

Las nuevas neurotecnologías
y su impacto en la ciencia, medicina
y sociedad // **Rafael Yuste**



LECCIONESCAJAL

LECCIONESCAJAL // 1

Las nuevas neurotecnologías
y su impacto en la ciencia, medicina
y sociedad // **Rafael Yuste**



Vicerectorado de Cultura y Proyección Social
Universidad de Zaragoza

LECCIONESCAJAL // 1

19 de diciembre de 2019

La **Lección Cajal** es una conferencia anual dictada en la Universidad de Zaragoza por una figura académica relevante en su campo del saber, impulsada por el Vicerrectorado de Cultura y Proyección Social para conmemorar el 150 aniversario de la entrada de Santiago Ramón y Cajal en esta universidad, su «venerada *alma mater*».

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Rector Magnífico

José Antonio Mayoral Murillo

Vicerrectora de Cultura y Proyección Social

Yolanda Polo Redondo

© Rafael Yuste

Edita: Vicerrectorado de Cultura y Proyección Social
Prensas de la Universidad de Zaragoza

Diseño: Fernando Lasheras / M.A. Pérez Arteaga

Compuesto con la tipografía «Carmen» de Andreu Balius

Imprime: Servicio de Publicaciones. Universidad de Zaragoza

Depósito legal: z 2137-2019

ISBN 978-84-4340-038-9

RAFAEL YUSTE (Madrid, 1963) estudió Medicina en la Universidad Autónoma de Madrid y en la Fundación Jiménez Díaz. Trabajó con Sydney Brenner en Cambridge (Reino Unido) y realizó su doctorado con Larry Katz y Torsten Wiesel en la Rockefeller University de Nueva York. Se especializó en Biofísica en los Laboratorios Bell con David Tank y Winfried Denk. Desde 1996 es miembro del Departamento de Ciencias Biológicas de la Columbia University (Nueva York) donde dirige, desde 2014, el Centro de Neurotecnología.

Sus investigaciones buscan desentrañar el funcionamiento la corteza cerebral y los daños que se producen en enfermedades como la epilepsia o el Alzheimer, con el fin de buscar una cura para estas. Fue el principal propulsor del *Brain Activity Map*, adoptado en 2013 por el presidente Obama y que ha dado lugar a la iniciativa BRAIN internacional (Brain Research Through Advancing Innovative Neurotechnologies), que constituye el mayor proyecto neurocientífico de la Historia. Asimismo, está involucrado en la adopción de reglas éticas para la neurotecnología y la inteligencia artificial (los *NeuroDerechos*) y su incorporación en la Declaración Universal de Derechos Humanos.

LOS RECIENTES AVANCES en neurotecnología e inteligencia artificial están permitiendo un acceso mayor y más rápido a la información acumulada en el cerebro de animales y personas. El esfuerzo científico mundial, que ha provocado la creación de la Iniciativa Internacional del Cerebro, y el desarrollo de redes neuronales cada vez más potentes realizado por la industria tecnológica están impulsando unas nuevas neurotecnologías que podrían marcar el comienzo de una revolución en la neurociencia que nos permitirá descifrar las bases científicas de nuestras mentes y facilitará la comprensión y la obtención de novedosos tratamientos para las enfermedades mentales y neurológicas. Pero, al mismo tiempo, estas tecnologías, combinadas con la inteligencia artificial, podrían usarse para descifrar y manipular procesos mentales y para aumentar cognitivamente a las personas conectándolas a las interfaces cerebro-computadora, alterando lo que significa ser humano.

Las nuevas neurotecnologías están jugando un papel crucial en la neurociencia y van a impactar en la medicina, en la economía y en la sociedad del futuro. Abogo por añadir unos nuevos derechos humanos, los *Neuroderechos*, a la Declaración Universal de Derechos Humanos, para garantizar que esta nueva revolución tecnológica sea canalizada en beneficio de la humanidad.



Estudié Medicina, una ciencia que tiene como objetivo ayudar a la humanidad curando a los enfermos. Tuve la oportunidad de trabajar con pacientes esquizofrénicos durante mis rotaciones en el Departamento de Psiquiatría, y sentí la impotencia de ver como no podíamos hacer nada por ellos. Pero ¿por qué no se puede hacer nada? La esquizofrenia, al igual que la demencia, el alzhéimer, la depresión, el retraso mental, la epilepsia o la parálisis, es una enfermedad del sistema nervioso. En todas las enfermedades mentales, y prácticamente en todas las enfermedades neurológicas, los médicos no podemos hacer nada por los pacientes porque, para poder curarlos, debemos entender la enfermedad. Necesitamos entender el cerebro y, en concreto, la corteza cerebral. Comprender la fisiología, el funcionamiento normal de un órgano, nos ayudará a poder entender la fisiopatología, cuando su funcionamiento es anormal y genera síntomas en los pacientes, y conociéndola podremos atacarla en busca de soluciones para curar el problema. En el caso de las enfermedades del cerebro, no podemos atacar su fisiopatología porque la desconocemos. Todavía no conocemos bien la fisiología, aún no entendemos cómo funciona el sistema nervioso.

El cerebro humano es la parte más desconocida del cuerpo. No se conoce cómo funciona y es el gran desafío de la medicina, de la biología y de la ciencia en general. Los neurobiólogos llevamos más de un siglo intentando descifrar los circuitos neuronales que generen la actividad mental y, en general, el comportamiento. Debido a su complejidad, aún no hemos podido descifrar el cerebro. Ni siquiera lo consiguió Santiago Ramón y Cajal, cuyo objetivo en la vida fue entender las bases físicas de la inteligencia. En una escala del uno al diez, el conocimiento que tenemos hoy en día del cerebro solo llegaría a un tres o un cuatro. Si no hemos avanzado más, probablemente sea porque falta la tecnología: no disponemos de las herramientas necesarias para estudiarlo.

En 1888, Cajal propuso la llamada doctrina neuronal,¹ que establece que la neurona individual es la unidad de la estructura del sistema nervioso. Unos años más tarde, Charles Scott Sherrington, fisiólogo contemporáneo de Cajal, trasladó esta teoría a la fisiología² y estableció que la unidad de la función del sistema nervioso es la neurona individual. La teoría neuronal de Cajal y Sherrington les hizo ganar el Premio Nobel en 1906 y en 1932, respectivamente y supuso el surgimiento de la neurología moderna, la neuroanatomía y la electrofisiología.

