2012 Cajal Blue Brain Project

Most Relevant Contributions

- Benavides-Piccione R, Fernaud-Espinosa I, Robles V, Yuste R, DeFelipe J. Age-Based Comparison of Human Dendritic Spine Structure Using Complete Three-Dimensional Reconstructions. *Cereb Cortex*. 2012 Jun 17
- Knafo S, Venero C, Sánchez-Puelles C, Pereda-Peréz I, Franco A, Sandi C, Suárez LM, Solís JM, Alonso-Nanclares L, Martín ED, Merino-Serrais P, Borcel E, Li S, Chen Y, Gonzalez-Soriano J, Berezin V, Bock E, DeFelipe J, Esteban JA. Facilitation of AMPA receptor synaptic delivery as a molecular mechanism for cognitive enhancement. *PLoS Biol*. 2012 Feb; 10 (2):e1001262. Epub 2012 Feb 21
- León-Espinosa G, DeFelipe J, Muñoz A. Effects of amyloid- β plaque proximity on the axon initial segment of pyramidal cells. *J Alzheimers Dis*. 2012; 29 (4):841–52
- DeFelipe J, Markram H, Rockland KS. The neocortical column. *Front Neuroanat*. 2012. 6: 22. Epub 2012 Jun 26
- Avila J, León-Espinosa G, García E, García-Escudero V, Hernández F, DeFelipe J. Tau Phosphorylation by GSK3 in Different Conditions. *Int J Alzheimers Dis*. 2012; 2012:578373. Epub 2012 May 17.
- Sánchez-Ponce D, DeFelipe J, Garrido JJ, Muñoz A (2012) Developmental expression of Kv potassium channels at the axon initial segment of cultured hippocampal neurons. *Plos One* 7 (10):e48557. doi: 10.1371/journal.pone.0048557.
- Blazquez-Llorca L, Merchán-Pérez A, Rodríguez R, Gascón J, Defelipe J FIB/SEM Technology and Alzheimer's Disease: Three-Dimensional Analysis of Human Cortical Synapses. *Journal of Alzheimer's Disease*, in press
- Javier DeFelipe, Pedro L. López-Cruz, Ruth Benavides-Piccione, Concha Bielza, Pedro Larrañaga, et al. Classification and nomenclature of neocortical GABAergic interneurons. *Nature Reviews Neuroscience*: accepted.
- Angel Merchán-Pérez, José-Rodrigo Rodríguez, Santiago González, Víctor Robles, Javier DeFelipe, Pedro Larrañaga, Concha Bielza. Three-Dimensional Spatial Distribution of Synapses in the Neocortex: a Dual-Beam Electron Microscopy Study. *Cerebral Cortex*: accepted
- Angel Merchán-Pérez, José-Rodrigo Rodríguez, Santiago González, Víctor Robles, Javier DeFelipe, Pedro Larrañaga, Concha Bielza. Three-Dimensional Spatial Distribution of Synapses in the Neocortex: a Dual-Beam Electron Microscopy Study. *Cerebral Cortex*: accepted.
- Juan Morales, Ruth Benavides-Piccione, Angel Rodríguez, Luis Pastor, Rafael Yuste, Javier DeFelipe. "Three-dimensional analysis of spiny dendrites using straightening and unrolling transforms" *Neuroinformatics* Springer Verlag. Vol. 10 No. 4 ISSN 1539-2791 DOI: 10.1007/s12021-012-9153-2 pp. 391-407. 2012 Indexed: JCR
- J.A. García, J.M. Peña, S. McHugh and A. Jérusalem. A model of the spatially dependent mechanical properties of the axon during its growth. *Computational Modeling in Engineering & Science (CMES)*, in press.
- Navarrete M, Perea G, Maglio L, Pastor J, de Sola RG, Araque A (2012) Astrocyte calcium signal and gliotransmission in human brain tissue. *Cerebral Cortex* (in press)
- Navarrete M, Perea G, Fernandez de Sevilla D, Gómez-Gonzalo M, Núñez A, Martín ED, Araque A (2012) Astrocytes mediate in vivo cholinergic-induced synaptic plasticity. *Plos Biology* 10: e1001259

2012 Cajal Blue Brain Project

External Funding Plan

The following tables summarize all the RTD Actions, directly linked with the project, that were applied for or were ongoing during 2012 and in which CajalBBP participants were involved:

RTD COLLABORATIVE PROJECTS & ACTIONS			
ACTION	Funding Organization	Requested Budget (In Euros)	Result
Fundamental Non-oriented RTD Projects (SAF2010)	MICINN	127.080 €	Awarded
Fundamental Non-oriented RTD Projects (AMCA-BFU2012-34963)	MICINN	199,650	Awarded
Scientific Culture and Innovation Programme 2012 (FECYT-MICINN)	MICINN	46.421,53 €	Rejected
Complementary Actions (AACC 2012 MICINN)	MICINN	12.000 €	Awarded
Tu mascorta y la enfermedad del Alzheimer	NA	NA	Ongoing
ERANET NEURON	EC	279.752 €	Rejected
7FP_COOPERATION: FET flags-hips (HBP)	EC	1.190 M € (54 M € in Ramp Up Phase)	Awarded
7FP_ERC_Synergy Grant	EC	6,6 M €	Submitted

2012 Participation in other projects and actions

2013 Alzheimer 3π

This determined project, very big in size and resources, is one of the most relevant initiatives that the Cajal Blue Brain Project is currently being carried out, under an integrating and multi-disciplinary approach with international dimension. During 2012 the project was submitted to an open call of the BBVA Foundation but it was not successful. We're currently seeking funds to implement the core of the project; meanwhile several tasks have been started.

Project Fiche:

Project Title: 'Alzheimer 3π'

Funding Organism: Private Funding

Participant Entities: UPM, CSIC, FRS, AFALcontigo Foundation, Cien Foundation, CSIC-UAM, along with other partners.

Principal Investigator: Prof. Javier DeFelipe

Duration: 5 years (to be extended)

Total Budget Requested: Euros 1.1M

Status: Ongoing

2013 Alzheimer 3π



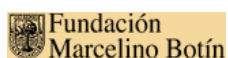
CTB

The Cajal Blue Brain Project is hosted by the Universidad Politécnica de Madrid (UPM) in the Scientific and Technological Park of Montegancedo Campus. Computational needs and support infrastructure required by CajalBBP are provided by two of the Research Centers of the Park, the Centro de Tecnología Biomédica (CTB) and the Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid, CeSViMa, which is focused on the massive storage of information, high-performance computing and advanced interactive visualization.

