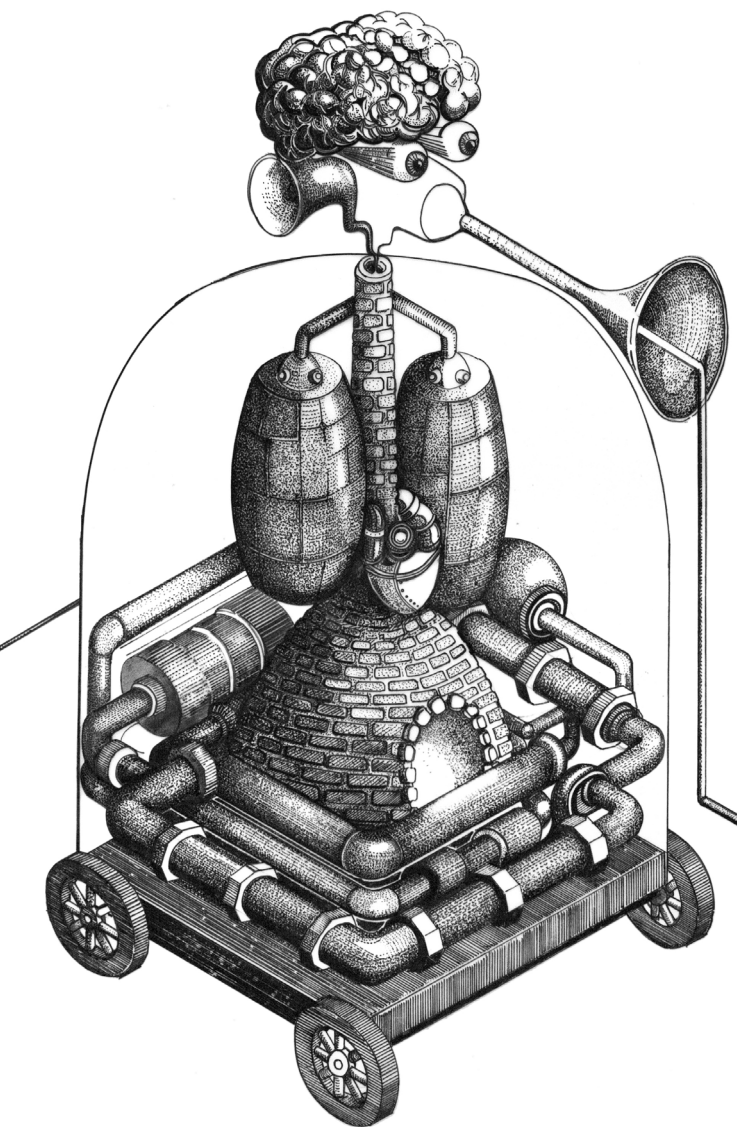


Colorear al cerebro.

Un truco para estudiarlo

Jesica Jocelyn Cortés Cortina, Laura Mireya Zavala Flores y Abril Alondra Barrientos Bonilla



Los seres vivos estamos organizados de forma jerárquica. En el caso de los humanos, el cuerpo está integrado por sistemas; estos, por órganos; los órganos, por células; las células, por orgánulos; y cada nivel por proteínas, lípidos y carbohidratos. Uno de los órganos más grandes y organizados del cuerpo es el cerebro. Esta complejidad puede explicarse por la presencia de diversos tipos de células, entre ellas las neuronas, la microglía, los astrocitos, e incluso las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos. Lo curioso es que todas ellas carecen de color propio. Entonces, ¿por qué durante una cirugía los cirujanos observan el cerebro de color rosa?