En su autobiografía *Recuerdos de mi vida*, don Santiago dejó escrito que la corteza cerebral, que es la parte mayor del cerebro en los mamíferos y es donde se generan las actividades mentales y cognitivas, es esencialmente lo que genera la mente humana. Esta corteza, decía Cajal, son las *selvas impenetrables*³ donde muchos investigadores se han perdido. Incluso el propio Cajal consideraba que se había perdido en ellas intentando descifrar la maraña de conexiones y de neuronas que, hoy sabemos, está compuesta por alrededor de ochenta y cinco mil millones de neuronas. Cada neurona, a su vez, está conectada con otras. Es un sistema tan enorme que es comparable, en términos numéricos, a todo Internet. Desde la época de Cajal se piensa que hay tantas neuronas, y que estas establecen tantas conexiones que vamos a tardar muchísimo tiempo en descifrarlas.

1 Ramón y Cajal, S., «Estructura de los centros nerviosos de las aves», *Revista Trimestral de Histología Normal y Patológica*, n.º 1, 1888, pp. 1-10.

2 Sherrington, C. S., *The Integrative action of nervous system*, New Haven, Yale University Press, 1906.

3 Ramón y Cajal, S., *Recuerdos de mi vida. Segunda parte. Historia de mi labor científica*, cap. III, p. 189.

Propiedades emergentes

Así pues, llevamos más de cien años intentando entender cómo funciona el cerebro. Lo hemos estudiado con técnicas de electrodos, que son como varillas de metal y de vidrio que insertamos dentro del cerebro de animales (o de personas) para registrar la actividad de las neuronas de una en una y tratar de correlacionarla con el comportamiento de un animal o los estados mentales de un paciente.

Ha habido que replantearse las premisas básicas asumidas. En el caso del cerebro, el problema central es que hay una especie de *código cerebral*, de manera análoga al código genético. Si en el ADN se escribe la estructura de las proteínas con nucleótidos, en el código cerebral la actividad de las neuronas escribe, de una manera que todavía desconocemos, la actividad mental y la actividad patológica de los pacientes y las personas sanas. Hoy sabemos que el cerebro es el órgano que genera toda nuestra actividad mental y nuestra personalidad. Todo lo que somos es, sencillamente, producto del cerebro. Hay un código cerebral que está escrito con los disparos de las neuronas y, si alguien pudiera descifrarlo, entenderíamos cómo es la mente humana por dentro y podríamos tratar a estos pacientes, comprender cuál es el problema en ese código y arreglarlo, igual que hoy se puede arreglar el código genético en ciertos casos.

Hemos estudiado la actividad cerebral mirando las neuronas de una en una y no hemos podido descifrar el código. Pero estudiar así el cerebro es muy difícil, porque cualquier región del cerebro de cualquier animal está compuesta por miles de millones de neuronas conectadas entre sí, en una matriz increíble de billones y billones de conexiones.

Intentar entender cómo funciona un sistema con tantos elementos registrándolos de uno en uno es como intentar ver una película en una televisión si solo puedes mirar a un píxel de una

pantalla, y comparar ese píxel con otro píxel de otra pantalla distinta que quizá está pasando otra película diferente. Por mucho que miremos los píxeles con cuidado, de uno en uno, nunca podremos ver la película, porque la película que se ve en la pantalla es lo que llamamos los científicos un *sistema emergente* en el que se genera una función, en este caso una imagen, por la interacción de los elementos del sistema. Los píxeles interactúan entre sí, se disparan a la vez con el mismo color y vemos la imagen. La *propiedad emergente* es precisamente lo que tienen todos los píxeles juntos. Son, por tanto, las correlaciones entre los píxeles las que definen la imagen y la función, es decir, la película, de la televisión.

Los sistemas emergentes están por todas partes en la naturaleza. Los físicos los han estudiado con mucho éxito. Por ejemplo, el magnetismo es otro sistema emergente, ya que, si rompemos un imán en sus átomos individuales, estos no son magnéticos; pero, si los juntamos de nuevo, el sistema se vuelve magnético porque los átomos interactúan entre sí. Las relaciones humanas también son propiedades emergentes. ¿Qué es la democracia? Es una propiedad emergente: un ciudadano individual no es democracia, es necesaria la existencia de muchos ciudadanos juntos. Es la interacción entre ciudadanos lo que la genera. El código cerebral está escrito con neuronas de una manera emergente. Es muy posible que el cerebro sea una especie de pantalla de televisión y, para descifrarlo, necesitamos verla toda entera. Eso es algo que no podemos hacer ahora.

¿Qué ocurriría si fabricáramos propiedades emergentes en el cerebro? Esta es la gran pregunta que se hizo uno de los estudiantes más aventajados de Cajal, el aragonés Rafael Lorente de Nó, quien consideraba que descifrar los misterios del cerebro no era un problema de neuronas sino de circuitos, de sistemas de neuronas, porque al mirar cualquier tejido cerebral —por ejemplo,

la corteza—, se observa que tenemos millones de neuronas conectadas entre sí.⁴ Para obtener propiedades emergentes es necesario fabricar sistemas con muchísimos componentes y relacionarlos entre ellos, y ese es precisamente el diseño de todos los sistemas nerviosos. Hoy en día sabemos que, conforme se avanza en la evolución, los sistemas nerviosos se hacen cada vez más complejos. Esto significa que las propiedades emergentes son cada vez más sofisticadas, y sospechamos que nos estamos dando de bruces con una de ellas. Si intentamos entenderla mirando a las unidades de una en una, nunca lo conseguiremos.

Desde Lorente de Nó hay una corriente científica que mantiene que para entender el cerebro no se puede mirar las neuronas de una en una. Tenemos que ver la pantalla entera de televisión para que alguien, por primera vez, se entere de cuál es la película que se está emitiendo en el cerebro. Esta película no es baladí. Es absolutamente necesario entender qué ocurre para poder ayudar a los pacientes. Pero hay algo todavía más importante: los humanos nos definimos por nuestras actividades cognitivas. Somos una especie mental. Nuestra esencia es la mente, y la mente humana es el resultado de la interacción entre neuronas. Si entendemos esto, podremos entenderla por primera vez y lograremos entendernos a nosotros mismos. ¿Cómo podemos ver la pantalla de televisión de un cerebro mirando la actividad de todas las neuronas, mirando todos los píxeles a la vez? ¿Cómo se puede hacer? Es difícil. Necesitamos técnicas que no alteren la composición de un tejido que tiene unas propiedades experimentalmente muy complejas, con muchísimas neuronas, en tres dimensiones y todas apretujadas unas con otras.