More information: www.ctb.upm.es



Sponsorship



CAJAL BLUE BRAIN PROJECT

Volume 5, issue 9. June 2013

INSIDE THIS ISSUE:

HBP 1

The Human Brain Project in Brief 2

Special points of interest:

A scientific portrait of the Human Brain Project

A scientific portrait of the Human Brain Project

Human Brain Project



FET Flagship: Human Brain Project

The European Commission has officially announced the selection of the Human Brain Project (HBP) as one of its two FET Flagship projects. The new project will federate European efforts to address one of the greatest challenges of modern science: understanding the human brain.

The goal of the Human Brain Project is to pull together all our existing knowledge about the human brain and to reconstruct the brain, piece by piece, in supercomputer-based models and simulations. The models offer the prospect of a new understanding of the human brain and its diseases and of completely new computing and robotic technologies. On January 28, the European Commission supported this vision, announcing that it has selected the HBP as one of two projects to be funded through the new FET Flagship Program.

Federating more than 80 European and international research institutions, the Human Brain Project is planned to last ten years (2013-2023). The cost is estimated at 1.19 billion euros. The project will also associate some important North American and Japanese partners. It will be coordinated at the Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) in Switzerland, by neuroscientist Henry Markram with co-directors Karlheinz Meier of Heidelberg University, Germany, and Richard Frackowiak of Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) and the University of Lausanne (UNIL).

The selection of the Human Brain Project as a FET Flagship is the result of more than three years of preparation and a rigorous and severe evaluation by a large panel of independent, high profile scientists, chosen by the European Commission. In the coming months, the partners will negotiate a detailed agreement with the Community for the initial first two and a half year ramp-up phase (2013-mid 2016). The project will begin work in the closing months of 2013.



EUROPEAN COMMISSION
PRESS RELEASE

Brussels, 28th January 2013

Graphene and Human Brain Project win largest research excellence award in history, as battle for sustained science funding continues

The European Commission today announced the winners of a multi-billion euro competition of [Future and Emerging Technologies \(FET\)](#). The winning Graphene and Human Brain initiatives are set to receive one billion euros each, to deliver 10 years of world-beating science at the crossroads of science and technology. Each initiative involves researchers from at least 15 EU Member States and nearly 200 research institutes.

"Graphene" will investigate and exploit the unique properties of a revolutionary carbon-based material. Graphene is an extraordinary combination of physical and chemical properties: it is the thinnest material, it conducts electricity much better than copper, it is 100-300 times stronger than steel and it has unique optical properties. The use of graphene was made possible by European scientists in 2004, and the substance is set to become the wonder material of the 21st century, as plastics were to the 20th century, including by replacing silicon in ICT products.

The "Human Brain Project" will create the world's largest experimental facility for developing the most detailed model of the brain, for studying how the human brain works and ultimately to develop personalised treatment of neurological and related diseases. This research lays the scientific and technical foundations for medical progress that has the potential to will dramatically improve the quality of life for millions of Europeans.

The European Commission will support "Graphene" and the "Human Brain Project" as FET "Flagships" over 10 years through its research and innovation funding programmes.





Human Brain Project

The Human Brain Project in Brief

Understanding the human brain is one of the greatest challenges facing 21st century science. If we can rise to the challenge, we can develop new treatments for brain diseases, build revolutionary new computing technologies and gain profound insights into what makes us human. Using a unique simulation-based approach, HBP aims to provide researchers worldwide with a tool to understand how the brain really works.

Future Neuroscience

Neuroscience is generating exponentially growing volumes of data and knowledge on specific aspects of the healthy and diseased brain, in different species, at different ages. Yet despite these incredible advances, we still lack a unified understanding of the brain that can span its multiple levels of organisation, from genes to cognition and behaviour. This will require the development of radically new ICT: new supercomputing technologies to federate and manage the data, to integrate it in computer models and simulations of the brain, to identify patterns and organisational principles and to identify gaps to be filled by new experiments.

F u t u r e M e d i c i n e

Rising healthcare costs and the increasing number of European citizens who face the burden of caring for relatives with disorders of the brain, mean that a radically new approach is necessary. Today, the causes of most psychiatric and neurological diseases are still unknown or only partially understood. Diagnosis is often based on physical symptoms and is often only possible in the late stages of disease. The Human Brain Project will collect the masses of clinical data available, mining for biological patterns, leading to new ways of diagnosing and classifying brain diseases. This new approach opens up possibilities for new treatments, better identification of potential drug targets and could significantly speed up the process of clinical trials.

Future Computing

As modern computers exploit ever-higher numbers of parallel computing elements, they face a power wall: power consumption rises with the number of processors, potentially to unsustainable levels. By contrast, the brain manages billions of processing units connected via kilometres of fibres and trillions of synapses, while consuming no more power than a light bulb. Understanding how it does this – the way it computes reliably with unreliable elements, the way the different elements of the brain communicate – can provide the key not only to a completely new category of hardware (Neuromorphic Computing Systems) but to a paradigm shift for computing as a whole. The economic and industrial impact of such a shift is potentially enormous.

Research Platforms for the Scientific Community

Based on previous pioneering work by the project partners, HBP's will build an integrated system of six ICT-based research platforms, providing scientists anywhere in the world with access to highly innovative tools and services that can radically accelerate the pace of their research. These will include:

- The Neuroinformatics Platform: bringing together data and knowledge from neuroscientists around the world and making it available to the scientific community;
- The Brain Simulation Platform: integrating this information in unifying computer models, making it possible to identify missing data, and allowing *in silico* experiments, impossible in the lab;
- The High Performance Computing Platform: providing the interactive supercomputing technology neuroscientists need for data-intensive modeling and simulations;
- The Medical Informatics Platform: federating clinical data from around the world, providing researchers with new mathematical tools to search for biological signatures of disease;
- The Neuromorphic Computing Platform: translating brain models into a new class of hardware devices testing their applications;
- The Neurorobotics Platform: allowing neuroscience and industry researchers to experiment with virtual robots controlled by brain models developed in the project.

The HBP platforms will drive a global, collaborative effort to address fundamental issues in future neuroscience, future medicine and future computing, with funding intended for groups outside the original HBP Consortium, working on themes of their own choosing.

A European Flagship

As one of 2 projects selected to receive a European Future and Emerging Technologies (FET) Flagship, HBP takes a truly collaborative approach, combining existing knowhow from across Europe and internationally. The project will profoundly impact the healthcare and computing industries, giving Europe a pioneering role in what are likely to become some of the most important segments of the 21st century world economy.



