

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

AÑO 2004 - TOMO CXXI
CUADERNO CUARTO
SESIONES CIENTÍFICAS
SOLEMNE SESIÓN



Edita: REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Depósito Legal: M. 5.020.—1958
I.S.S.N. 0034-0634

Fotocomposición e impresión: Taravilla. Mesón de Paños, 6 - 28013 Madrid

BIOGRAFÍA DE UNA NEURONA

THE BIOGRAPHY OF A NEURON

Por el Excmo. Sr. D. FERNANDO REINOSO SUÁREZ

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina

Quiero dedicar mi intervención en esta Sesión Científica Interacadémica de las Reales Academias de Medicina y Farmacia a la memoria del recientemente fallecido Académico de Número de ambas Academias, y Vicepresidente de la de Medicina, Profesor Domingo Espinós Pérez. Deseo, así, honrar a este gran amigo, excepcional persona, caballero, profesor universitario, profesional médico y destacado Académico, que hoy disfrutaría con esta reunión y al que todos echamos de menos. Estoy seguro de que nos mira con simpatía y cariño desde allí arriba donde su felicidad será eterna.

Resumen

Se habla en esta biografía del nacimiento, desarrollo y madurez de la neurona y se describen los principales mecanismos intracelulares e intercelulares que ocurren en estas etapas. De este estudio llegamos a las siguientes conclusiones:

La diferenciación neuronal es resultado de una interacción ininterrumpida y precisa, pero contingente, de factores genéticos y epigenéticos a lo largo del tiempo (prenatal y postnatal) y del espacio del tejido nervioso. Son importantes en el desarrollo del sistema nervioso los períodos críticos, en los que han de coincidir mecanismos genéticos, moleculares y de actividad, para que se desarrollen adecuadamente neuronas y se establezcan conexiones que permitan organizar redes neuronales que sirvan eficazmente las funciones del sistema nervioso.

El fenotipo diferenciado de una neurona refleja una extensa biografía en la que una serie de factores genéticos y epigenéticos la hacen única y diferente.

Estos hechos biológicos cuestionan seriamente la viabilidad de las estrategias terapéuticas que plantean sustituir mediante trasplantes celulares neuronas lesionadas, fenotípicamente diferenciadas y, por tanto, con una larga historia y una información abundante y singular.

Abstract

A summary review of current concepts regarding the major events in the long life cycle (the «biography») of a typical human brain neuron, and the main cellular and molecular mechanisms involved, is provided. Once born in the embryo, neurons never undergo cell division: Their differentiated phenotype, which includes the multiple neuronal networks that each cell establishes, is the cumulative result, over years of development, of many cell-autonomous (intrinsic) and intercellular (extrinsic) signaling events that regulate gene expression. The effect of such signals is not just qualitative, but dependent on their precise timing and dosage. Moreover, most intercellular signals are powerfully regulated by tissue spatial constraints, or by the patterned bioelectrical activity (spontaneous and/or experience-related) of the developing neuronal networks. Thus, a major part of the biological information required to build each adult neuron is coded by a myriad of temporally-, spatially- or activity-dependent signaling events that occur within the developing neuronal networks themselves over a very protracted period. These facts cast serious doubt on the biological soundness of cell-replacement strategies as substitutes for damaged adult brain neurons.

Mi felicitación a la Profesora Miras Portugal por su magnífica conferencia.

La vida en desarrollo de las neuronas es un tema tan interesante que es uno de los más tratados en la literatura biomédica de alto nivel. Sólo con reseñar los avances de lo publicado en los últimos tres meses en las revistas del grupo Nature, Science, Neuron, Journal of Neuroscience y otras de su categoría, escribiríamos una extensa monografía. Sin embargo, en esta intervención quisiera hacer una sencilla historia de la vida de una neurona innominada de las 10^{11} neuronas del sistema nervioso central del hombre. Neuronas que formarán con precisión esas aproximadamente 10^{15} sinapsis y formarán parte de más o menos complejas redes neuronales base estructural de las conductas sencillas y muy complejas del individuo.

No quiero introducir en este estudio a las neuronas que nacen en el humano adulto en la zona subventricular de los ventrículos laterales y en la zona subgranular de la circunvolución dentada del hipocampo, con unas funciones específicas y otras por confirmar (Nixon y Crews, 2004). Las primeras tienen como misión un conti-

nuo reemplazamiento de interneuronas en el bulbo olfatorio que parece facilitar el ajuste de los circuitos olfativos a los cambios del ambiente o de la relevancia de los olores (Álvarez-Buylla y García-Verdugo, 2002). Las nuevas neuronas granulares de la circunvolución dentada no tienen nunca un papel sustitutivo de neuronas muertas, sino que pueden ser esenciales en los nuevos procesos de memoria del individuo adulto, aunque a esta hipótesis falten datos a nivel morfológico y funcional (Kepermann, 2002; Nixon y Crews, 2004). Me apoyaré en el estudio de neuronas de muy diversas regiones del sistema nervioso, neuronas todas que nacieron en un determinado momento del comienzo de la vida del individuo y que, si todo transcurre con normalidad, morirán cuando éste lo haga. Su biografía será paralela a la de la persona de la que forme parte. Por ello dividiré mi intervención en tres capítulos: 1) Antecedentes y nacimiento; 2) Desarrollo, y 3) Madurez de la neurona.

