

EL CONECTOMA Y SUS POSIBLES ALTERACIONES: CONECTOPATÍAS

Autores: Bori Pabou David¹, Msc. Zulema Ramírez Carmenate², Dr. CM. Lucía González Nuñez³

Filiación: ¹Estudiante 3er. año carrera Medicina, ² Histología, Profesor Auxiliar, ³ Histología, Profesor Titular, Dpto. Ciencias Básicas, Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba.

Email: david.boripabre@nauta.cu ó lucia.glez@infomed.sld.cu

Resumen

Se realizó una revisión de 29 referencias bibliográficas para explicar el conectoma humano y su relación en la génesis de enfermedades neurológicas y psiquiátricas. El conectoma es el mapa anatómico de las conexiones interneuronales de un organismo y son analizados mediante la utilización de herramientas matemáticas de la teoría de gráficos, empleando técnicas avanzadas de imagenología. Una meta de la neurociencia es explicar el modelo de la estructura-función de la organización del sistema nervioso que permitiría la vinculación mecánica de la mente y la conducta. Se describen los nodos a cuatro niveles de análisis: el macronivel entre las regiones de materia gris, mesonivel entre grupos de neuronas, micronivel entre las neuronas, y nanonivel en las sinapsis. El más grande desafío hoy está en extraer y entender la arquitectura de la estructura-función del sistema nervioso y explicar el origen de ciertas enfermedades neurológicas y psiquiátricas como: el autismo, la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: conectoma, sistema nervioso, análisis de red, conexiones nerviosas.

Introducción

La historia muestra que la investigación sobre el conectoma empezó con el macronivel desde el siglo V, se revolucionó al meso y micronivel por Cajal y otros investigadores más tarde en el siglo XIX, y alcanzó el nanonivel a mediados del siglo XX con el advenimiento de la microscopía electrónica.

Por muchos años la neurociencia ha tenido como objetivo final estudiar el comportamiento humano, para elucidar la existencia de una relación causal entre las funciones neuronales y el comportamiento es necesario estudiar la estructura de las redes neuronales, y cómo sus cambios pueden afectar la conducta. Ramón y Cajal en 1894 realizó el estudio estructural de las conexiones de los sistemas nerviosos en animales con un enfoque de anatomía neuronal (1) (Anexo 1), que hoy en día es llamado "conectómica" y utiliza técnicas propias de la teoría de gráficas.

El interés en estos estudios ha aumentado recientemente gracias al mejoramiento de las técnicas de imagenología que se han vuelto capaces de identificar conexiones, tanto a nivel macroscópico, entre distintas regiones del cerebro, como a nivel microscópico, a nivel de neuronas individuales. Además, mediante el uso de herramientas de análisis de redes complejas se han podido elucidar relaciones entre conectividad estructural y funcional.

Al analizar las dinámicas no lineales y las poblaciones de las redes neuroanatómicas (conectividad estructural), se ha logrado encontrar patrones de conectividad funcional e interacciones causales (conectividad efectiva). (2) Estas características de organización hacen viables las comparaciones entre redes neuronales de diferentes especies al igual que comparaciones entre diferentes tipos de redes, (por ejemplo, una red funcional contra una red estructural), de igual manera se puede comparar una red correspondiente al conectoma de un paciente contra uno, de un individuo sano.

Objetivo:

Explicar el conectoma humano y su relación en la génesis de enfermedades neurológicas y psiquiátricas (conectopatías).

Desarrollo

Conectoma

El concepto de conectoma fue propuesto de forma independiente por Olaf Sporns (2005) y por Patrick Hagmann (3), del Hospital Universitario de Lausana, en la tesis doctoral "From diffusion MRI to brain connectomics" (Desde la Imagenología de Resonancia Magnética de difusión (IRM) a la conectómica cerebral), como un mapa comprensible de las conexiones neuronales en el cerebro. (4)

El intento de encontrar un mapa o plano de las conexiones cerebrales fue impulsado por el éxito que tuvo la reconstrucción de todas las conexiones neuronales del gusano *Caenorhabditis elegans* (C. elegans) que impulsó el llamado proyecto del conectoma humano. Desde entonces los mapas de conectomas, no solo en humanos sino de otras especies, no han dejado de aumentar en cantidad y en precisión.

La importancia de conocer el conectoma del cerebro radica en que permitirá entender, entre otras cosas, como los estados funcionales del cerebro pueden aparecer a partir de la estructura de organismos precedentes en la escala filogenética. Además, mostrará nuevos conocimientos sobre los mecanismos responsables de como la función cerebral se puede ver afectada por daños en esta estructura. (5)

Un conectoma es un mapa de las conexiones entre las neuronas del cerebro y su estudio se conoce como conectómica. El mapeo cerebral se realiza a través de un conjunto de técnicas de la neurociencia dedicadas a la cartografía de las cantidades y propiedades (biológicas) en las representaciones espaciales del cerebro (humano o no humano), que da como resultado los denominados "mapas cerebrales".