Human Brain Project

A scientific portrait of the Human Brain Project

The Human Brain Project will provide new tools to help understand the brain and its fundamental mechanisms and to apply this knowledge in future medicine and computing.

Central to the Human Brain Project is Information and Computing Technology (ICT). The project will develop ICT platforms for neuroinformatics, brain simulation and supercomputing that will make it possible to federate neuroscience data from all over the world, to integrate the data in unifying models and simulations of the brain, to check the models against data from biology and to make them available to the world scientific community. The ultimate goal is to allow neuroscientists to connect the dots leading from genes, molecules and cells to human cognition and behavior.

A novel medical informatics platform will federate clinical data from around the world, allowing medical researchers to unlock the clinically valuable information they contain and to incorporate it in computer models of disease. The goal is to develop techniques for the objective diagnosis of the brain's diseases, to understand their underlying mechanisms and to speed up the search for new treatments.

Finally, the HBP will build new platforms for "neuromorphic computing" and "neurorobotics", allowing researchers to develop new computing systems and robots based on the architecture and circuitry of the brain. The new systems will use detailed knowledge of the brain to address critical problems facing future computing technology: energy efficiency, reliability, the huge difficulties involved in programming very complex computing systems.

The HBP will fund independent scientists to use the new platforms for their own research, reserving a substantial part of its budget for this purpose. In brief, the HBP will create a CERN for the brain.

A scientific portrait of the
Human Brain Project

Spanish Participation

Spanish participation is represented by 25 research laboratories belonging to 13 Research Organizations, which corresponds to 9.8% of the whole Flagship. During the initial phase 7 institutions from different research disciplines will participate. Later on, 6 additional organizations will incorporate to the research effort. Spanish participants are involved in 7 research divisions as well as in the Management Division. The Spanish positioning within the project covers the full range of possible roles, from task collaborator to Division leader, as well as the involvement in the project governance. Spain holds the leadership of one of the 11 divisions of the project, the "Cellular & Molecular Neuroscience Division". Furthermore, Spain is one of the five largest beneficiaries of the project since it will receive 7% of the total funds. The project as a whole will have a deep and crucial impact in the national science, increasing the scientific outputs especially in the domains addressed by this new EC initiative: Neuroscience, Medicine and Future Computing.

Spanish Participation

38 SOCIEDAD

Los científicos de los 2.000 millones

► Investigadores españoles del CSIC forman parte de dos proyectos, sobre el grafeno y el cerebro, que la UE financiará con mil millones cada uno. ABC habla con ellos

ANTONIO VILLARREAL
MADRID

La Comisión Europea ha decidido dar un importante impulso a la investigación, tanto básica como aplicada, para recuperar el terreno perdido con potencias como Estados Unidos o China en los últimos años. El programa «Fet Flagship» (en español, buque insignia)

gún va pasando el tiempo. Y la ayuda económica nos dará mucha tranquilidad. El cerebro es algo tan complejo que necesita un proyecto complejo». De Felipe, que ha colaborado durante años con el coordinador general del proyecto, Henry Markram de la Escuela Técnica de Lausana, llevará «la parte de Neurociencias, las otras dos líneas de investigación son Computación y Aplicación a la Medicina del estudio del cerebro».

Grafeno, el material del futuro

Cuando el grafeno fue descubierto en 2006 por Andre Geim y Konstantin Novoselov, las empresas españolas actuaron con diligencia. «Hace dos años éramos los mayores exportadores de Europa en el grafeno de mayor calidad, principalmente para el mercado asiático», explica García. El programa «Flagship» también pretende optimizar la producción de este «nuevo material» para que resulte rentable. «Ahora mismo, producir una cantidad grande de grafeno puro para poder sustituir por ejemplo las placas de silicio sale demasiado caro».

Un gran acelerón al estudio del cerebro

«Lo que vamos a hacer es investigar el desarrollo de nuevas tecnologías informáticas aplicadas a la neurociencia para avanzar en el estudio del cerebro», explica De Felipe. «Es una nueva estrategia. Ahora mismo contamos con unos 80 laboratorios, 25 de ellos españoles, aunque esperamos incorporar más. Primero recopilaremos los datos existentes sobre el cerebro, haremos simulaciones con superordenadores y crearemos modelos, para ver dónde fallan y aplicar distintas metodologías. Dará un gran acelerón al estudio del cerebro».

MARTES, 29 DE ENERO DE 2012 ABC
abc.es/sociedad



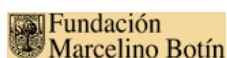
CTB

The Cajal Blue Brain Project is hosted by the Universidad Politécnica de Madrid (UPM) in the Scientific and Technological Park of Montegancedo Campus. Computational needs and support infrastructure required by CajalBBP are provided by two of the Research Centers of the Park, the Centro de Tecnología Biomédica (CTB) and the Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid, CeSViMa, which is focused on the massive storage of information, high-performance computing and advanced interactive visualization.

More information: www.ctb.upm.es



Sponsorship



Dissemination Material



The Cajal Blue Brain Project is hosted by the Universidad Politécnica de Madrid (UPM) in the Scientific and Technological Park of Montegancedo Campus. Computational needs and support infrastructure required by CajalBBP are provided by two of the Research Centers of the Park, the Centro de Tecnología Biomédica (CTB) and the Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid, CeSViMa, which is focused on the massive storage of information, high-performance computing and advanced interactive visualization.

More information: www.ctb.upm.es



CONTACT DETAILS

Cajal Cortical Circuits Laboratory
Center for Biomedical Technology (CTB)
Parque Científico UPM
Campus de Montegancedo s/n
28223 Pozuelo de Alarcón
Madrid, Spain
E-mail: info@cajalbbp.com

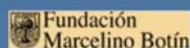
SPONSORSHIP



MINISTERIO DE ECONOMÍA E COMPETITIVIDAD



BANCO SANTANDER



FUNDACIÓN M. BOTÍN



UPM



CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



What is the Cajal Blue Brain Project?

The Universidad Politécnica de Madrid (UPM) and Instituto Cajal from Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IC-CSIC) are two of the participating institutions in the BlueBrain Project (BBP). The participation of both, UPM and IC-CSIC, is performed under the name **Cajal Blue Brain Project (CajalBBP)**.

UPM is deeply involved in the objectives and foresights of the BBP being engaged as one of the collaboration institutions close to the project core. Data analysis, optimization and visualization software of the BBP are researched in collaboration with UPM. IC-CSIC intensively collaborates in micro anatomical studies of neuronal cells, their morphology and function.