4 Lorente de Nó, R., «Analysis of the activity of the chains of internuncial neurons», *Journal of Neurophysiology*, n.º 1(3), 1938, pp. 207-244.

El proyecto *Brain Activity Map*

Este problema nos llevó a proponer un proyecto para desarrollar técnicas que permitan cartografiar la actividad completa de tejidos neuronales, de cerebros enteros de pequeños animales, de animales de laboratorio o fragmentos enteros de cerebro de un paciente. Mapeando esta actividad se intentará ver qué tipo de propiedades emergentes tienen estos circuitos. Con este espíritu comenzó la iniciativa *Brain Activity Map*,⁵ un proyecto con tres objetivos:

- I. Desarrollar técnicas para medir la actividad, el potencial de acción de cada neurona de estos circuitos y así poder ver, por primera vez en la historia, qué se está emitiendo en esta *pantalla cerebral* que tenemos nosotros y que tienen los animales.
- II. Desarrollar técnicas para alterar la actividad de las neuronas en estos circuitos a voluntad, para poder modificarla en el cerebro

5 Alivisatos, A. P., Chun, M., Church, G. M., Greenspan, R. J., Roukes, M. L. y Yuste, R., «The brain activity map project and the challenge of functional connectomics», *Neuron*, n.º 74(6), 21 de junio de 2012, pp. 970-974.

Alivisatos, A. P., Andrews, A. M., Boyden, E. S., Chun, M., Church, G. M., Deisseroth, K., Donoghue, J. P., Fraser, S. E., Lippincott-Schwartz, J., Looger, L. L., Masmanidis, S., McEuen, P. L., Nurmikko, A. V., Park, H., Peterka, D. S., Reid, C., Roukes, M. L., Scherer, A., Schnitzer, M., Sejnowski, T. J., Shepard, K. L., Tsao, D., Turrigiano, G., Weiss, P. S., Xu, C., Yuste, R. y Zhuang, X., «Nanotools for neuroscience and brain activity mapping», *ACS Nano*, n.º 26:7(3), 2013, pp. 4850-4866.

Alivisatos, A. P., Chun, M., Church, G. M., Deisseroth, K., Donoghue, J. P., Greenspan, R. J., McEuen, P. L., Roukes, M. L., Sejnowski, T. J., Weiss, P. S. y Yuste, R., «Neuroscience. The brain activity map», *Science*, n.º 339(6125), 2013, pp. 4284-4285.

Alivisatos, A. P., Chun, M., Church, G. M., Greenspan, R. J., Roukes, M. L. y Yuste, R., «A National Network of Neurotechnology Centers for the BRAIN Initiative», *Neuron*, n.º 88(3), 4 de noviembre de 2015, pp. 445-448.

de los pacientes con el fin de corregir la función alterada por la patología. Si solo podemos ver la actividad sin reescribirla, no podremos hacer mucho por estos pacientes: les diagnosticaremos el problema con una precisión increíble, pero seremos impotentes a la hora de curarlos. Necesitamos estas técnicas para acceder al cerebro, retocar las conexiones averiadas y cambiar la actividad cerebral anormal para poder encauzarla, que es la base de la fisiopatología de las enfermedades mentales. Como médicos e investigadores, tenemos la responsabilidad de cambiar las cosas, de manipular estos circuitos.

- iii. Desarrollar herramientas informáticas para analizar los datos computacionalmente. Estamos hablando de datos de millones de neuronas que cambian con una velocidad de milisegundos. Esto supone un gran problema, uno de los más difíciles de la ciencia, y precisamente por eso las propiedades emergentes se entienden tan poco, no solo en biología, sino también en química, en física, en astronomía... En todos los campos de la ciencia.

Científicos de muy diversas disciplinas se han unido para crear la tecnología que leerá el cerebro. Necesitamos abordajes multidisciplinares que incluyan aproximaciones matemáticas, estadísticas, computacionales y también teóricas para poder descifrar estos patrones y averiguar cuáles son estas *imágenes*. Obviamente, no se tratará de una imagen, sino que serán un gran número de neuronas disparando en un patrón espacio-temporal. Conseguiremos identificarlo y empezaremos de nuevo en el estudio de la neurobiología: volveremos un poco atrás y empezaremos por otro camino, desde el punto de vista de grupos de neuronas y no de neuronas individuales.

El presidente Obama y la Casa Blanca se dieron cuenta de la importancia que tiene entender el cerebro para la humanidad y qui-

sieron dejar su firma en la historia, su legado, y que fuera su Gobierno quien solucionara la comprensión que tenemos acerca del cerebro, al igual que el presidente Kennedy fue quien puso al hombre en la Luna. El presidente Obama tomó como propio el proyecto inicial y lo convirtió en el proyecto BRAIN (*Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies*). El 2 de abril de 2013, en la presentación de esta iniciativa, el presidente Obama dijo: «Como humanos, podemos identificar galaxias a años luz. Podemos estudiar partículas más pequeñas que un átomo. Pero todavía no hemos descubierto el misterio de las tres libras de materia que se encuentra entre nuestras orejas. [...] La iniciativa BRAIN cambiará esto dotando a los científicos de las herramientas que necesitan para tener una imagen dinámica del cerebro en acción y una mejor comprensión de cómo pensamos, cómo aprendemos y cómo recordamos».

El proyecto echó a andar en 2015, estamos en el cuarto año de los quince que se programaron con un presupuesto total de unos seis mil millones de dólares. Ahora mismo, este año hay ya quinientos laboratorios en el mundo trabajando en él; desarrollando técnicas para mapear, entender e interferir en los patrones cerebrales. Este proyecto no va a solucionar las enfermedades mentales y neurológicas, y tampoco nos va a explicar cómo funciona la mente, pero proporcionará herramientas que podrán ser utilizadas más adelante por otros científicos que puedan dar el siguiente paso.