El mapeo cerebral se define además como el resultado del estudio de la anatomía y funcionamiento del cerebro y de la médula espinal a través del uso de imágenes, inmunohistoquímica, la optogenética, células madre, la biología celular, la ingeniería (material, eléctrica y biomédica), la neurofisiología y la nanotecnología.

Niveles de descripción del conectoma

A diferentes escalas, un conectoma sería la cartografía precisa de las conexiones de cada neurona. A la hora de construir la red del cerebro lo primero a tener en cuenta es definir los elementos básicos de las estructuras del cerebro humano que es una tarea difícil. Hoy en día se pueden considerar cuatro niveles diferentes de organización:

A escala macroscópica, su finalidad es comprender a gran escala la organización de las conexiones del conjunto de neuronas entre todas las áreas, cortical y subcorticales del cerebro. (6) Sería más sencillo, desde el punto de vista tecnológico, tomar como unidades básicas del conectoma las regiones que son anatómicamente distintas en el cerebro y los nervios y grupos de nervios que las conectan. Sin embargo, delimitar estas regiones no siempre es fácil y se piensa que hay más de 100 regiones anatómicas distintas en el cerebro humano que todavía no se conocen. Esto conlleva una alta dificultad para crear un marco unificado y construir el conectoma a esta escala. Por el contrario, existen multitud de técnicas experimentales como las técnicas de datos de imagenología por difusión tensorial (IDT) que permiten de forma no invasiva obtener cierta información de la estructura de conexiones entre diferentes áreas cerebrales. (Anexo 2)

A escala microscópica, el conectoma describe la disposición de las neuronas y de las sinapsis entre ellas en el interior de una parte o región anatómica del sistema nervioso. (7) Técnicamente, ahora mismo es imposible trazar todas las conexiones sinápticas entre todas las neuronas del cerebro. Además, tanto neuronas como sinapsis individuales están sujetas a cambios en escalas de

tiempo tan cortas, que probablemente estén continuamente cambiando sinapsis entre diferentes sitios potenciales, lo que introduciría una alta variabilidad temporal del conectoma. En cuanto a los aspectos positivos está el hecho de que en esta descripción están muy bien definidas cuales son las unidades básicas del conectoma.

Entre los dos niveles anteriores se puede considerar una descripción a una escala mesoscópica donde las unidades básicas serían grupos de neuronas o poblaciones neuronales asociadas, por ejemplo, a las minicolumnas corticales. Esta descripción tiene el problema, al igual que la anterior, de que muchas veces es difícil delimitar las poblaciones neuronales en cuestión y los canales a través de los cuales se interrelacionan diferentes poblaciones. Sin embargo, hay cada vez más evidencia de que a este nivel es donde emergen muchas de las propiedades funcionales y cognitivas del cerebro humano, pues incorpora información de subdivisiones funcionales o circuitos segregados dentro de cada región cerebral. De hecho, se piensa que a esta escala ocurre la dinámica funcional y el procesamiento de información del cerebro humano. Aunque trazar o delimitar todas las minicolumnas en un cerebro es todavía imposible, sí se podría recopilar datos de la anatomía de las minicolumnas en determinadas regiones cerebrales, que se podrían ajustar en posiciones apropiadas dentro del conectoma macroscópico aumentando la precisión del mismo. (8)

La última escala, el nanonivel, hoy en día se considera la forma inequívoca de identificar las sinapsis en el cerebro por el alto poder de resolución de la microscopía electrónica, la cual permite la identificación de sinapsis entre diferentes clases de neuronas de manera precisa y concisa en esta escala. (9)

Fisiología del conectoma

Para comprender el funcionamiento de una red se deben conocer sus elementos y sus interconexiones. El conocimiento del conectoma aumentará considerablemente nuestra comprensión de los procesos emergentes

funcionales a partir de las estructuras cerebrales y proporcionará nuevas ideas sobre los mecanismos que utiliza el cerebro si las estructuras cerebrales están dañadas.

Hasta ahora se conoce un solo conectoma, el de un gusano minúsculo (*C. elegans*). Su modesto sistema nervioso consta de solo 300 neuronas, un equipo de investigadores trazó el mapa de sus 7.000 conexiones interneuronales, es decir, su conectoma durante las décadas de 1970 y 1980. (10)

Un cerebro humano contiene al menos 10^{10} neuronas unidas por 10^{14} conexiones sinápticas (para fines de comparación, el número de bases del genoma humano es de 3×10^9). (11) El conectoma humano tiene un millón de veces más conexiones (150 billones de sinapsis), que el del *C. elegans*.