The Blue Brain Project is the first comprehensive attempt to reverse-engineer the mammalian brain, in order to understand brain function and dysfunction through detailed simulations. Analogous in scope to the Genome Project, the Blue Brain Project, which is leading by Prof. Henry Markram (EPFL), will provide a huge leap in our understanding of brain function and dysfunction and helping us to explore solutions to intractable problems in mental health and neurological disease.

General Objectives

- To decipher the connectome or detailed map of the synaptic connections of the cortical column, with the consequent reconstruction of all the components that make up this column.
- Understanding the involvement of glial cells in the functional organization of the cortical column.
- To study the modulation of the functional organization of the cerebral cortex by subcortical afferences in intact animals.
- To decipher the functional organization of the cortical circuits in vitro.
- To devise new methods of processing and analysis of experimental data.
- Developing biomedical technology for the study of neural function through graphical tools and methods of visualization.
- To simulate *in silico* the cortical column activity by a supercomputer.
- To boost brain research deepening into some of the current hypotheses on its operation and dysfunctions.

Benefits

- * Gathering and Testing 100 Years of Data
- * Cracking the Neural Code
- * Understanding Neocortical Information Processing
- * A Novel Tool for Drug Discovery for Brain Disorders
- * A Global Facility
- * A Foundation for Whole Brain Simulations
- * A Foundation for Molecular Modelling of Brain Function

CBBP Participants



Implementing Institutions

- Howard Hughes Medical Institute, Columbia University, New York (USA)
- Max-Planck-Institut für Neurobiologie, München-Martinsried, Germany.
- Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University, Palo Alto, California (USA)
- Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts (USA)

Industrial Partners



Main Research Lines

Neurobiology

- Microanatomy
- Neurotransmission
- Neuron-Astrocyte Transmission
- Synaptic plasticity
- Neuron responsivity

Computer Science

- Visualization
- Image Analysis
- Optimization
- Data Analysis
- Standardization



¿QUÉ ES EL PROYECTO CAJAL BLUE BRAIN?

La Universidad Politécnica de Madrid (UPM) y el Instituto Cajal (IC) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) participan en el Proyecto Internacional Blue Brain (BBP) a través de esta iniciativa llamada **Proyecto Cajal Blue Brain** que supone la representación española dentro del proyecto internacional. El proyecto CajalBB comenzó a principios del año 2009 y fue oficialmente presentado el 4 de mayo del mismo año en la UPM.

La participación española se encuadra en dos ejes principales. Por un lado, la microorganización anatómica y funcional de la columna cortical. Y por otro, el desarrollo de tecnología biomédica (potencialmente transferible a otras aplicaciones).

PRINCIPALES ENTIDADES



PATROCINADORES



PARTICIPANTES



SOCIOS INDUSTRIALES

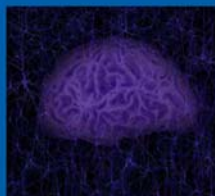


CAMPUS
DE EXCELENCIA
INTERNACIONAL



Contacto:

Proyecto Cajal BLUE BRAIN
Centro de Tecnología Biomédica (CTB)
Parque Científico UPM
Campus de Montegancedo s/n
Universidad Politécnica de Madrid
Pozuelo, 28223, Madrid, Spain
E-mail: cajalbbp@cesvima.upm.es / Web: cajalbbp.cesvima.es



PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

ÁREA NEUROBIOLOGÍA

- Microanatomía
- Neurotransmisión
- Transmisión Neuron-Astrocyte
- Plasticidad Sináptica
- Neuron Responsivity

ÁREA CIENCIAS DE LA COMPUTACIÓN

- Visualización
- Análisis de imagen
- Optimización
- Análisis de datos
- Estandarización

OBJETIVOS GENERALES

- Objetivo 1: Estudio de la microanatomía de la columna cortical.
- Objetivo 2: Localización celular y subcelular de los receptores de neurotransmisores y los canales de iones en la superficie celular en las neuronas de la columna cortical.
- Objetivo 3: Estudio de la respuesta de las neuronas piramidales de la columna cortical a las aferentes talámicas in vivo.
- Objetivo 4: Comunicación neurona-astrocyte en la columna cortical.
- Objetivo 5: Plasticidad sináptica en la corteza cerebral: Función de los receptores de dopamina.
- Objetivo 6: Herramientas informáticas de apoyo:
 - Objetivo 6.1: Visualización.
 - Objetivo 6.2: Análisis de imagen de microscopía.
 - Objetivo 6.3: Modelización neomorfológica.
 - Objetivo 6.4: Análisis de datos y categorización.
 - Objetivo 6.5: Optimización de modelos neuronales.

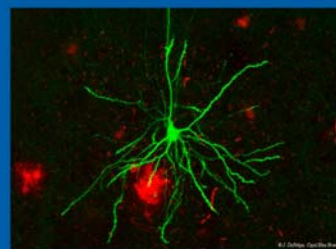
PARTICIPANTES

- Organismos e Instituciones de Investigación Nacionales:
 - Universidad Politécnica de Madrid (UPM)
 - Instituto Cajal, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IC-CSIC)
 - Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IIBB-CSIC)
 - Universidad de Castilla La Mancha (UCLM)
 - Universidad Rey Juan Carlos (URJC)
 - Hospital Ramón y Cajal (IRYC)
 - Hospital Carlos Haya (HCH)
- Colaboradores Internacionales:
 - Howard Hughes Medical Institute, Columbia University, New York (USA)
 - Max-Planck-Institut für Neurobiologie, München-Martinsried, Germany.
 - Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University, Palo Alto, California (USA)
 - Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts (USA).