La respuesta es interesante. El cerebro requiere de una cantidad significativa de sangre. La sangre está conformada por diferentes tipos celulares y entre ellas los eritrocitos. Estas células transportan hemoglobina y oxígeno a través de las arterias que irrigan al cerebro. Así, la sangre oxigenada, al filtrarse a través del tejido y las capas que lo recubren, denominadas meninges, le da al cerebro una tonalidad rosa-rojiza característica. En cambio, tras la muerte, cuando la circulación cesa, la hemoglobina pierde oxígeno y el cerebro se torna grisáceo o amarillento con el tiempo. Esto es relevante saberlo cuando se lleva a cabo una investigación científica por dos razones: el procesamiento del tejido debe realizarse rápido para evitar que se deshidrate y, por consiguiente, se requerirá teñir a las células para estudiarlas.

Los retos de teñir el tejido cerebral

En la época antigua, se creía que el corazón era el centro de las emociones y de la inteligencia. Los egipcios consideraban al cerebro inútil, por lo que durante el proceso de momificación lo desechaban. No fue hasta los trabajos de Galeno de Pérgamo que se inició el estudio de cómo el cerebro controla los movimientos, las sensaciones e, incluso, las emociones del cuerpo. Desde entonces, el estudio del cerebro ha sido un reto para los investigadores. Los desafíos van desde comprender cómo se comunican las células al interior del cerebro, hasta cómo este órgano se vincula con todos los sistemas del cuerpo.

En principio, la estrategia es conocer la forma y la función celular. A diferencia de las escasas células que poseen pigmentos como las células del iris, las neuronas son incoloras. Además, la forma de las neuronas es irregular debido a sus abundantes ramificaciones. Esta característica hace que se dificulte su observación bajo el microscopio. Por ello, los primeros histólogos desarrollaron estrategias para preservarlas y teñirlas, pero las técnicas de tinción no “coloreaban” todas las células, lo que dificultaba el estudio de poblaciones celulares específicas. No obstante, en las primeras décadas del siglo XXI, Camilo Golgi descubrió por accidente que, al sumergir tejido cerebral en una solución de nitrato de plata, se distinguía con gran detalle la morfología de las células residentes del cerebro.

Sin embargo, la tinción de Golgi presentó desventajas. Una de las principales, es que no permite distinguir entre diferentes tipos neuronales o células gliales; además, por razones, aún no del todo claras, solo un pequeño porcentaje de las neuronas absorbe las sales de plata, es decir, no todas las neuronas se tiñen. Si bien, este descubrimiento permitió describir la morfología neuronal, había que entender cómo funcionaban las neuronas.

Asociando la forma y la función

Hoy se conoce que la comunicación neuronal se da gracias a células interconectadas. El flujo de la información entre ellas tiene relación con la forma de las neuronas. Por ejemplo, las que tienen aspecto fusiforme, caracterizadas por una morfología alargada, facilitan la transmisión de señales a lo largo de una dirección específica, mientras que, en contraste, las de forma piramidal, distribuyen la información en dos puntos de salida.

Pero entender la dinámica neuronal va más allá de estudiar su forma. El tipo de neurotransmisor que producen y su ubicación define la capacidad de interacción que tengan con otras neuronas. Esto es fundamental para comprender la anatomía del cerebro.

Un ejemplo de la importancia de estudiar las neuronas según su tipo, ubicación y función, es la enfermedad de Parkinson. Esta patología está estrechamente relacionada con la muerte de neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo humano. Las neuronas involucradas son productoras de dopamina, por lo que controlan el movimiento. Entonces, estudiar cuáles son los factores que las afectan, ha permitido el diseño de tratamientos. Esto no habría sido posible únicamente con la tinción de Golgi. Fue necesario dar un paso más allá: “colorear” de forma específica a las células que constituyen al cerebro. Asimismo, había que solventar dos retos en el procesamiento del tejido: 1) evitar la deshidratación y 2) favorecer la impregnación correcta del colorante.

En el primer caso, la pérdida de agua genera cambios en la composición de las células. Uno de ellos corresponde a la desnaturalización de proteínas y, en consecuencia, la alteración de la integridad de las membranas que recubren a los orgánulos. Por eso, dentro del procesamiento histológico, los investigadores querían usar fijadores adecuados a cada tipo de tejido. De esta forma se impide la desnaturalización de las proteínas y se preserva la arquitectura celular. Solo quedaba atender un desafío: la asimilación de los colorantes.