Todo este proceso puede realizarse gracias a una serie de mecanismos celulares que Max Cowan (1979) especificó ya en los años setenta y a los que añadiré alguna matización o modificaré ligeramente para adaptarlos a los nuevos conocimientos que han surgido en estos últimos años. Es una división que hemos utilizado en el Departamento de Morfología de la UAM desde final de los años setenta en nuestras explicaciones de primer y tercer ciclo siempre que hemos hablado del desarrollo del Sistema Nervioso. Estos procesos celulares, aunque los voy a situar en un orden y los voy a introducir en algunos de los tres capítulos (Tabla I), no se producen en cada caso individual siempre en el mismo orden, coincidiendo en ocasiones varios de ellos, y serán diferentes en cada momento en las diferentes regiones del Sistema Nervioso Central.

Las neuronas resultantes se autoorganizarán en complejas redes neuronales, para lo que cada neurona recibirá entre mil y diez mil selectivos contactos sinápticos y establecerá unas mil selectivas y refinadas sinapsis con otras neuronas, a veces muy distantes.

Cada neurona puede participar en cientos de redes neuronales substrato de funciones del sistema nervioso muy diferentes.

1. ANTECEDENTES Y NACIMIENTO DE UNA NEURONA

Antes de que podamos certificar el nacimiento de una neurona han ocurrido una serie de fenómenos para preparar ese momento.

Etapas	Mecanismos celulares	Edad del individuo
Antecedentes y nacimiento	Inducción (regionalización)	1º y 2º trimestre v.i.
	Proliferación	
Desarrollo	Emigración	3º trimestre v.i. y 1ª infancia
	Agrupamiento	
	Diferenciación	
	Crecimiento de prolongaciones	
	Muerte celular programada	
	Navegación del axón. Sinaptogénesis	
Madurez	Remodelación de conexiones	2ª infancia y pubertad
	Gliogénesis / mielinización	

TABLA I. Etapas y mecanismos celulares en la biografía de una neurona y su relación media con la edad durante el embarazo (v.i.) y después del nacimiento de un individuo.

Los mecanismos celulares fundamentales que ocurren son los señalados en el cuadro I:

1-a. **Inducción y regionalización**

Todo el sistema nervioso central procede del neuroepitelio embrionario. El mecanismo que induce la diferenciación del neuroepitelio, a partir del tejido epiblastico del embrión de tres semanas, procede del mesodermo axial subyacente, concretamente desde la notocorda. La señal intercelular que media este efecto es una molécula difusible secretada por las células de la notocorda que ha recibido el nombre de Sonic hedgehog (Shh). Shh se une a receptores específicos y actúa alrededor del día 18 de desarrollo embrionario sobre el ectodermo suprayacente haciéndolo proliferar y formando un neuroepitelio poliestratificado que constituye la llamada placa neural. La placa neural es irregular, siendo más ancha en su parte anterior, donde formará el encéfalo, y más estrecha en su parte posterior en donde se formará la médula espinal. Además de esta regionalización morfológica entre la parte anterior y posterior de la placa neural, existe otra inductiva: en la parte posterior además de la Shh actúa el ácido retinoico, con un gradiente de concentración

de posterior a anterior. El resto de ectodermo se encuentra señalado con las proteínas morfogenéticas de hueso (BMPs) de la que se encuentra libre la placa neural. Pronto esta placa comienza a plegarse formando primero un surco y luego un tubo, inducida ventralmente por la notocorda y dorsalmente por BMPs que actúa sobre los bordes de la placa neural, en donde se diferencia un epitelio que constituye más tarde la placa del techo, a la que trasladará el papel secretor y en consecuencia inductor de BMPs, y de donde derivarán las crestas neurales, formadoras del sistema nervioso periférico.

Así acaba cerrándose el tubo nervioso, que comienza a hacerlo por lo que será más tarde médula cervical y a partir de allí avanzará el cierre hacia adelante donde aparecen las vesículas encefálicas y caudalmente en el resto de la médula espinal. Al final de la cuarta semana embrionaria se ha cerrado por completo el tubo neural. El proceso de desarrollo seguirá el mismo camino céfalo-caudal en la médula y de atrás adelante en el encéfalo. La vesícula telencefálica será la última en iniciar el proceso de nacimiento y desarrollo en sus neuronas.