Las técnicas que se van a desarrollar se aplicarán en primer lugar en animales muy simples y seguidamente en animales cada vez más complejos. En unos cinco años, esperamos empezar a descifrar el código cerebral de animales que tengan unas cincuenta mil neuronas; en diez años, animales que tengan en torno a un millón, y en unos quince, tal vez no cerebros enteros, pero sí regiones. Estos modelos incluirán animales pequeños de laboratorio, como el gusano y la mosca. La idea, al igual que ocurrió en el Proyecto Genoma Humano, que tuvo un gran éxito y revolucionó la

biología de la medicina, será ir escalando los peldaños hasta llegar al cerebro humano y, finalmente, mapear la actividad completa del cerebro de un paciente. Este proyecto de Estados Unidos ha dado impulso a iniciativas similares en otros países, y tenemos la suerte de que ahora haya también un Proyecto Internacional del Cerebro. Hace algo más de un año se firmó la Declaración de Canberra, que reúne las iniciativas que estudian el cerebro de Estados Unidos, Europa, Japón, Australia, Canadá, Corea e Israel.⁶ Se trata, por tanto, de un fenómeno global que va a revolucionar la medicina con este tipo de técnicas.

No sabemos cuándo vamos a llegar ni qué tecnologías serán las ganadoras. Una de las tecnologías que ya estamos usando emplea la luz para ver las neuronas de manera no invasiva. Con los microscopios adecuados podemos ver las cosas en tres dimensiones. Somos *microscopistas*, como Cajal, pero utilizamos láseres ultrarrápidos, una tecnología procedente de la física. De hecho, son físicos, ingenieros, químicos, matemáticos... quienes están cambiando de verdad el estudio del sistema nervioso y en sus manos puede estar la solución a estos problemas tan fundamentales. Aplicando técnicas ópticas descubrimos que podemos utilizar colorantes sensibles al calcio para teñir las neuronas vivas, porque cada vez que una neurona dispara, sube la concentración de calcio en el cuerpo celular, con lo cual, midiendo el calcio, indirectamente medimos si la neurona dispara o no. Estamos utilizando estas técnicas de calcio para mapear la actividad cerebral sistemática de distintos animales. Hemos empezado con los más pequeños: los animales más primitivos de la evolución que tienen sistema nervioso son los cnidarios, como los corales, las anémonas de mar, las hidras, los hidrozooos

6 Yuste, R. y Bargmann, C., «Toward a Global BRAIN Initiative», *Cell*, n.º 168(6), 9 de marzo de 2017, pp. 956-959.

o las medusas. Los cnidarios presentan una simetría radial y son los seres más sencillos que tienen un sistema nervioso. Son los cerebros más simples y por eso los hemos elegido, por ser los más básicos de todos, ya que después aparecen los bilaterales, animales que tienen simetría bilateral, como nosotros —todos los animales de laboratorio, los ratones, las moscas, los gusanos, los humanos... pertenecemos a esta rama—, que tenemos un sistema nervioso más complejo. Algunos de los cnidarios, como la hidra, son además transparentes. Miden aproximadamente un centímetro de largo por medio milímetro de grosor y tienen alrededor de quinientas a mil neuronas distribuidas por todo el cuerpo, porque estos animales no tienen cabeza. Distribuyen las neuronas en dos capas, una por la superficie de la piel y otra por dentro, y este tejido es el que genera la actividad neuronal con la cual estos animales se comportan. Las hidras son animales simples pero tienen comportamientos bastante sofisticados. Cazan larvas, algunas se mueven con un pie y dan volteretas, que es su forma de trasladarse en los lagos y en los ríos en los que viven para que no se las lleve la corriente.

Las neuronas disparan en grupo

En la hidra fue donde pudimos ver por primera vez la «pantalla entera» de la televisión de un animal mientras realiza un comportamiento. Pudimos seguir los patrones de actividad de las neuronas mientras la hidra hacía su vida normal. Aunque fue publicado hace un par de años, todavía no entendemos lo que significan los patrones de actividad observados.⁷ Esa es la mala noticia: a pesar de

7 Dupre, C. y Yuste, R., «Non-overlapping Neural Networks in *Hydra vulgaris*», *Current Biology*, n.º 27(8), 2017, pp. 1085-1097.

que estamos viendo toda la televisión y de que no hay más neuronas, no hemos podido descifrar matemáticamente estos patrones y cómo se relacionan con el comportamiento del animal. Todavía no hemos roto el código cerebral del animal que tiene el cerebro más sencillo de la evolución y no sabemos cuándo lo conseguiremos. Viendo estas activaciones de neuronas, el objetivo ahora es poder decir lo que ha hecho y predecir lo que va a hacer. Leer la mente del animal a base de leer la actividad de estas neuronas. La utilización de este tipo de herramientas para descifrar el mensaje que está escrito en estos disparos es un campo de desarrollo fascinante, sobre todo para las nuevas generaciones.

Hemos descubierto que la mayor parte de los disparos de las neuronas ocurren siempre en grupo. Las neuronas son como una pandilla de amigas que van siempre juntas, en grupo, no les gusta ir solas. Estas son las propiedades emergentes. Si en un animal estuviésemos registrando la actividad de una única neurona, nunca nos enteraríamos de que está disparando en grupo. Siguiendo con la analogía, sería ver un píxel en una pantalla de televisión. Intentamos aumentar el campo de visión de este tipo de técnicas con el objetivo de registrar más neuronas en tres dimensiones. Poco a poco, hemos ido avanzando hacia otros animales de experimentación más complejos, como los ratones. En nuestro laboratorio hemos podido controlar el calcio a unas quinientas neuronas de la corteza visual primaria de un ratón.⁸ Son pocas, ya que esta región tiene alrededor de doscientas mil neuronas y su corteza cerebral, aproximadamente cien millones, es decir, estamos viendo sólo una esquinita de la pantalla cerebral. Pero en esa esquinita

8 Miller, J. E., Ayzenshtat, I., Carrillo-Reid, L. y Yuste, R., «Visual stimuli recruit intrinsically generated cortical ensembles», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, n.º 111(38), EE. UU., 2014, pp. E4053-4061.

las estamos viendo todas. Es la primera vez que empezamos a ver patrones de descarga neuronal en grupos de neuronas completos, en circuitos neuronales completos. No podemos descifrar lo que significan estas activaciones, pero debemos pensar que dentro de nuestro propio cerebro está ocurriendo algo así. No somos más que un grupo de neuronas disparando de una manera parecida a como lo hacen en un ratón, y todos nuestros pensamientos, nuestra personalidad, nuestra memoria, nuestra inteligencia, nuestras emociones, todo, está escrito en estos términos de una manera natural. Al mismo tiempo, estamos desarrollando técnicas como la optogenética para controlar la actividad cerebral y para intentar descifrar e intervenir en los circuitos neuronales.