En el humano la estructura dominante es la corteza cerebral, una capa muy contorneada que contiene la mayor parte de las sinapsis, pero solo aproximadamente un 20% de las neuronas. (12) La corteza es un mosaico que contiene centenares de zonas individuales (parcelas), el mapeo exacto de su ubicación, función y conectividad es una búsqueda incesante.

Lo que determina la diferencia de nuestras singulares personalidades, incluidos los trastornos de la conducta, posiblemente se deban a la variabilidad individual de estructura, función y conectividad de la corteza del cerebro. Sin embargo, las interacciones corticales con una serie compleja de núcleos subcorticales (aproximadamente un 8% del volumen cerebral, pero solo alrededor del 1% del número de neuronas) y con el cerebelo (aproximadamente el 10% del volumen cerebelar, alrededor de un 80% de las neuronas), también son extremadamente importantes. (13) Datos derivados de estudios en primates no humanos parecen indicar que existen aproximadamente 10.000 vías de larga distancia entre las parcelas corticales y subcorticales que fluctúan ampliamente en su impulso de conexión. Descifrar incluso una fracción moderada de estos circuitos en el cerebro humano es verdaderamente una empresa titánica.

Técnicas imagenológicas de estudio del conectoma

Existen cuatro modalidades importantes de resonancia magnética, que proporcionan información de la estructura, la función y la conectividad del cerebro.

En primer lugar, la resonancia magnética estructural utiliza análisis basados en volumen para estimar la distribución de las regiones de sustancia gris, y los análisis basados en la superficie para evaluar el espesor de la corteza y los patrones de plegamiento.

En segundo lugar, la imagenología de resonancia magnética funcional (IRMf), identifica regiones de aumento o disminución de la señal dependiente de la concentración de oxígeno sanguíneo (BOLD) en la IRMf, lo que a su vez, refleja la actividad cerebral (corrientes sinápticas y espigas neuronales), a través de un mecanismo complejo y todavía no bien dilucidado del acoplamiento neurovascular. (14)

En tercer lugar, la imagenología de resonancia magnética de difusión (IRMd) y la tractografía posibilitan la caracterización de la "conectividad estructural" utilizando difusión preferente de moléculas de agua a lo largo de los axones para estimar las orientaciones dominantes de las fibras en cada "voxel" (constituye la unidad mínima procesable de una matriz tridimensional y es, por tanto, el equivalente del píxel en un objeto 2D), de sustancia blanca, por lo que se infiere la conectividad a larga distancia basándose en algoritmos de tractografía (determinista o probabilista). La tractografía es conceptualmente el método más cercano para deducir la conectividad anatómica directa, pero tiene limitaciones prácticas debido a la prevalencia de las fibras cruzadas, las fibras ramificadas y otros factores metodológicos que pueden originar resultados falsos positivos y falsos negativos. (15)

En cuarto lugar, la IRMf durante el estado en reposo (IRMfr) se basa en fluctuaciones correlacionadas en las señales BOLD para inferir "conectividad funcional", que suele reflejar lesiones del cerebro que comparten una historia

de coactivación. Esto puede reflejar una conectividad anatómicamente directa, pero puede ocurrir coactivación en vez de, o además de, a través de aferencias comunes o conexiones indirectas. (16) (Anexo 3)

Aplicación de la microscopía electrónica y de técnicas computacionales

La resolución espacial de cada modalidad de IRM depende de la magnitud de volumen de los elementos individuales ("vóxeles"), lo que a su vez refleja la señal para las limitaciones de ruido de cada método. Las dimensiones en vóxeles suelen ser de 1 mm para la IRM estructural, aproximadamente 3 mm y 2mm para la IRMf y para la IRMd, respectivamente. En la actualidad, con el desarrollo de la tecnología se han logrado avances metodológicos en el Proyecto del Conectoma Humano, que han reducido considerablemente los tamaños de vóxeles para cada modalidad. (17)

Los neurocientíficos creen que estas conexiones son la clave de nuestra memoria, la personalidad e incluso los trastornos mentales como la esquizofrenia. Si se descubre esto, seremos capaces de aprender más acerca de cómo llegamos a ser nosotros mismos, e incluso cómo poder alterar esos patrones de conducta.