Todo ello supone un mecanismo de regionalización en el eje antero-posterior, ya que cada región dispondrá de un proceso característico. En la médula pueden distinguirse en este proceso los 32 neurómeros que tienen una clara expresión externa desde muy pronto en las crestas neurales. Sin embargo, el proceso mejor conocido y mejor estudiado en el eje anteroposterior es el que ocurre en el romboencéfalo. Los rombómeros son unidades formadas por anillos o segmentos romboencefálicos dispuestos de anterior a posterior en los que los genes *Hox* proporcionan a cada segmento del romboencéfalo una identidad única (Lumsden y Graham, 1995).

Recientemente, Gebelein *et al.* (2004) sugieren que las proteínas de segmentación, una anterior y otra posterior en cada rombómero, funcionan como cofactores de *Hox* y que ambos tipos de moléculas colaboran en el control de la expresión de genes en muchas futuras dianas de genes.

La expresión de los genes *Hox* marcan también una regionalización ventro-dorsal en el tronco del encéfalo. Sin embargo, la regionalización dorso-ventral queda claramente determinada en el tronco del encéfalo y en la médula espinal por la inducción de las proteínas BMPs ayudadas posiblemente por la molécula WNT desde la placa del techo sobre el neuroepitelio de la placa alar y la *Shh*

ayudada por otras moléculas desde la placa del suelo sobre el neuroepitelio de la placa basal (Chizhikov & Millen, 2004). Según estos autores la concentración relativa de estas moléculas de dorsal a ventral en el neuroepitelio de la placa alar y de ventral a dorsal en el de la placa basal determinan en la médula espinal seis regiones en la placa alar y tres en la placa basal que están determinadas a ser el origen de distintos y concretos tipos celulares.

En el prosencéfalo la inducción dorsoventral se modifica en sus mecanismos. La Shh y BMPs parecen actuar conjuntamente. A este nivel rostral la fuente dorsal de BMPs ha parecido ser trasladada desde el ectodermo epidérmico dorsal al mesodermo precordial ventral. Estas diferencias facilitan la aparición de tipos celulares y mecanismos específicos que caracterizan al prosencéfalo.

Estos mecanismos aquí esbozados nos permite afirmar que la combinación específica de factores de transcripción más la activación / represión de genes reguladores, convierten cada punto o zona del neuroepitelio en «marca» singular de identidad celular. Esta marca es el resultado acumulativo en cada célula de una secuencia concreta de activación /represión de genes a lo largo del desarrollo. Esta secuencia no está predeterminada en cada célula, sino que resulta de la interacción dinámica y contingente entre señales intercelulares (interacciones receptor-ligando) localizadas en tiempo y espacio y de señales intracelulares («propias de las neuronas e independientes»).

Este neuroepitelio que forma el tubo nervioso se enfrenta a varios «retos» que podemos esquematizar en tres: 1) producir distintos tipos celulares y en números adecuados; 2) trasladarlos lejos de su origen y reagruparlos ordenadamente; extender finas prolongaciones celulares (axón, dendritas) y alcanzar con ellas selectivamente otras múltiples neuronas u otros órganos diana, a veces muy lejanos; y 3) establecer sinapsis con estas dianas y refinar su eficacia funcional. De todo ello nos iremos ocupando en los capítulos siguientes.

1-b. Proliferación

Desde el momento que se formó la placa neural ha habido un intenso proceso mitótico que ha aumentado considerablemente el neuroepitelio del tubo nervioso. Sin embargo, llega un momento en el que una de las células en este proceso pierde su capacidad de síntesis de ADN. En ese momento ha nacido una neurona. Se ha discuti-

do durante mucho tiempo si el neuroepitelio forma primero neuronas y después células gliales. En una revisión de Rakic en 1981 concluye que pueden formarse neuronas y células de glía desde el primer momento. Efectivamente, la glía radial, o sus equivalentes, son necesarios para la emigración neuronal desde que los neuroblastos inician su alejamiento de la capa ventricular hacia la capa del manto. Estaba demostrado que las primeras células de sostén que se forman deben aparecer, al menos, al mismo tiempo que las primeras neuronas. Sin embargo, recientemente Noctor *et al.* (2004) demuestran que, al menos en la corteza cerebral, las neuronas proceden directamente de la glía radial en la zona ventricular e indirectamente de células progenitoras intermedias en la zona subventricular. Su modelo propone que una población de células de glía radial tiene una doble misión: generar neuronas y guiar la emigración neuronal. Las recién nacidas neuronas emigran por las fibras radiales de su célula glía radial madre. Una serie de divisiones de una célula de glía radial produce un clon de neuronas piramidales corticales. Después de la neurogénesis algunas células de glía radial se transforman en astrocitos. Además, no todas las nuevas neuronas emigran directamente a corteza; en cambio, la mayor parte de ellas exhiben cuatro distintas fases de emigración, incluyendo una fase de movimiento retrógrado hacia el ventrículo antes de emigrar a la placa cortical.