El color como aliado

Dar color a las células implica dos posibilidades: que el colorante se impregne a los orgánulos celulares por afinidad química, como sucede en las técnicas de tinción histoquímica; o bien, que se adhiera un elemento “colorido” a las proteínas, estrategia clave del inmunomarcaje. En cualquiera de los casos, lo importante es asignar color.

Para distinguir los colores, es necesario comprender la naturaleza de la luz. La principal fuente de luz es el sol, pero también puede obtenerse de fuentes artificiales. Sea natural o artificial, la luz está conformada por ondas electromagnéticas que viajan a distintas longitudes de onda.

Los ojos no ven la luz en sí misma, sino lo que ocurre cuando esta golpea un objeto. Un tomate parece rojo porque absorbe todas las longitudes de onda excepto aquellas correspondientes al rojo, que rebotan y alcanzan nuestra retina, la cual es una especie de pantalla repleta de sensores llamados *conos* y *bastones*. Los bastones detectan la luz tenue y las sombras, mientras que los conos son los que captan los colores y los detalles finos.

Existen tres tipos principales de conos, cada uno sensible a diferentes longitudes de onda. Por ejemplo, los Conos L (*Long wavelength*), responden a las longitudes de onda larga, lo que permite distinguir tonalidades del color rojo. En el caso de los Conos M (*Medium wavelength*), captan las longitudes de onda media, lo que posibilita apreciar tonos verdes. Mientras que los Conos S (*Short wavelength*), detectan las longitudes de onda corta vinculadas al color azul. La combinación de sus rangos de detección lumínica permite que el cerebro interprete una gama amplia de colores.

Por ejemplo, cuando los conos L y M se activan de forma conjunta, vemos distintos matices de amarillo. Si los tres tipos de conos responden en equilibrio, percibimos el blanco. Un hecho interesante es que dichos “sensores” no envían directamente la imagen al cerebro. Estas células convierten la luz en señales eléctricas, como si estuvieran traduciendo la luz a un idioma que el cerebro pueda entender.

Es así como en la vida diaria solo contemplamos el rango visible de la luz, pero ¿qué pasa cuando manipulamos la luz? Ahí las reglas cambian, porque usando ondas de longitud específica podemos ir más allá del espectro visible. El uso de microscopios con láseres o lámparas de mercurio han favorecido la observación de células inmunomarcadas y visualizadas a partir de fluoróforos.



Figura 1. *Cerebro audaz*. Composición fotográfica a partir de tejido teñido. Cortesía de Daniel Hernández Baltazar. Imagen participante del 5th International PathArt Photomicrography Contest promovido por el *Turkish Journal of Pathology* en 2021.

El arte detrás de las células fluorescentes

La microscopía de fluorescencia inició en el siglo XX. Todo comenzó cuando se descubrió que algunas sustancias podían absorber luz invisible (como la ultravioleta). Los fluoróforos son moléculas presentes en la naturaleza, por ejemplo, en las medusas que nadan libremente en el océano. Estos organismos, cuando son observados bajo luz ultravioleta, nos revelan una gama de brillantes colores.

El avance sustancial ocurrió cuando a alguien tuvo una magnífica idea: marcar partes específicas de una célula con anticuerpos sintéticos acoplados a fluoróforos, estrategia que vinculó a las neurociencias con la inmunología. Los científicos sabían que los anticuerpos, proteínas que fabrica nuestro sistema inmune, son moléculas que se adhieren a un sustrato de forma específica. Utilizando esa cualidad, se desarrolló la tecnología para producir, tanto los anticuerpos como los fluoróforos de manera sintética. Así que los científicos unieron los fluoróforos a los anticuerpos y crearon “linternas biológicas” para “iluminar” solo la parte de la célula que se desea estudiar. Esta innovación ha permitido a los investigadores observar proteínas y orgánulos, así como caracterizar tipos celulares en términos de su forma y su función.