La cartografía de todas esas conexiones puede sonar como una tarea de enormes proporciones, pero el neurocientífico profesor de neurociencia computacional y de física en MIT (Massachusetts Institute of Technology), Sebastian Seung, cree que se puede hacer tomando un milímetro cúbico de tejido cerebral cada vez hasta completar el área que se desee estudiar (que puede ser el cerebro completo) y expresó: "Cuando se empieza a explicar lo difícil que sería encontrar el conectoma de un cerebro completo, la gente pregunta, ¿y eso para qué sirve? Parece que ya es pasarse. Pero incluso el hallar o mapear las conexiones en una pequeña porción de cerebro puede decir mucho".

Nuestro conectoma, incluso más que nuestro genoma, da forma a lo que somos, dice Seung, que describe su visión de la investigación del conectoma

en un nuevo libro, "Connectoma", publicado en Marzo 2018 por Houghton Mifflin Harcourt. (18) "Es evidente que los genes son muy importantes, y ya que estos no cambian después del momento de la concepción, tampoco dan cuenta realmente de los efectos de la experiencia", dice Seung, quien imagina las conexiones cerebrales como un "cauce" por el cual fluye nuestra conciencia. A nivel molecular, este cauce consiste en miles de millones de sinapsis, donde cada neurona envía señales a la siguiente a través de los neurotransmisores químicos.

Antes se pensaba que una vez formadas las sinapsis no se podían cambiar. Ahora se sabe que las sinapsis continúan fortaleciéndose, debilitándose, desapareciendo y transformándose a medida que aprendemos cosas nuevas y adquirimos nuevas experiencias. Los neurólogos, desde hace mucho tiempo han planteado la hipótesis de que la clave de nuestra propia excepcionalidad radica en esas conexiones (sinapsis), lo cual había sido imposible de probar debido a la ausencia de una tecnología para mapear las conexiones. Esto ahora está cambiando, gracias a los esfuerzos de Seung y unos cuantos neurocientíficos más en todo el mundo.

En el Instituto Max Planck de Investigación Médica en Heidelberg, Alemania, los neurocientíficos del laboratorio de Winfried Denk, (19) han tomado unas secciones muy delgadas de tejido cerebral y han generado imágenes de todas las conexiones neuronales dentro de cada sector por microscopia electrónica. Unas imágenes parecidas, pero de alta resolución, se están adquiriendo en el laboratorio de Jeff Lichtman, en la Universidad de Harvard. (20) Sin embargo, el siguiente paso, el mapeo de dichas conexiones, es extremadamente lento. Seung estima que harían falta 100.000 años para que un único trabajador rastreara las conexiones de tan sólo un milímetro cúbico de tejido cerebral. Para ver si pueden acelerarlo, Seung y sus colegas, han desarrollado un sistema de inteligencia artificial (IA), que presentaron en la Conferencia Internacional sobre "Computer Vision and the Neural Information Processing System" en 2009. (21)

Sin embargo, el sistema presentado aún requiere de orientación humana, por lo que los investigadores están solicitando ayuda del público en general, a través de un sitio web, llamado eyewire.org. "El cerebro es como una inmensa selva de neuronas", comentaba Seung. "Como árboles que tienen todas sus ramas enredadas y la gente nos puede ayudar a explorar todo eso." Los participantes del proyecto [eyewire](http://eyewire.org) ayudarían a guiar el programa del ordenador cuando pierde el rastro de una extensión neuronal que está en medio de una maraña de neuronas. "El ordenador se detiene cuando no tiene certeza, pero el usuario puede hacer clic con el ratón y decir el color que hay ahí, el ordenador entonces comenzará a colorearlo de nuevo, y así en adelante. De esta manera estará guiando al ordenador", explica Seung. Además, el sistema se va convirtiendo en "inteligente" conforme la gente lo va guiando, por lo que se necesita cada vez menos ayuda a medida que avanza. Actualmente, en vez de abordar el cerebro directamente en su totalidad, los investigadores están empezando con porciones de 300x350x80 micras de la retina del ratón. Solamente las imágenes de este pequeño fragmento de tejido dan información que llegan hasta un terabyte de datos, lo bastante para contener 220 millones de páginas de texto. (22)

Conectopatías

Recientemente, las investigaciones del proyecto conectoma se han extendido al campo de la psiquiatría, teniendo como objeto de estudio no sólo a cerebros "normales", sino también "patológicos". Al respecto, se han desarrollado algunas hipótesis que intentan explicar determinados trastornos neuropsiquiátricos, tales como la esquizofrenia, formulándolos en términos de problemas "económicos" de conectividad cerebral. (23)