- Socios Industriales:
 - Carl ZEISS S.A.
 - ARTICA ST

NUEVAS TECNOLOGÍAS

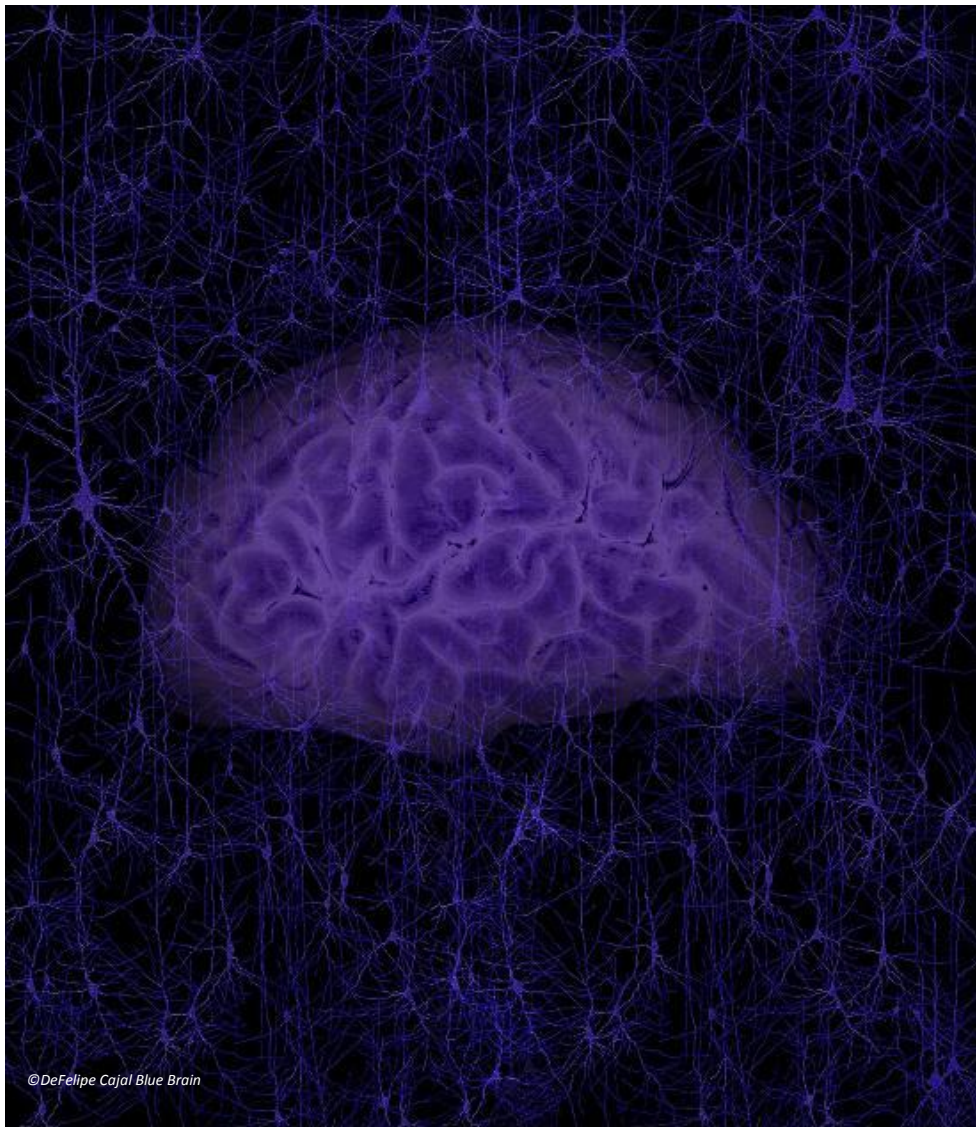
- **Microscopio Electrónico de Transmisión Cross-Beam:** Un nuevo microscopio electrónico denominado cross-beam para realizar reconstrucciones seriadas a nivel ultraestructural de forma automática, lo que representará sin duda una auténtica revolución en el análisis tridimensional de los circuitos neuronales.
- **Supercomputador del CeSvima, Magerit,** que permite llevar a cabo computación de altas prestaciones.



¿QUÉ ES PROYECTO BLUE BRAIN INTERNACIONAL?

El proyecto Blue Brain Internacional, liderado por el Profesor Henry Markram, del L'Ecole Polytechnique Federal de Lausanne, LPFL (Suiza), representa el primer intento exhaustivo, a escala mundial, de realizar ingeniería inversa del cerebro de los mamíferos, con el objetivo de conocer su funcionamiento y disfunciones mediante simulaciones detalladas. Análogo en alcance al proyecto Genoma, el Proyecto Blue Brain proporcionará un gran avance en nuestra comprensión de la función y de la disfunción del cerebro y nos ayudará a explorar soluciones a problemas de salud mental y enfermedades neurológicas. A finales de 2006, el proyecto Blue Brain había creado un modelo de la unidad funcional básica del cerebro, la columna neocortical (<http://bluebrain.epfl.ch/>).

PROYECTO Cajal BLUE BRAIN



©DeFelipe Cajal Blue Brain

Dossier



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	2
PROYECTO CAJAL BLUE BRAIN	3
OBJETIVOS GENERALES	3
NUEVAS TECNOLOGÍAS	4
PARTICIPANTES	5
¿DONDE ESTAMOS?	6
ENTIDADES PATROCINADORAS	6
¿QUÉ ES EL PROYECTO INTERNACIONAL BLUE BRAIN?	7
OBJETIVOS DEL BBP INTERNACIONAL	7
BENEFICIOS	8

INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos fundamentales de la neurociencia es comprender los mecanismos biológicos responsables de la actividad mental humana. No cabe duda de que el cerebro es el órgano más interesante y enigmático del ser humano, ya que sirve no sólo para gobernar nuestro organismo, sino que también controla nuestra conducta y nos permite comunicarnos con otros seres vivos. En particular, el estudio de la corteza cerebral constituye el gran reto de la ciencia en los próximos siglos, ya que representa el fundamento de nuestra *humanidad*; es decir, la actividad de la corteza cerebral está relacionada con las capacidades que distinguen al hombre de otros mamíferos. Gracias al notable desarrollo y evolución del cerebro somos capaces de realizar tareas tan extraordinarias y sumamente complicadas y humanas como escribir un libro, componer una sinfonía o inventar el ordenador. Ciertamente, la ciencia ha avanzado de un modo espectacular en las últimas décadas, permitiendo el estudio del cerebro desde todos los ángulos posibles — morfológico, molecular, fisiológico y genético—, si bien tan sólo hemos comenzando a desentrañar algunos de los misterios que encierra. Aunque parezca sorprendente, todavía no tenemos respuesta a algunas de las principales preguntas de la neurociencia, por ejemplo: ¿Cuál es el substrato neuronal que hace que las personas sean humanas? ¿Cómo se altera el cerebro y por qué se produce la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer o la depresión? ¿Cómo integra el cerebro simultáneamente la información procesada en distintas áreas corticales para producir una percepción unificada, continua y coherente? Todas estas preguntas fundamentales y otras muchas no tienen todavía respuesta, a pesar de los grandes avances científicos actuales.