La optogenética

Así pues, tenemos que intervenir en los circuitos neuronales y para ello empleamos técnicas como la luz, que no es invasiva y nos permite introducirnos en un cerebro. Comenzamos a disponer de técnicas que nos permiten disparar, encender o apagar neuronas o grupos de neuronas, aunque por el momento solo podemos hacerlo en la parte superior de la corteza cerebral. Unos dos milímetros justo por debajo del cráneo.

Las neuronas transmiten información a través de impulsos nerviosos que consisten en un potencial de acción, una onda de descarga eléctrica que viaja a lo largo de la membrana celular. Mediante ingeniería genética podemos introducir en las neuronas unos canales iónicos y unas bombas sensibles a la luz que se conocen como opsinas microbianas. Cuando hacemos incidir con un láser un haz de luz de una longitud de onda determinada, solo las células que las han incorporado se activan o silencian eléctricamente. Tras un pulso de luz las opsinas se abren, despolarizando o

activando eléctricamente la célula que transmitirá el impulso a las células con las que está en contacto y dejando viajar la electricidad a través de ellas. Esta técnica la conocemos como optogenética.⁹ De este modo, de una forma muy precisa podemos activar o desactivar eléctricamente una neurona iluminando una región del cerebro. Gracias a esta tecnología podemos entender qué neurona o grupo de neuronas son responsables de una determinada función o comportamiento, ayudándonos a descifrar el cerebro y qué ocurre en algunas enfermedades.

Hemos empezado a cambiar el comportamiento de ratones encendiéndoles o apagándoles los grupos de neuronas responsables de los estímulos visuales.¹⁰ Primero entrenamos al animal para hacer algo, como chupar una cánula con jugo cada vez que ve un estímulo visual, y observamos un grupo de neuronas que se disparan. Luego identificamos cuáles son estas neuronas y, con el uso de herramientas de optogenética, iluminamos las neuronas modificadas por ingeniería genética. De esta forma, podemos lograr que el animal chupe sin haber recibido ese estímulo visual.

Empezamos a tomar control del comportamiento del animal de una manera inteligente, estimulándole las neuronas que hemos identificado que se disparan cuando estaba haciendo dicho comportamiento. Eso significa que estamos empezando a romper el código neuronal y, a base de medir y modular la actividad cerebral, podemos cambiar el comportamiento del animal.

Pero ¿qué ocurre con animales más avanzados, como nosotros, los humanos? El investigador John Donoghue, director y funda-

9 Zemelman, B. V., Lee, G. A., Ng, M. y Miesenbock G., «Selective photostimulation of genetically chARGed neurons», *Neuron*, n.º 33, 2002, pp. 15-22.

10 Carrillo-Reid, L., Miller, J. E., Hamm, J. P., Jackson y J., Yuste, R., «Endogenous sequential cortical activity evoked by visual stimuli», *Journal of Neuroscience*, n.º 35(23), 2015, pp. 8813-8828.

dor del Centro Wyss para Bio y Neuroingeniería (Ginebra, Suiza), está trabajando con una mujer enferma de parálisis a la que le han puesto unos electrodos que registran la actividad en su corteza cerebral.¹¹ Estos electrodos están conectados a un brazo robótico a través de un ordenador y una interfaz cerebro-computadora. A base de entrenarse, con su pensamiento puede mover el brazo robótico y ha podido beber por primera vez en quince años por su propia voluntad. Estas interfaces cerebro-computadora, que permiten a los pacientes conectarse a un ordenador y a la red, son conexiones de ida y de vuelta, ya que podemos registrar la actividad, como en este caso, para un efecto tan increíble como que una persona con parálisis pueda realizar acciones como esta, e incluso andar con la ayuda de piernas robóticas. La interfaz cerebro-computadora puede estimular los circuitos neuronales de las personas y esto se utiliza, por ejemplo, con pacientes de párkinson y de depresión. Actualmente, más de ciento cincuenta mil pacientes en el mundo tienen electrodos implantados en su cerebro como tratamiento para estas enfermedades y la terapia funciona. Sin embargo, no sabemos exactamente por qué funciona.

Todas estas tecnologías van a tener una gran importancia en el futuro. No solamente permitirán a los científicos entender cómo funciona el cerebro, sino que también permitirán a los clínicos diagnosticar y curar estas enfermedades mentales y neurológicas. Sin lugar a dudas, se trata de una revolución para la medicina, la psiquiatría y la neurología porque nos permitirá entrar en estos circuitos en tiempo real, y así empezar a mejorar los síntomas de los pacientes. Pero tienen también una gran importancia social, y

11 Hochberg, L. R., Bacher, D., Jarosiewicz, B., Masse, N. Y., Simeral, J. D., Vogel, J., Haddadin, S., Liu, J., Cash, S. S., Van der Smagt, P. y Donoghue, J. P., «Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm», *Nature*, n.º 485(7398), 2012, pp. 372-375.

la tecnología que va a venir con el Proyecto BRAIN y el resto de proyectos para estudiar el cerebro de otros países es muchísimo más potente. Por ejemplo, estamos desarrollando un chip¹² que mide dos centímetros cuadrados fabricado con un material flexible de semiconductores de unas cien micras de grosor, lo que permite que pueda doblarse sin romperse, y que además es *wireless*. Está pensado para ser implantado en pacientes con una prótesis cerebral —por ejemplo, en personas ciegas—. Con este chip, en principio, podríamos llegar a registrar la actividad de un millón de neuronas, y tiene cien mil electrodos que se pueden emplear para estimular otras tantas. Se abre la puerta, por tanto, a hacer este tipo de modulación y manipulación de la actividad cerebral de una manera muchísimo más sofisticada de lo que se ha hecho hasta ahora. Y esto no se va a parar, porque necesitamos ayudar a los pacientes y tenemos el deber y la obligación de hacerlo cuanto antes.