El cerebro tiene costos metabólicos, ligados tanto al cableado de redes como a su funcionamiento, los cuales aumentan proporcionalmente a la distancia entre las regiones conectadas. El cerebro realiza elecciones de "costo beneficio", dado que la organización de sus redes es el resultado de una "negociación

económica” entre el costo físico de la red cerebral y el valor adaptativo de su topología, o sea el cerebro está organizado para producir mayor valor por menor costo. (24)

Al implicar costos metabólicos, el cerebro es altamente vulnerable a cualquier condición que afecte su suministro de energía, si una red cerebral no puede afrontar los costos metabólicos de su actividad, los nodos centrales resultarán especialmente susceptibles, y se producirá un problema funcional. Por ello, se predice que en los trastornos cerebrales asociados a alteraciones metabólicas se manifestarán anormalidades en sus componentes de alto costo (nodos centrales y conexiones de larga distancia), los cuales son fundamentales para la cognición y las conductas adaptativas. (19)

Desde la perspectiva anterior, las causas funcionales en la esquizofrenia se entienden como un cambio anormal en las propiedades topológicas y los costos metabólicos del cerebro. De hecho, existe evidencia, generada a partir de IRM e IRMf, de un aumento anormal en la distancia de las conexiones neuronales, así como también un mayor número de conexiones de larga distancia, respecto a personas sanas. (19) Si estas hipótesis resultasen adecuadas, podrían traducirse en nuevos modos de intervención basadas en los “principios económicos” del cerebro. Trabajar a partir del concepto de red representa una ventaja respecto a los enfoques actuales de clasificación de trastornos, generalmente reduccionistas, que niegan la naturaleza interconectada de muchos de ellos. Esto tiene el potencial de replantear la forma en que se definen los trastornos, incorporando clasificaciones, definiciones de vulnerabilidad y predicciones e identificación de estrategias terapéuticas individualizadas. (25)

Mientras que el conectoma de cada persona es diferente, las diferencias extremas pueden explicar trastornos mentales como el autismo y la esquizofrenia.

Los neurólogos han especulado largamente acerca de que el autismo y la esquizofrenia son causadas por problemas con el cableado del cerebro, pero

aún no han sido capaces de probar esta teoría. Una vez que un conectoma humano típico haya sido mapeado, los científicos podrán compararlo con los diagramas de cableado de pequeñas porciones de cerebros de los ratones, diseñados para expresar el autismo o los síntomas de la esquizofrenia, con la esperanza de averiguar por qué estos trastornos surgen y, potencialmente, cómo tratarlos. "Encontrar esas diferencias, por supuesto, no significa una cura o tratamiento, es sólo un punto de partida. Pero me atrevería a decir que ser capaz de ver esas diferencias sería un gran paso adelante", comenta Seung. (26) Por eso, durante mucho tiempo no se pensaba que la esquizofrenia tuviese una base biológica, porque no se veían alteraciones en el cerebro. (22) Asimismo, resultaría más coherente con los conocimientos actuales, respecto a los trastornos psiquiátricos, que más bien son producto de una multicausalidad. (27)

Se espera que los estudios futuros sobre el conectoma humano amplíen de manera significativa nuestros conocimientos sobre el cerebro: sus redes funcionales y estructurales, su desarrollo, envejecimiento y sus alteraciones en diversas patologías, tales como la esquizofrenia, el autismo y el Alzheimer. (Anexo 4)

Pero si bien el proyecto es prometedor es preciso realizar algunas advertencias. Por un lado, existen al menos dos tipos de limitaciones: técnico-instrumentales, como la dificultad para obtener imágenes de alta resolución in vivo y teóricas, dada la enorme complejidad del objeto de estudio y la perspectiva exclusivamente biologicista de este proyecto, la cual asume a priori que los orígenes de los trastornos psiquiátricos se encuentran en el cerebro y desestima aspectos importantes como el medio externo o el organismo en su totalidad.

Por otro lado, hay que reconocer que la evidencia empírica obtenida hasta el momento, al menos para la esquizofrenia, no resulta concluyente. Por todas estas razones, es posible que transcurra aún un tiempo indeterminado antes de que este proyecto aporte resultados con aplicaciones clínicas directas. Otro

impulso importante sería utilizar la información detallada de conectividad para comprender los factores predictores y los mecanismos de respuesta al tratamiento en los trastornos psiquiátricos. (28)

Por último, una nueva dirección sería utilizar la conectividad estructural y funcional para dilucidar factores de riesgo de trastornos psiquiátricos y los antecedentes de evolución de los mismos. (29) Tal información podría proporcionar claves con respecto a la fisiopatología y nuevos caminos para la intervención temprana o incluso la prevención