El impacto ha sido enorme para la biología celular. De repente, las neuronas pudieron “teñirse” con diferentes colores según las proteínas que expresaban. Los axones, largas prolongaciones de las neuronas, aparecieron como líneas luminosas y las sinapsis pueden identificarse a través de proteínas específicas. Sin duda, el inmunomarcaje fluorescente ha permitido a los científicos mapear circuitos neuronales.

Lo innovación continúa. Dicho método no solo revela formas estáticas. A diferencia de las tinciones histoquímicas tradicionales, la fluorescencia también permite observar procesos dinámicos en tiempo real; en otras palabras, puede determinarse cómo una proteína se mueve dentro del citoplasma, cuánto tiempo interactúan las moléculas durante un proceso o cómo una célula reacciona ante un estímulo específico. Es como espiar la vida celular mientras sucede.

Así que manipular la luz ha permitido explorar el cerebro con un nivel de detalle que antes parecía imposible. Al final de cuentas, el cerebro, lejos de ser rosado, adopta los colores que la ciencia elige para entenderlo.

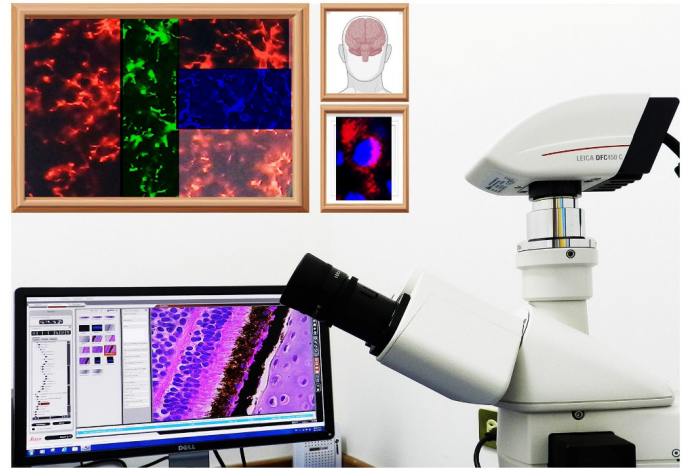


Figura 2. Análisis de imagen de epifluorescencia. Cortesía de Daniel Hernández Baltazar.

Referencias

- Barrientos Bonilla, A. A., Montejo López, W., Pensado Guevara, P. B., Varela Castillo, G. Y. & Hernández Baltazar, D. (2023). Estrategias para el estudio del cerebro. *Revista La Ciencia Aplicada en Chiapas*, 10 (5), 57-59. <https://icti.chiapas.gob.mx/programas/revista/LaCienciaAplicada10.pdf>
- Cortés Cortina, J. J., Barrientos Bonilla, A. A., Vargas Castro, V., Sánchez García, A. C. & Hernández Baltazar, D. (2024). Vinculando a la física cuántica con las ciencias que estudian la forma. *Revista Panamericana de Morfología*. <https://sociedadmexicanadeanatomia.com/1233-2/>
- Monter Tolentino, D., Soto Rodríguez, G., Roviroso Hernández, M. J., Pensado Guevara, P. B. & Hernández Baltazar, D. (2024). Ventajas y retos de la histología en las ciencias biológicas. *Revista Cantera*. <https://repositorio.unicach.mx/handle/20.500.12753/4471>
- Takahashi, S. (2022). Metabolic Contribution and Cerebral Blood Flow Regulation by Astrocytes in the Neurovascular Unit. *Cells*, 11(5), 813. <https://doi.org/10.3390/cells11050813>
- Taraska, J. W. & Zagotta, W. N. (2010). Fluorescence applications in molecular neurobiology. *Neuron*, 66(2), 170-189. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.00>