Con el desarrollo de las computadoras el mundo ha cambiado y nuestra vida también lo ha hecho. Desde hace treinta años estamos en medio de una revolución industrial 2.0, la de los ordenadores y la tecnología de computación. Toda la tecnología de computadoras actualmente está basada en unos algoritmos matemáticos y en una arquitectura relativamente simples. Podemos imaginar lo que ocurrirá cuando descifremos los secretos del cerebro, no solo de las personas sino también de los animales. Entenderemos cómo lo hace la naturaleza y podremos copiar e imitar estos algoritmos con nuestra tecnología. Será tecnología inspirada por la biología. Bioinspirada.

Podemos esperar que esto transforme la tecnología computacional y lleve a la humanidad a otra revolución industrial 3.0,

¹² Neural Engineering System Design (NESD): <https://www.darpa.mil/program/neural-engineering-system-design> (fecha de consulta: 1-XI-2019).

que será la de la neurotecnología, donde ya la información sobre el cerebro se incorpore a las máquinas, a las computadoras y a las herramientas que utilizamos los humanos.

Este conocimiento venido de las nuevas neurotecnologías tiene muchísimas más aplicaciones. ¿Qué ocurre en el cerebro cuando aprendemos? No lo sabemos todavía. Ya Cajal puso sobre la mesa tres posibilidades: la primera es que se forman nuevas conexiones entre neuronas. La segunda, que las conexiones que existen se hacen más fuertes. Y la tercera, que haya nuevas neuronas que se incorporen a estos circuitos. Sobre la tercera opción, que haya nuevas neuronas, Cajal dijo de una manera muy tajante y muy aragonesa: «Eso no ocurre». Y tenía bastante razón. Hay algunos sitios en el cerebro humano donde se generan nuevas neuronas, pero, en general, las neuronas que tenemos son las que se han generado cuando hemos nacido y no tenemos neuronas nuevas. El aprendizaje, muy posiblemente, no tenga que ver con nuevas neuronas. Pero las otras dos opciones, que haya nuevas conexiones o que se fortalezcan las que tenemos, están ahora mismo siendo examinadas con lupa por los neurobiólogos.

Hay un problema más básico, que puede llevar también a entender un poco mi desesperación por la falta de entendimiento de los conceptos más fundamentales del cerebro. Por ejemplo: ¿qué es un pensamiento? Para intentar averiguar cómo se aprende sería bueno saber qué es. Y no lo sabemos. Una de mis pasiones es averiguar qué le ocurre a un cerebro cuando tiene un pensamiento. ¿Qué pasa en nuestro cerebro cuando tenemos una idea? Algo tiene que pasar, de lo contrario no tendríamos esa idea. Si lo apagamos, no hay más ideas. Si lo encendemos, hay ideas. Entonces, ¿cómo se correlaciona la actividad de las neuronas con el hecho de tener un pensamiento? Además, cuando pensamos cambiamos de un pensamiento a otro. Es como una especie de navegación mental.

Un descubrimiento que puedo resaltar en los últimos años es el estudio de cómo el cerebro de los mamíferos sabe dónde está cuando el individuo se mueve. Esto se ha estudiado, sobre todo, con ratones y ratas, y es posible que nosotros funcionemos de una manera igual. Tenemos una especie de GPS en el cerebro que nos mapea, nos dice dónde estamos en relación con lo que tenemos alrededor. No nos dice que estamos en el centro de Zaragoza, en el edificio Paraninfo de la Universidad, pero nos dice que estamos en una habitación rodeados de paredes, con muchas personas. Y hay una zona del cerebro que sabe dónde estamos en relación con las cosas que vemos de fuera. Se piensa que cuando nos movemos, esta información se utiliza para mapearnos a nosotros mismos dentro de una especie de mapa mental del mundo.

Todo esto se ha descubierto hace relativamente poco y les valió el Premio Nobel en 2014 al estadounidense John O'Keefe⁴³ y a los noruegos May-Britt Moser y Edvard I. Moser,⁴⁴ que descubrieron una parte del cerebro que funciona de esta manera. El hipocampo ya ha empezado a conocerse como «el GPS del cerebro». Quizás sea uno de los logros más espectaculares de la neurociencia: tenemos un mapa espacial del mundo dentro de nuestro cerebro.

43 O'Keefe, J. y Dostrovsky, J., «The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat», *Brain Research*, n.º 34, 1971, pp. 171-175.

O'Keefe, J., «Place units in the hippocampus of the freely moving rat». *Experimental Neurology*, n.º 51, 1976, pp. 78-109.

44 Fyhn, M., Molden, S., Witter, M. P., Moser, E.I. y Moser, M. B., «Spatial representation in the entorhinal cortex», *Science*, n.º 305, 2004, 1258-1264.

Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M. B. y Moser, E. I., «Microstructure of spatial map in the entorhinal cortex», *Nature*, n.º 436, 2005, pp. 801-806.

Sargolini, F., Fyhn, M., Hafting, T., McNaughton, B. L., Witter, M. P., Moser, M. B. y Moser, E. I., «Conjunctive representation of position, direction, and velocity in the entorhinal cortex», *Science*, n.º 312, 2006, pp. 758-762.

Algunos científicos que sostienen que las células del hipocampo te indican dónde estás en el espacio también dicen que el cerebro evoluciona para solucionar problemas espaciales y ese *hardware* se utiliza mentalmente. Cuando pensamos, se produce una especie de andadura mental: vamos de una idea a otra idea, y de esta a otra idea más. Como si físicamente fuésemos de un sitio a otro y, de este, a otro sitio más. Una de las teorías que estamos investigando sobre el origen de los pensamientos es, precisamente, esta.