Conclusiones

1. Un conectoma es un mapa de las conexiones entre las neuronas del cerebro. El estudio de los conectomas se conoce como conectómica.
2. Los mapas cerebrales se realizan a través de un conjunto de técnicas de la neurociencia dedicadas a la cartografía de las estructuras cerebrales.
3. El desarrollo de técnicas de imagenología han hecho posible la identificación de conexiones cerebrales a nivel macroscópico, mesoscópico y microscópico con técnicas no invasivas.
4. Aunque estos estudios recién se aplican desde hace una década, su desarrollo ayudará a comprender la fisiopatología de una gama de trastornos neurológicos y psiquiátricos.
5. El conocimiento del conectoma constituye un recurso informático accesible, unificado e independiente, que podría ser utilizado virtualmente en todas las áreas experimentales y teóricas de la neurociencia en el futuro.

Referencias bibliográficas

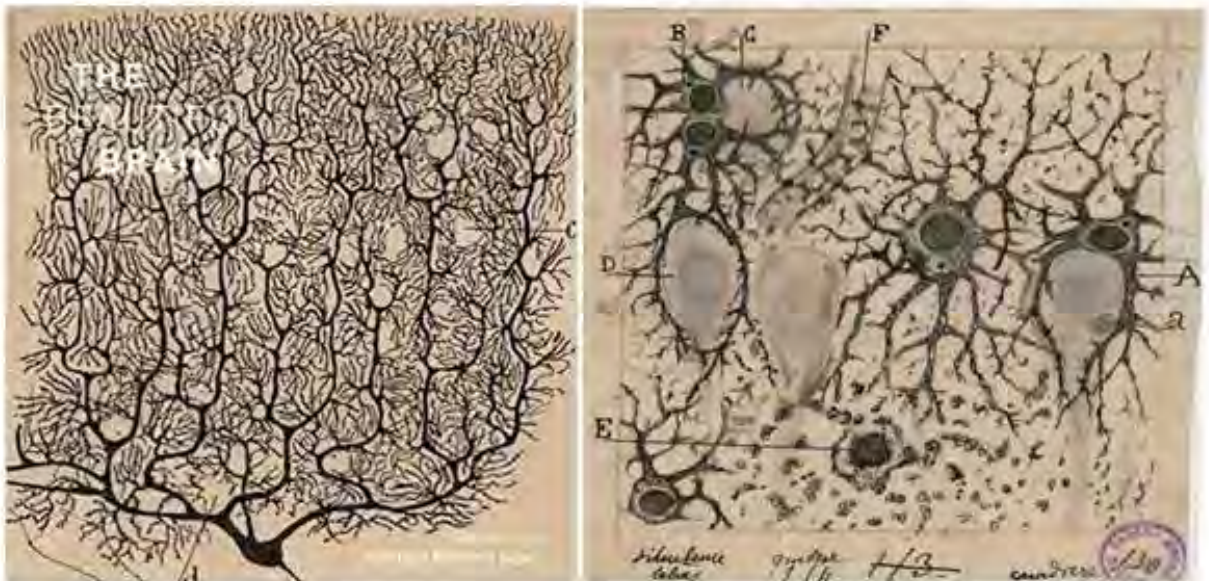
1. Swanson LW L, J W. From Cajal to Connectome and Beyond. *Annu Rev Neurosci.* 2016;39:197–216.
2. Blumensath T JS, Glasser MF, Van Essen DC, Ugurbil K, Behrens TE, Smith SM Spatially constrained hierarchical parcellation of the brain with resting-state fMRI. *Neuroimage* 2013;76:313–24.
3. Sporns O TG, Kötter R. The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain». . *PLoS Computational Biology* 2005;1(4):e42.
4. Hagmann P. From diffusion MRI to brain connectomics [Academic Thesis]: Lausanne: EPFL; 2005.
5. Vilatta M E MSM. “Conectoma”: Una nueva visión del cerebro y los trastornos psiquiátricos. *Ciencia Cognitiva.* 2015;9(1):1-4.
6. Markov NT E-RM, Ribeiro A R. A weighted and directed interareal connectivity matrix for cerebral cortex *Cereb Cortex* 2012;24:17-36.
7. Bullmore E, y Sporns, O. The economy of brain network organization. *Neuroscience.* 2012;13:336-49.
8. Kennedy H VED, Christen Y. Micro-, Meso- and Macro-Connectomics of the Brain, *Research and Perspectives in Neurosciences.*2016. 163 p.
9. Al-Awami AK BJ, Strobelt H, Kasthuri N, Lichtman JW NeuroLines: a subway map metaphor for visualizing nanoscale neuronal connectivity *IEEE Trans Vis Comput Graph.* 2014;20:2369–78.
10. Achacoso TB YW. Neuroanatomy of *C. elegans* for Computation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences,*1991. Available from: <https://doi.org/10.1098/rstb.1986.0056>.
11. Sporns O. The human connectome: A complex network. *Annals of the NY Academy of Sciences* [Internet]. 2011; 1224:[109-25 pp.].

