

## RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL

**Doctorando:** Antonio Díaz Parra

**Directores:** David Moratal Pérez, Santiago Canals Gamoneda

**Título:** A network science approach of the macroscopic organization of the brain: analysis of structural and functional brain networks in health and disease

El cerebro se considera el sistema más complejo de todo el universo conocido. Está constituido por numerosos elementos que se encuentran interconectados de forma masiva y organizados en módulos que forman redes jerárquicas. Resultados recientes revelan la existencia de un diseño de conectividad cerebral donde regiones estratégicamente conectadas (*core nodes*) contribuyen de forma crítica a la capacidad de adaptación de las redes cerebrales, y a la estabilidad de las mismas. Ciertas patologías cerebrales, como la enfermedad de Alzheimer y el trastorno por consumo de alcohol, se consideran el resultado de efectos en cascada que alteran la conectividad cerebral. Estos descubrimientos han contribuido sustancialmente al desarrollo de la neurociencia basada en redes como un marco de trabajo para explicar y entender la organización macroscópica del cerebro.

La presente tesis tiene como objetivo principal la aplicación de las técnicas de análisis de la ciencia de redes para el estudio de las redes estructurales y funcionales en el cerebro, tanto en un estado control como en un estado patológico. Así, se han llevado a cabo tres estudios específicos que cubren el análisis de datos cerebrales adquiridos en humanos y ratas mediante las técnicas de imagen de resonancia magnética (*magnetic resonance imaging, MRI*) y de trazado neuronal.

La información aportada por el conectoma de animales de experimentación es clave para entender la compleja relación entre la estructura y la función en el cerebro. Así, en el primer estudio de la presente tesis se examina la relación entre la conectividad estructural y funcional en la corteza cerebral de la rata. En primer lugar, se lleva a cabo un análisis comparativo entre las conexiones estructurales en la corteza cerebral de la rata y los valores de correlación calculados sobre las mismas regiones. La información acerca de la conectividad estructural se ha obtenido a partir de estudios previos, mientras que la conectividad funcional se ha calculado a partir de imágenes de resonancia magnética funcional. A continuación, determinadas propiedades topológicas, y extraídas de la conectividad estructural, se relacionan con la organización modular de las redes funcionales en estado de reposo. En particular, se estudia la reciprocidad de las conexiones estructurales entre regiones del mismo módulo funcional, así como entre regiones localizadas en diferentes módulos funcionales. Por otro lado, también se analizan las diferentes configuraciones (*network motifs*) en las que pueden relacionarse estructuralmente tres regiones cerebrales del mismo módulo funcional. Siguiendo la línea de investigaciones previas, los resultados obtenidos en este primer estudio demuestran que la conectividad estructural y funcional cortical están altamente relacionadas entre sí. Además, la conectividad estructural condiciona las relaciones funcionales que suceden entre las diferentes regiones cerebrales.

El proceso patofisiológico de la enfermedad de Alzheimer tiene lugar antes de que se produzca el deterioro cognitivo. Estudios recientes sugieren que el origen de esta

enfermedad reside en un mecanismo en el cual depósitos de ovillos neurofibrilares y placas de beta-amiloide se acumulan en ciertas regiones cerebrales, y tienen la capacidad de diseminarse por el cerebro actuando como priones. En el segundo estudio de la presente tesis se investiga si las redes estructurales que se generan con la técnica de resonancia magnética ponderada en difusión podrían ser de utilidad para el diagnóstico de la pre-demencia causada por la enfermedad de Alzheimer. Mediante el uso de imágenes procedentes de la base de datos *ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)*, se aplican técnicas de aprendizaje máquina con el fin de identificar medidas de centralidad que se encuentran alteradas en la demencia. En la segunda parte del estudio, se utilizan imágenes procedentes de la base de datos *NKI (Nathan Kline Institute-Rockland Sample)* para construir un modelo matemático que simule el proceso de envejecimiento normal, así como otro modelo que simule el proceso de desarrollo de la enfermedad. Con este modelado matemático, se pretende estimar la etapa más temprana que está asociada con la demencia. Los resultados obtenidos de las simulaciones sugieren que en etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer se producen alteraciones estructurales relacionados con la demencia.

La cuantificación de la relación estadística entre las señales *BOLD (blood oxygen level dependent)* de diferentes regiones puede informar sobre el estado funcional cerebral característico de enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Además, debido a su naturaleza no invasiva, es posible comparar los resultados obtenidos entre estudios clínicos y estudios con animales de experimentación. En el tercer y último estudio de la presente tesis se estudian las alteraciones en la conectividad funcional que tienen lugar en ratas dependientes del consumo de alcohol cuando se encuentran en estado de reposo. Para ello, se ha aplicado el método *NBS (network-based statistic)*. El análisis de este modelo de rata revela diferencias estadísticamente significativas en una subred de regiones cerebrales que están implicadas en comportamientos adictivos. Por lo tanto, estas estructuras cerebrales podrían ser el foco de posibles dianas terapéuticas.

En resumen, la presente tesis aporta tres innovadoras contribuciones para entender la conectividad cerebral bajo la perspectiva de la ciencia de redes, tanto en un estado control como en un estado patológico. Los resultados destacan que los modelos basados en las redes cerebrales permiten esclarecer la relación entre la estructura y la función en el cerebro. Y quizás más importante, esta perspectiva de red tiene aplicaciones que se podrían trasladar a la práctica clínica, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de enfermedades neurológicas y psiquiátricas.