La dimensión ética de las nuevas neurotecnologías

Estas tecnologías van a ser fundamentales para poder descifrar los problemas neurológicos mentales y entender las bases fisiológicas de la actividad mental. Pero la tecnología, en principio, es neutra: se puede utilizar para bien o para mal. Esto ocurre siempre en la humanidad. A pesar de que quienes estamos desarrollando estas tecnologías lo hacemos con una vocación humanista y altruista para ayudar a las personas y entender quiénes somos, las mismas tecnologías se pueden utilizar con objetivos que quizás no sean tan altruistas. Esta reflexión nos dio pie a pensar en el problema ético y social que se genera con estas nuevas neurotecnologías.¹⁵ Los problemas son todavía más importantes porque la neurociencia, la neurotecnología, se está uniendo a la inteligencia artificial.

La base de la inteligencia artificial moderna, que está revolucionando la economía y nuestras vidas, son las redes neuronales basadas en modelos matemáticos de los circuitos neuronales. La inteligencia artificial se nutre de la neurociencia y, después, revierte de

15 Goering, S. y Yuste, R., «On the Necessity of Ethical Guidelines for Novel Neurotechnologies», *Cell*, n.º 167(4), 2016, pp. 882-885

nuevo a ella. Las interfaces cerebro-computadora utilizan algoritmos de inteligencia artificial para decidir qué es lo que la persona quiere hacer: igual que tenemos el autocompletado en el procesador de texto, que adivina la palabra que estamos escribiendo, estos algoritmos adivinan la intención de la acción y la completan. Esto es muy bueno desde un punto de vista determinado, pero desde otro no lo es tanto, porque también empiezan a tomar control sobre la decisión y eso entraña problemas éticos de gran profundidad, ya que pueden alterar la base de lo que es el ser humano. Motivados por esta preocupación, por estos problemas éticos, nos reunimos en Columbia un grupo de veinticinco personas, el Grupo de Morningside, llamado igual que el campus de Columbia donde trabajo.¹⁶

Los *Neuroderechos*

Las personas tienen diferentes creencias religiosas y pertenecen a culturas distintas, pero en la Carta de las Naciones Unidas están reflejados los Derechos Humanos, algo que prácticamente todos los países y seres humanos asumen como propio. En nuestro Grupo de Morningside pensamos que la mejor manera de asumir este desafío de las nuevas tecnologías y la inteligencia artificial cuando se aplican a las sociedades modernas es añadir a esta Carta unos derechos humanos nuevos, los que llamamos los *Neuroderechos*.¹⁶ Estos

16 Yuste, R., Goering, S., Arcas, B. A. Y., Bi, G., Carmena, J. M., Carter, A., Fins, J. J., Friesen, P., Gallant, J., Huggins, J. E., Illes, J., Kellmeyer, P., Klein, E., Marblestone, A., Mitchell, C., Parens, E., Pham, M., Rubel, A., Sadato, N., Sullivan, L. S., Teicher, M., Wasserman, D., Wexler, A., Whittaker, M. y Wolpaw, J., «Four ethical priorities for neurotechnologies and AI», *Nature*, n.º 551(7679), 8 de noviembre de 2017, pp. 159-163.

derechos protegen a la ciudadanía de situaciones que hasta ahora nunca habían ocurrido en la historia:

- i. Derecho a la privacidad mental y al consentimiento.** Todos tenemos muy presente el problema que existe con la privacidad de los datos (por ejemplo, en nuestros teléfonos móviles). Antes o después vamos a descifrar los patrones cerebrales y vamos a poder entender el pensamiento de las personas. Esto no es ciencia ficción, es algo que se empieza a hacer ya. De hecho, las compañías tecnológicas están muy interesadas en utilizar estas tecnologías. Los algoritmos utilizados por el mejor buscador del mundo son primitivos comparados con nuestro cerebro. Entender cómo pensamos sería un paso de gigante, y tal vez definitivo, para el desarrollo de la inteligencia artificial. Por ejemplo, Facebook tiene un programa de unos cuarenta millones de dólares para conseguir con electrodos no invasivos convertir en texto lo que está pensando una persona, para no tener que utilizar los dedos. Pero eso significa que se podría descifrar lo que uno está pensando, y eso implica una privacidad mucho mayor que la privacidad de los datos, porque los pensamientos, la actividad mental, define quiénes somos. Esto es la máxima privacidad que existe, quiénes somos. El problema es aún peor, porque se puede llegar a descifrar lo que tenemos dentro, el subconsciente, y lo que no sabemos que pensamos. Esta es una situación que debe tener su propio Derecho Humano Universal: el derecho a la privacidad mental, el derecho a que no se pueda comerciar con los datos mentales. Que haya una barrera, que todo lo que tenga que ver con la privacidad mental sea intocable.
- ii. Derecho a la identidad y a la toma de decisiones.** Si en un futuro estamos conectados a computadoras a través de sistemas no invasivos, que no necesiten introducir electrodos dentro del

cerebro, se podrá registrar la actividad mental. Actualmente hay docenas de compañías en Silicon Valley que están desarrollando estos sistemas. Los algoritmos podrán influir en la toma de decisión de las personas y, cuanto más conectados estemos, menos independientes seremos. Eso significa que el libre albedrío en la toma de decisiones nos va a venir de fuera, a través de un algoritmo de inteligencia artificial que puede controlar lo que hacemos. Podrá hacerlo igual o mejor que nosotros, pero ya no seremos nosotros. Creemos que este es otro derecho que no está en la Carta porque nadie antes se había preocupado de la pérdida del libre albedrío, pero ahora sí debemos preocuparnos por ello. Debemos definirlo porque es parte de la base de lo que significa ser una persona.

Ahora mismo hay experimentos conectando a varios monos con interfaces cerebro-computadora donde toman decisiones de una manera conjunta. En la Universidad de Washington van un paso más allá: se ha conectado a tres personas con electrodos de superficie para que realicen juntos una tarea mental común. Estamos en una situación en la que es técnicamente posible conectar a personas, incluso gente que no está en la misma habitación. Puedes conectarte con una persona que está en la otra parte del mundo. Pero cuando estás conectado, ¿quién eres tú? Si fusionas tu cerebro con el cerebro de otra persona o con una máquina, pierdes la identidad personal. Pensamos que la identidad personal también es un derecho intocable de la humanidad. Y esto tampoco está en la Declaración de 1948.