12. Azevedo FA CL, Grinberg LT. Equal numbers of neuronal and non neuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neural* 2009;513:532-41.
13. Van Essen DC JS, Sotiropoulos SN. Mapping connections in humans and nonhuman primates: aspirations and challenges for diffusion imaging: *Diffusion MRI*, 2nd ed. Amsterdam: Academic Press; 2014.
14. EM H. Coupling mechanism and significance of the BOLD signal: a status report. *Annu Rev Neurosci*. 2014;37:161-81.
15. Castellanos F DMA, Craddock R Clinical applications of the functional connectome. *NeuroImage*. 2013;80:527-40.
16. Dichter GS GD, Smoski MJ. A systematic review of relations between resting-state functional-MRI and treatment response in major depressive disorder *J Affect Disord*. 2014;172C:8-17.
17. Clauss JA SA, VanDerKlok RM. Structural and functional bases of inhibited temperament. *SocCogn Affect Neurosci*. 2014;9:2049-58.
18. Harcourt HM. Proyecto del Conectoma Humano. 2018. Available from: <https://www.neuroscienceblueprint.nih.gov/connectome//>.
19. Soler-Toscano F ZH. De los universos digitales a la mente. *Investigación y ciencia*. 2013:10-2.
20. Zenil H S-TF, Kiani NA, Hernández-Orozco S, Rueda-Toicen A. A Decomposition Method for Global Evaluation of Shannon Entropy and Local Estimations of Algorithmic Complexity. *arXiv:160900110 [Internet]*. 2016. Available from: <http://arxiv.org/abs/1609.00110>
21. Miller JA DS, Sunkin SM. Transcriptional landscape of the prenatal human brain *Nature*. 2014;508 (7495):199-206.

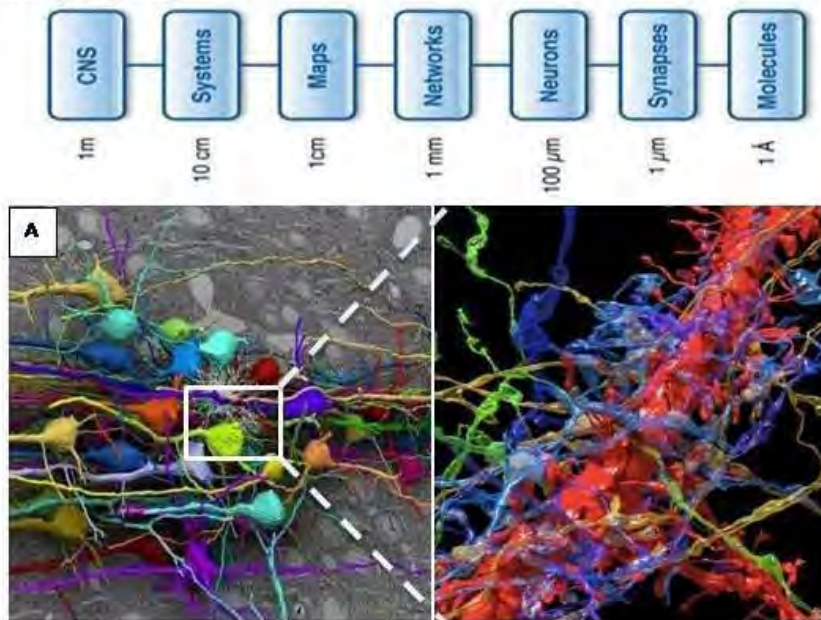
22. Van Essen DC DHA. Structural and functional analyses of human cerebral cortex using a surface-based atlas. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 1997;17(18):7079-102.
23. Carvalho Myskiw J FC, Benetti F, Izquierdo I Hippocampal molecular mechanisms involved in the enhancement of fear extinction caused by exposure to novelty. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111:4572-7.
24. Coggan JS BT, Esquenazi E, Stiles JR, Lamont S, Martone ME, Berg DK, Ellisman MH, Sejnowski TJ. Evidence for ectopic neurotransmission at a neuronal synapse. *Science*. 2005;309:446-51.
25. Bullmore E SO. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience* [Internet]. 2012; 10(3):[166-76 pp.]. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrn2575>.
26. White JG SE, Thomson J, Brenner S. The Structure of the Nervous System of the Nematode *Caenorhabditis elegans*. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 1986;314(1165):1-340.
27. Cook S BJ, Hall E, editor. Two minds of a worm: Comparison of the L4 and Adult Hermaphrodite Connectome. Apresentado en 19th International *C. elegans* Meeting; 2013; University of California.
28. Consortium SWGotPG. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511:421-7.
29. Dichter GS GD, Smoski MJ. A systematic review of relations between resting-state functional-MRI and treatment response in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2014;172C:8-17.