El proyecto *Blue Brain* representa el primer intento exhaustivo, a escala mundial, de realizar ingeniería inversa del cerebro de los mamíferos, con el objetivo de conocer su funcionamiento y disfunciones mediante simulaciones detalladas. Uno de los puntos fuertes del presente proyecto es que todos los laboratorios que van a participar estarán coordinados, de tal forma que el esfuerzo conjunto será canalizado hacia la consecución de un objetivo concreto, mediante la utilización estricta de criterios metodológicos comunes. Así, los datos generados en un laboratorio podrán ser utilizados de forma efectiva por el resto de los grupos de investigación. En definitiva, pretendemos que el proyecto *Blue Brain* se estructure y funcione como un gran laboratorio multidisciplinar, de tal modo que produzca avances significativos en el conocimiento del funcionamiento normal y disfuncional del cerebro, que sin duda servirán para explorar soluciones a problemas de salud mental y a enfermedades neurológicas intratables actualmente, como la enfermedad de Alzheimer. También nos proponemos que en los próximos años nuestro conocimiento sobre la estructura y función del cerebro sea mucho mayor que el actual. De esta forma conoceremos mucho mejor algunos aspectos fundamentales del cerebro, como por ejemplo, las alteraciones que producen algunas enfermedades en él, cómo se forma, desarrolla y envejece, o los mecanismos por los cuales aprendemos y mejoramos nuestras capacidades intelectuales.

Proyecto Cajal BLUE BRAIN

Por supuesto, hoy, nuestros conocimientos sobre el sistema nervioso, en general, y del cerebro, en particular, son el resultado del trabajo colectivo de un buen número de científicos, si bien, las investigaciones de Santiago Ramón y Cajal contribuyeron decisivamente en la creación de la atmósfera científica necesaria para el nacimiento de la neurociencia moderna. De hecho, la entrada en escena de Cajal en el mundo de la neurociencia provocó un cambio radical en el curso de la historia de esta disciplina. A diferencia de otros grandes investigadores, Cajal no hizo un sólo gran descubrimiento, sino que realizó numerosas e importantes contribuciones al conocimiento de la estructura y función del sistema nervioso y de la microanatomía de la corteza cerebral en particular. Por ello, en honor a Cajal, la participación española en el Internacional BBP se realiza bajo el nombre de Proyecto Cajal Blue Brain (CajalBBP).

La Universidad Politécnica de Madrid (UPM) y el Instituto Cajal (IC) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) participan en el Proyecto Internacional Blue Brain (BBP) con esta iniciativa llamada Cajal Blue Brain. Además, diferentes grupos de investigación y laboratorios procedentes de diferentes instituciones españolas participan en esta iniciativa, que agrupa a un gran número de científicos, ingenieros y profesionales.

La participación española se encuadra en dos ejes principales:

- La microorganización anatómica y funcional de la columna cortical.
- El desarrollo de tecnología biomédica (potencialmente transferible a otras aplicaciones).

UPM está profundamente involucrada en los objetivos y las visiones del BBP internacional como una de las instituciones más cercanas al núcleo del proyecto. Análisis de los datos, optimización y software de visualización del BBP internacional se investigan en colaboración con la UPM. IC-CSIC colabora intensamente en estudios microanatómicos de células neuronales, su morfología y función.

Objetivos Generales

- Objetivo 1: Estudio de la microanatomía de la columna cortical.
- Objetivo 2: Localización celular y subcelular de los receptores de neurotransmisores y los canales de iones en la superficie celular en las neuronas de la columna cortical. Objetivo 3: Estudio de la respuesta de las neuronas piramidales de la columna cortical a las aferentes talámicas in vivo.
- Objetivo 4: Comunicación neurona-astrocito en la columna cortical.



POLITÉCNICA



- Objetivo 5: Plasticidad sináptica en la corteza cerebral: Función de los receptores de dopamina.
- Objetivo 6: Herramientas informáticas de apoyo:
 - Objetivo 6.1: Visualización.
 - Objetivo 6.2: Análisis de imagen de microscopía.
 - Objetivo 6.3: Modelización neormorfológica.
 - Objetivo 6.4: Análisis de datos y categorización.
 - Objetivo 6.5: Optimización de modelos neuronales.

Nuevas tecnologías

Para el desarrollo del proyecto se cuenta con diversas herramientas que suponen un importante aporte tecnológico al mismo. Entre estas herramientas destacan:

- Un nuevo microscopio electrónico denominado *cross-beam* para realizar reconstrucciones seriadas a nivel ultraestructural de forma automática. Con esta herramienta se pueden obtener miles de secciones seriadas en tan solo unos días. La tecnología aportada por este nuevo aparato está siendo actualmente desarrollada en los laboratorios participantes en el proyecto. Los resultados preliminares obtenidos son tan espectaculares que este nuevo método va a representar sin duda una auténtica revolución en el análisis tridimensional de los circuitos neuronales.



Microscopio *Cross-Beam* del LCN (UPM/CSIC)

- Un supercomputador que permite llevar a cabo computación de altas prestaciones. *Magerit*, que es el nombre del supercomputador del CeSViMa, ha sido el superordenador español que ha alcanzado el segundo mejor puesto de la historia en la lista TOP500 de los más potentes del mundo. Y en noviembre de 2007 ocupó el puesto 275 en la lista Green500 de supercomputadores más respetuosos con el medio ambiente. *Magerit* es un clúster formado por 1204 nodos de cómputo que operan de forma independiente y con la misma configuración Software.



Magerit, Supercomputador del CeSViMa (UPM)

