

Experimentos de tipo Pavlov desarrollados en organismos unicelulares permiten descubrir el condicionamiento asociativo celular

Un grupo científico multidisciplinar liderado por el Dr. Ildefonso Martínez de la Fuente* ha publicado en la prestigiosa revista científica *Nature Communications* (<https://www.nature.com/articles/s41467-019-11677-w>) la primera demostración de la existencia de un comportamiento condicionado de tipo pavloviano en organismos unicelulares.

En este novedoso estudio han participado investigadores pertenecientes a tres institutos del CSIC (Instituto CEBAS de Murcia, Instituto López-Neyra de Granada e Instituto Biofísica de Leioa), dos universidades (Universidad del País Vasco y Universidad Ben-Gurion de Israel) y el Hospital Universitario de Cruces perteneciente a la red de Osakidetza/Servicio vasco de salud.

Siguiendo el enfoque metodológico experimental que Ivan Pavlov realizó con perros, hace más de un siglo, y por el que fue galardonado con el premio Nobel en 1904, estos investigadores han confirmado en dos especies unicelulares distintas (*Amoeba proteus* y *Metamoeba leningradensis*) el aprendizaje asociativo celular.

Hasta ahora, el condicionamiento asociativo, el principal tipo de aprendizaje mediante el cual los organismos dotados de sistema nervioso central responden eficientemente a los estímulos ambientales, se ha constatado en diferentes especies animales, desde cefalópodos hasta humanos, pero nunca había sido observado en células individuales.

Para demostrar la existencia de un comportamiento condicionado de tipo pavloviano en organismos unicelulares, los investigadores utilizaron un campo eléctrico como estímulo condicionado y un péptido quimiotáctico específico como estímulo no condicionado, y a continuación analizaron las trayectorias migratorias de más de 700 células individuales bajo diferentes condiciones experimentales. Los resultados mostraron inequívocamente que los organismos unicelulares eran capaces de aprender nuevos comportamientos mediante asociación de estímulos.

El Dr. Martínez de la Fuente y su grupo han puesto de manifiesto en sus experimentos que estas células aprenden nuevos comportamientos migratorios, los recuerdan y memorizan durante largos periodos de tiempo (45 minutos en promedio), respecto de su ciclo celular (24 horas, en condiciones óptimas de laboratorio) y posteriormente los olvidan. Nunca hasta ahora se había observado semejantes comportamientos en organismos unicelulares.

Estos experimentos pavlovianos tuvieron su origen en análisis físico-matemáticos realizados en redes metabólicas complejas, publicados por el mismo grupo de investigación en 2013, donde utilizando herramientas avanzadas de Mecánica Estadística y técnicas de Inteligencia Artificial, pudieron verificar computacionalmente que las redes metabólicas parecen estar gobernadas por dinámicas de tipo Hopfield, las cuales manifiestan propiedades de memoria asociativa. Este estudio cuantitativo mostró que la memoria asociativa es posible también en organismos unicelulares. Tal memoria sería una manifestación de las propiedades emergentes subyacentes a las dinámicas

complejas de las redes metabólicas celulares y correspondería por tanto a una memoria celular de tipo epigenético.

La demostración de la existencia de un comportamiento condicionado de tipo pavloviano en células, siguiendo los experimentos pavlovianos clásicos de principios del siglo XX, abre nuevas y prometedoras perspectivas de investigación, reforzando el papel de la Epigenética como uno de los principales focos de avance en la investigación biológica de los próximos años.

El nuevo hallazgo científico pone de manifiesto una propiedad celular desconocida hasta ahora, de gran trascendencia e importancia biológica. Las células continuamente están recibiendo señales, fundamentalmente, de naturaleza bioquímica y bioeléctrica, y estos experimentos muestran que los organismos unicelulares son capaces de asociar dichas señales, generando nuevos comportamientos migratorios que pueden ser recordados durante periodos relativamente prolongados. La constatación de esta nueva propiedad celular, permitirá comprender muchos procesos que hasta ahora no podían ser explicados con el actual marco conceptual, y abre una nueva perspectiva investigadora para las Ciencias de la Vida.

El descubrimiento del comportamiento condicionado de tipo Pavlov, en organismos unicelulares, pone de manifiesto un proceso fisiológico fundamental que gobierna la migración celular: *el condicionamiento asociativo celular*. La migración celular es un comportamiento sistémico, esencial en el desarrollo y el mantenimiento funcional tanto de las células libres como las de los organismos pluricelulares. En los humanos, la formación de los órganos durante el desarrollo embrionario, la respuesta inmune o la reparación tisular, por ejemplo, requieren de movimientos celulares migratorios muy precisos y complejos. Los errores en el control de estos procesos migratorios celulares pueden tener consecuencias graves, como el retraso mental, el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y el cáncer. El proceso metastático, por el cual las células cancerígenas abandonan un tumor primario y migran hacia otros órganos para formar tumores secundarios es la principal causa de muerte en los pacientes con cáncer. El conocimiento de los procesos que controlan dicha migración contribuirá a reducir significativamente la mortalidad asociada a esta enfermedad. Esta conexión con la medicina aumenta aún más si cabe la importancia del hallazgo, y el grupo liderado por el Dr. Martínez de la Fuente además de proseguir con los experimentos de condicionamiento celular, ya ha encaminado también sus investigaciones para buscar aplicaciones en el terreno del cáncer.

* El Dr. Ildelfonso Martínez de la Fuente es un científico perteneciente al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) que desarrolla su actividad investigadora en el Instituto CEBAS, fue fundador y primer director científico del Instituto de Investigaciones Sanitarias BioCruces-Bizkaia, es también Profesor de Máster en la Universidad del País Vasco, y especialista en Biología de Sistemas.

De la Fuente IM, Bringas C, Malaina I, Fedetz M, Carrasco-Pujante J, Morales M, Knafo S, Martínez L, Pérez-Samartín A, López J, Pérez-Yarza G, Boyano MD (2019). Evidence of conditioned behavior in amoebae. *Nat Commun*; 10(1): 3690. doi: 10.1038/s41467-019-11677-w.