ANEXOS

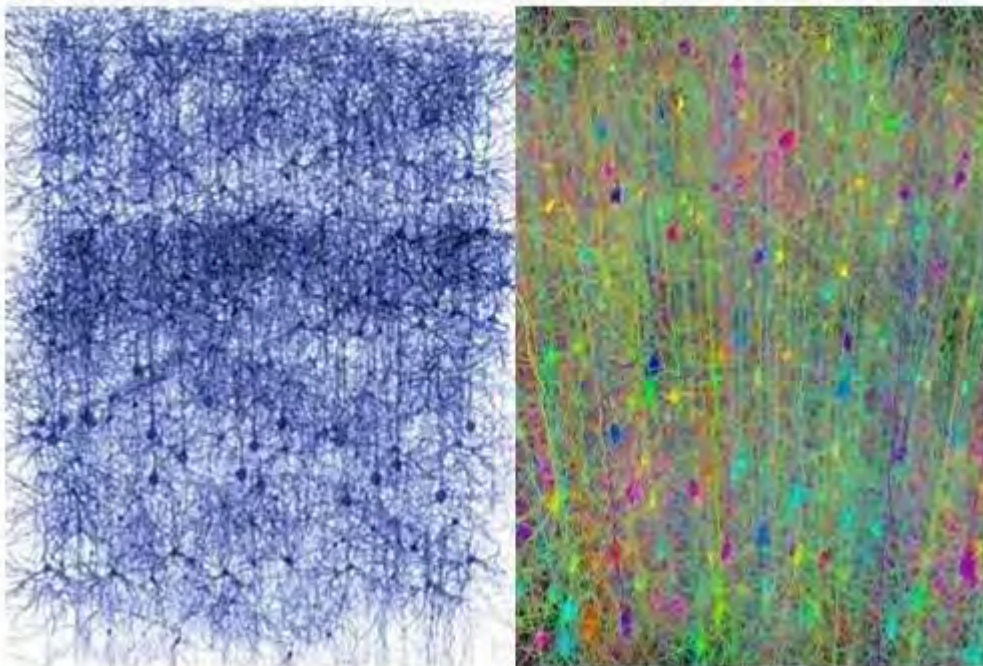
Anexo 1. Descubrimientos de Ramón y Cajal con el método de Golgi. (1864). Interconexiones entre las neuronas. Tomado del The Beautiful Brain: The Drawings of Santiago Ramón y Cajal
Disponible en: www.abramsbook.com/product/beautiful-brain//.



Anexo 2. Niveles de investigación de conexiones del conectoma (del macro al nanonivel). **A.** Imagen de neuronas sinaptando *in vivo* obtenida con la técnica imagen de tensor de difusión (ITD). Tomado del libro H. Kennedy et al. (eds.), *Micro- Meso- and Macro-Connectomics of the Brain, Research and Perspectives in Neurosciences*.



Anexo 3. Neuronas coloreadas con la técnica (ITD). Tomado de <https://www.neuroscienceblueprint.nih.gov/connectome//>

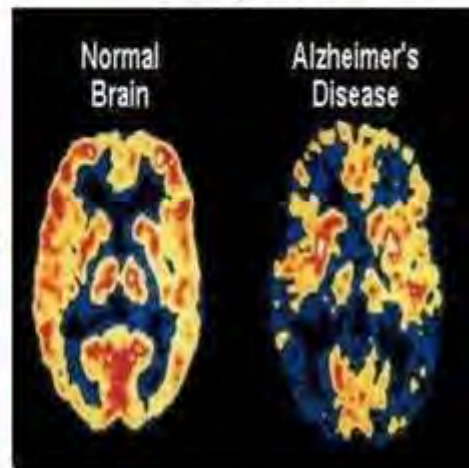


Anexo 4. Manifestaciones de enfermedades neurológicas en las conexiones del cerebro: caso del Alzheimer. Tomado de: Vinod Menon and Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University.
<http://www.internet-general.info>

Alzheimer



Alzheimer Funcionalidad: Técnicas de imagen (PET, Tomografía de Emisión de Positrones)



No confundir con TAC, Tomografía Axial Computarizada.