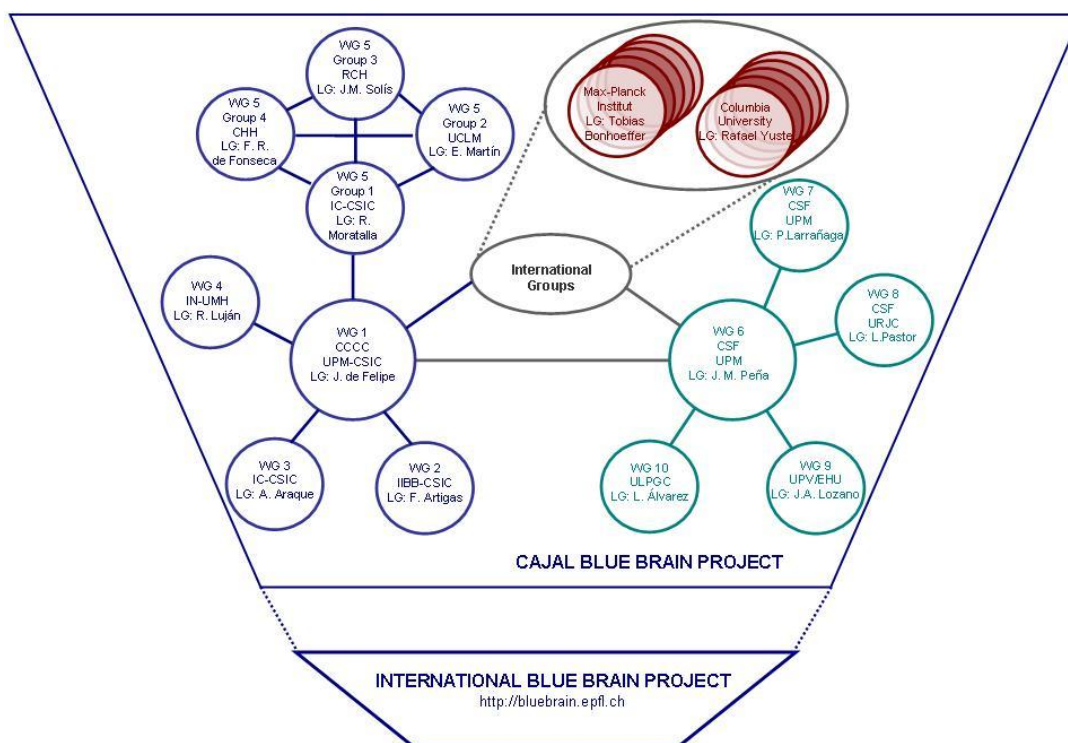
Participantes

La naturaleza del proyecto es marcadamente interdisciplinar, requiriendo la colaboración de científicos de diferentes áreas de conocimiento. CajalBBP se compone de doce grupos de investigación procedentes de diferentes institutos y organismos españoles de investigación. En el proyecto también participan otros laboratorios internacionales como refuerzo de los grupos de investigación implicados. Además, en el proyecto también participan socios industriales cuya colaboración está muy cercana a los objetivos del proyecto.

Los Organismos e Instituciones de Investigación nacionales son los siguientes:

- Universidad Politécnica de Madrid (UPM)
- Instituto Cajal, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IC-CSIC)
- Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IIBB-CSIC)
- Universidad de Castilla La Mancha (UCLM)
- Universidad Rey Juan Carlos (URJC)
- Universidad del País Vasco (EHU)
- Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC)
- Hospital Ramón y Cajal (HRyC)
- Hospital Carlos Haya (HCH)

Conexiones entre los participantes del CajalBBP



Otros laboratorios internacionales:

- Howard Hughes Medical Institute, Columbia University, New York (USA)
- Max-Planck-Institut für Neurobiologie, München-Martinsried, Germany.
- Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University, Palo Alto, California (USA)
- Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts (USA)

Empresas Colaboradoras:

Carl ZEISS S.A.

ÁRTICA ST

¿DONDE ESTAMOS?

El Proyecto Cajal Blue Brain está auspiciado por la Universidad Politécnica de Madrid (UPM) en el Parque Científico y Tecnológico del Campus de Montegancedo. Dos de los centros pertenecientes a este Parque proporcionan las necesidades computacionales y de infraestructura requeridos por el proyecto. Estos centros son el Centro de Tecnología Biomédica (CTB) y el Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid, CeSViMa, éste último centrado en el almacenamiento masivo de información, computación de altas prestaciones y visualización interactiva avanzada (<http://www.cesvima.upm.es>).

Cont@cto

Proyecto Cajal Blue Brain

Edificio CeDInt/CeSViMa Parque Científico UPM
Campus de Montegancedo
Universidad Politécnica de Madrid
Pozuelo, 28223, Madrid, Spain
E-mail: cajalbbp@cesvima.upm.es
Web: cajalbbp.cesvima.es



Edificio CeDInt- CeSViMa, Campus de Montegancedo (UPM)

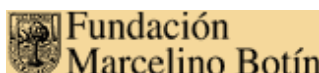
ENTIDADES PATROCINADORAS



Ministerio de Ciencia e Innovación



Banco de Santander

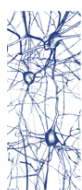


Fundación Marcelino Botín



Universidad Politécnica de Madrid

EL PROYECTO INTERNACIONAL "BLUE BRAIN"



Blue Brain Project

Ciertamente, la ciencia ha avanzado de un modo espectacular en las últimas décadas, permitiendo el estudio del cerebro desde todos los ángulos posibles (molecular, morfológico, fisiológico y genético); sin embargo, tan sólo hemos comenzando a desentrañar algunos de los misterios que encierra, ya que el paso de una disciplina a otra es gigantesco y difícil de realizar. El proyecto *Blue Brain* ayudará a explorar soluciones a problemas de salud mental y a enfermedades neurológicas intratables actualmente, como la enfermedad de Alzheimer. Los orígenes del proyecto se remontan al año 2005, cuando L'École Polytechnique Fédérale de Lausanne (Suiza) y la compañía IBM anunciaron conjuntamente el ambicioso proyecto de crear un modelo funcional del cerebro utilizando el superordenador *Blue Gene*, de IBM.

Como para alcanzar el objetivo del proyecto es necesario llevar a cabo un trabajo ingente, L'École Polytechnique Fédérale de Lausanne ha dado los pasos necesarios durante 2008 para el lanzamiento de un proyecto internacional, que debe reunir los recursos necesarios, tanto humanos como económicos, para culminar con éxito en un plazo de 10 años.

El proyecto *Blue Brain*, liderado por el Profesor Henry Markram, representa el primer intento exhaustivo, a escala mundial, de realizar ingeniería inversa del cerebro de los mamíferos, con el objetivo de conocer su funcionamiento y disfunciones mediante simulaciones detalladas. Análogo en alcance al proyecto *Genoma*, el Proyecto *Blue Brain* proporcionará un gran avance en nuestra comprensión de la función y de la disfunción del cerebro y nos ayudará a explorar soluciones a problemas de salud mental y enfermedades neurológicas. A finales de 2006, el proyecto *Blue Brain* había creado un modelo de la unidad funcional básica del cerebro, la columna neocortical.