III. Derecho al aumento cognitivo justo y equitativo. Otro tema muy importante es el aumento cognitivo de las personas o el mejoramiento de nuestras actividades cognitivas. De hecho, ya estamos aumentados; por ejemplo, con los teléfonos móviles:

hoy en día, al llegar a una ciudad donde nunca se ha estado, es posible encender el GPS y moverse sin ningún problema. Se tienen unas habilidades cognitivas que no se tenían antes. Para ello, ahora necesitamos llevar el móvil en el bolsillo, pero pronto vamos a estar conectados a través de estas neurotecnologías de una manera muchísimo más eficiente y con un ancho de banda mucho mejor. Estas tecnologías no van a ser baratas, con lo cual es lógico pensar que cierto grupo de personas en ciertos países se podrán aumentar a sí mismas, dejando atrás al resto de la población. Justo ahí damos con el problema fundamental: la justicia. Tiene que haber un sistema justo y equitativo. Creemos que el derecho equitativo a la «aumentación» debe ser un derecho universal, que no provoque la creación de una sociedad en la que cierto grupo de personas se conviertan en una especie de superhumanos, que evidentemente tendrán muchísimas más oportunidades económicas y vitales, y que dejen atrás a otro tipo de población que no pueda permitirse el lujo de aumentarse cognitivamente.

- iv. **Derecho a la ausencia de sesgos.** La inteligencia artificial lleva en sus algoritmos unos sesgos que discriminan a ciertos grupos de la población (mujeres, minorías raciales, minorías religiosas o étnicas) porque los algoritmos no tienen ninguna ética, escogen entre probabilidades. Optimizan la solución del problema que se les propone y aumentan las tendencias que se observan en la base de datos que reflejan de una manera algo exagerada, igual que ocurre en el mundo. Y, en muchas ocasiones, esto provoca que los sesgos estén metidos en los algoritmos. Por esta razón, a pesar de nuestro ahínco para hacer una sociedad más equitativa y justa, con estas tecnologías estamos haciendo lo contrario. Tenemos una muestra de lo que puede venir en la utilización de las redes sociales, que, en vez de generar una socie-

dad más democrática, generan lo contrario. Estamos viendo cómo, a menudo, aumentan los sesgos y desequilibran la opinión pública de una manera que puede tener consecuencias políticas importantes.

Pensamos que los algoritmos de inteligencia artificial y la neurotecnología tienen que estar legislados para que no exista ni un solo sesgo. No deben llegar a la población algoritmos con sesgos que puedan haber sido desarrollados sin el conocimiento de los científicos o los ingenieros que los estaban realizando.

Estos son los Neuroderechos, pero ¿cómo conseguir añadirlos a la Carta? Es complicado. Debemos actuar a base de influir en los cuerpos de decisión políticos o legislativos de distintos países. Por ejemplo, el Senado de Chile quiere introducir una enmienda a la Constitución chilena que proteja la privacidad mental de las personas. No hay ninguna constitución, ninguna ley en el mundo que hable de la privacidad mental. No hay precedentes y hay que definir legalmente la privacidad mental por primera vez, y para ello estoy trabajando con los abogados del Senado de Chile. También estamos tratando de influir en la Comisión Europea y en el Parlamento Europeo acerca de la importancia de estos temas junto con la Comunidad OpenMind del BBVA, y en las Naciones Unidas, donde a través de su Alto Comisionado para los Derechos Humanos, dirigido ahora por Michelle Bachelet, estamos intentando concienciarles de que es necesario actuar para considerar estos problemas de derechos humanos que se plantean ahora y que antes no existían.

Por último, pensamos que debemos copiar el modelo de la medicina, una profesión que estudia y manipula el cuerpo humano. También se puede utilizar para bien o para mal, para hacer daño o para ayudar a la gente. Pero desde los tiempos de Hipócrates, hace más de dos mil años, los médicos formulan el

juramento hipocrático, mediante el cual expresan su compromiso de respetar al paciente y de utilizar sus conocimientos para el beneficio de la humanidad. Es prácticamente universal, da igual el sistema político: cuando una persona acude a un médico, tanto si es en una dictadura como en una democracia, si es en la Edad Media o en la Grecia antigua, siempre encuentra a una persona que va a ayudarlo, que utiliza todo el conocimiento de la ciencia médica para ayudar a las personas. Es una profesión que sigue un código deontológico, una profesión humanista. Queremos que las personas que desarrollen, ahora y en el futuro, tecnologías neurobiológicas o de inteligencia artificial, tengan un juramento hipocrático, un código deontológico al cual se adhieran durante su formación, igual que los médicos lo aprenden cuando se están formando. Ningún médico, en ningún sitio del mundo, se gradúa sin tener esto metido en su ADN. La idea es trasladar a las empresas tecnológicas la necesidad de que tengan su propia deontología para que estas tecnologías se puedan utilizar en beneficio de la humanidad.

Estoy pintando una imagen muy sombría, pero creo que estamos a las puertas de un nuevo Renacimiento. En el Renacimiento hubo una revolución en la que la cultura y la ciencia empezaron a entender qué somos los humanos. Los médicos empezaron a diseccionar cadáveres, empezaron a entender cómo funciona el cuerpo humano y esto es el surgimiento de la ciencia moderna, de la medicina moderna. Sus consecuencias fueron muy positivas en todos los niveles: fue una revolución que nos hizo más libres, donde los antiguos prejuicios atávicos empezaron a desaparecer y en la que existió también un florecimiento cultural. La tecnología, en lugar de limitarnos y atemorizarnos, nos hará más libres, será como un nuevo humanismo. Estamos en un Renacimiento versión 2.0, porque, en vez de entender el cuerpo humano, vamos a entender la mente. Y la mente es precisamente lo que somos.

Nos vamos a entender, vamos a entender nuestro lugar, no solo en el mundo sino nuestro lugar en la evolución. También entenderemos los mecanismos cerebrales que son responsables de lo que hacemos, para bien y para mal. Justo en este momento de la historia, si canalizamos la neurotecnología y la inteligencia artificial de una manera efectiva, tendremos un nuevo humanismo. Debemos asegurarnos de que así sea.

*El presente discurso
fue leído el 19 de diciembre de 2019
en el Paraninfo de la Universidad de Zaragoza,
150 años después de que Santiago Ramón y Cajal
se incorporara a las aulas
de esta universidad.*



RAMÓN



Vicerrectorado de Cultura
y Proyección Social
Universidad Zaragoza

FUNDACIÓN
RAMÓN ARECES