OBJETIVOS

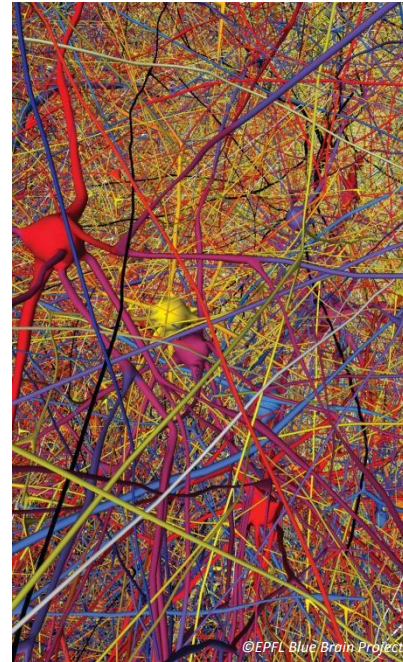
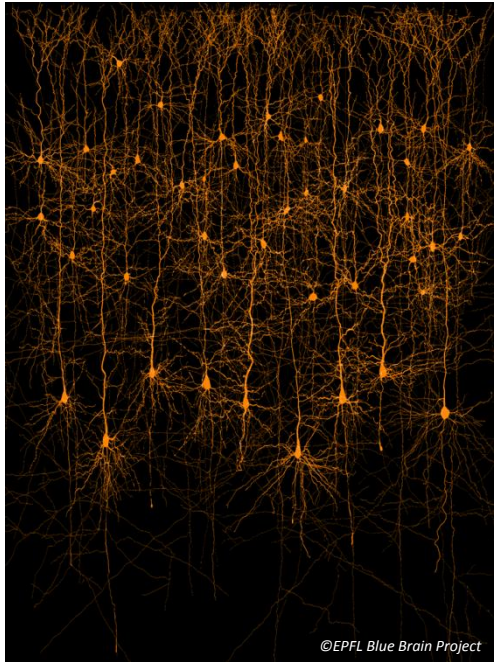
Los objetivos a largo plazo del Proyecto Blue Brain Internacional son los siguientes:

- Descifrar el conectoma o mapa detallado de las conexiones sinápticas de la columna cortical, con la consiguiente reconstrucción de todos los componentes que conforman dicha columna.
- Comprender la implicación de las células gliales en la organización funcional de la columna cortical.
- Estudiar la modulación de la organización funcional de la corteza por las aferencias subcorticales en animales intactos.
- Descifrar la organización funcional de los circuitos corticales *in vitro*.
- Idear nuevos métodos de procesamiento y análisis de datos experimentales.



POLITÉCNICA

- Desarrollar tecnología biomédica para el estudio de funciones neuronales por medio de herramientas gráficas y métodos de visualización.
- Simular *in silico* la actividad de la columna cortical por medio de un superordenador.
- Dar un impulso decidido a la investigación sobre el cerebro, profundizando en algunas de las hipótesis actuales sobre su funcionamiento y disfunciones.



BENEFICIOS

Algunos de los principales beneficios del Proyecto Blue Brain Internacional son los siguientes:

- **Recoger y probar 100 años de datos**

El beneficio más inmediato del proyecto será proporcionar un modelo de trabajo en el cual los últimos 100 años de conocimiento sobre la microestructura y funcionamiento de la columna neocortical (NCC) puedan recolectarse y probarse. La columna neocortical por lo tanto también producirá una biblioteca virtual para explorar en 3D la microestructura del neocortex y para tener acceso a la investigación clave referente a su estructura y función.

- **Descifrar el Código Neuronal**

El código neuronal se refiere a cómo el cerebro construye objetos usando patrones eléctricos. De la misma forma que la neurona es la célula elemental para computar en el cerebro, la NCC es la red elemental para computar en el neocortex. Una



reproducción exacta de la NCC que reproduzca la dinámica eléctrica del microcircuito verdadero, es un requisito necesario para conocer cómo el neocortex procesa, almacena y recupera la información

- **Comprender el procesamiento de la información neocortical**

La importancia de una simulación precisa radica en las predicciones que se pueden generar sobre el neocortex. De hecho, las iteraciones entre las simulaciones y los experimentos son esenciales construir una copia exacta del NCC. Se espera que estas iteraciones por lo tanto revelen la función de los lazos individuales de los elementos (neuronas, sinapsis, canales iónicos, receptores), de las vías (mono-sináptico, disináptico, multisináptico) y los procesos fisiológicos (las características funcionales, aprendizaje, recompensa, búsqueda de metas).

- **Un nuevo instrumento para descubrir fármacos para las enfermedades neuronales**

Entender las funciones de diversos elementos y vías de la NCC proporcionará un fundamento clave para explorar las bases celulares y sinápticas de una amplia gama de enfermedades neurológicas y psiquiátricas. El impacto del receptor, canales iónicos, déficit celular y sináptico, se podría probar en simulaciones para así determinar pruebas experimentales.

- **Una instalación global**

Una reproducción del software de la NCC permitirá explorar hipótesis de las funciones y disfunciones del cerebro. La simulación podrá determinar qué parámetros se deben utilizar y medir en los experimentos. Un sistema de visualización en 2D, 3D y 3D inmersiva permitirá la proyección de imágenes en muchos aspectos de la dinámica neuronal durante el procesamiento, almacenamiento y recuperación de la información.

- **Fundamento de simulaciones del cerebro.**

Parece inverosímil que el cerebro de un mamífero se pueda simular con una complejidad total a nivel celular y sináptico, por encima del nivel molecular, con la tecnología de la computación actual y prevista en un futuro. Para generar modelos reducidos que conserven las funciones cerebrales críticas se requiere una reproducción exacta de la NCC que se pueda duplicar e interconectar para formar regiones neocortical del cerebro. El conocimiento de la arquitectura de la NCC facilita la reconstrucción de las regiones subcorticales del cerebro.

- **Fundamento de modelización molecular de las funciones cerebrales**

Una reproducción celular exacta de la NCC proporcionará el primer y esencial paso a un incremento gradual en la complejidad de los modelos hacia una descripción a nivel molecular del neocortex con las rutas bioquímicas simuladas. Un modelo a nivel molecular de la NCC proporcionará el sustrato para interconectar la expresión génica con la estructura y la función de la red. La NCC se encuentra en la interfaz entre los genes y las funciones cognitivas complejas. Establecer el enlace entre ambos permitirá predecir sobre las consecuencias cognitivas de los trastornos

genéticos, así como realizar la ingeniería inversa de los déficits cognitivos para determinar las causas genéticas y moleculares. Este nivel de la simulación se convertirá en una realidad con la fase más avanzada de desarrollo del Blue Gene.

Más información: <http://bluebrain.epfl.ch/>





cajalbbp.cesvima.upm.es



CAMPUS
DE EXCELENCIA
INTERNACIONAL



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