Esta nueva vista de la dinámica de la neurogénesis y emigración en la corteza cerebral es posiblemente transportable al resto del tubo nervioso. Sin embargo, lo que sí podemos afirmar es que en estos primeros estadios se forman poblaciones de neuronas que tienen su origen cada una en un sitio concreto de la zona ventricular del tubo nervioso. Los primeros neuroblastos nacen desde momentos muy iniciales del desarrollo en la médula cervical haciéndolo hasta aproximadamente la 18 semana de la vida intrauterina en la corteza cerebral. Una excepción la constituyen las células granulares del cerebelo que siguen originándose, desde la capa granular externa, hasta 7 meses después del nacimiento (Sidman y Rakic, 1982). Estos hechos son ejemplos extremos de que la secuencia de proliferación celular es específica de cada región del sistema nervioso.

Es de interés consignar otros hechos como, por ejemplo, que los instantes relativos en los que las diferentes poblaciones celulares dejan de dividirse parecen estar previamente determinados. Igualmente el control del número de ciclos mitóticos simétricos de los precursores neuronales se supone es un mecanismo regulador del

tamaño relativo de poblaciones neuronales específicas. A este tamaño también contribuyen la duración del ciclo celular y el número de células precursoras de las que deriva la población neuronal.

Las células gliales seguirán formándose durante todo el desarrollo y edad adulta. Desde la glía radial se pueden formar astrocitos y parece ser que son los astrocitos las células madre de las neuronas que en el adulto se pueden formar en la capa subventricular de la parte anterior del ventrículo lateral y en la circunvolución dentada del hipocampo (Reinoso-Suárez, 2002).

En resumen, y teniendo en cuenta el comportamiento habitual, podemos decir que si se conoce la «fecha y lugar de nacimiento» de una neurona (el momento en que pierde su capacidad de síntesis de ADN) es posible predecir donde residirá definitivamente y su función. También, se opina que el patrón de conexiones neuronales que la neurona terminará formando queda igualmente determinado en el momento de su nacimiento.

2. DESARROLLO

2-a. Emigración, agrupamiento, diferenciación

Estos tres mecanismos celulares acontecen en muchos casos con una alternancia o continuidad diferente. Una fase de emigración ocurre por lo general después de terminar el ciclo proliferativo, en ella emigran las células postmitóticas. Es un proceso ameboide en la mayoría de los casos. Las células que emigran extienden un proceso conductor que se adhieren a un sustrato adecuado. Se calcula que recorren una media de una décima de milímetro al día emigrando sobre la membrana de células gliales. Así alcanzan la capa del manto donde se agrupan y completan su diferenciación.

Diferentes tipos neuronales se originan en distintas regiones del neuroepitelio y siguen patrones de emigración diferentes. Cuando las neuronas que emigran alcanzan el emplazamiento definitivo, se suelen agregar con otras neuronas de unas características semejantes para formar complejos nucleares o capas corticales. En estos fenómenos participan moléculas específicas que permiten enlaces de superficie. Las células nerviosas cuando alcanzan su sitio permanente no sólo se ordenan sino que adoptan orientaciones especiales (Cowan, 1979).

En la corteza cerebral convergen patrones de emigración de interneuronas y neuronas piramidales. Ambos tipos de células pueden dirigirse a la capa ventricular y después ascender radialmente por la glia radial.

En estos mecanismos también la combinación específica de factores de transcripción más la activación/represión de genes reguladores tendrá un papel importante. A título de ejemplo en relación con lo que consignaba en el primer capítulo de la inducción en el desarrollo de la médula espinal el factor de homeodominio *Lbx1* distingue dos programas importantes de diferenciación neuronal desde su placa alar (Müller *et al.*, 2002). La diferencia de expresión del gen homeobox *Lbx1* determina dos clases de neuronas en el asta posterior de la médula derivada de esta placa. Las neuronas *Lbx1* (clase A) —neuronas de proyección— y *Lbx1*⁺ (clase B) —interneuronas— difieren en su dependencia de las señales BMPs desde la placa del techo para la especificación y situación en el asta posterior. La sobreexpresión de *Lbx1* bloquea la diferenciación de las neuronas de clase A. Por el contrario, en los ratones mutantes *Lbxi* las neuronas de la clase B asumen la identidad de las neuronas de la clase A. En consecuencia el gen *Lbx1* es esencial para la inducción, emigración y especificación de las neuronas de la clase B y suprime el desarrollo de las neuronas de la clase A. Abundando en el mismo fenómeno para Grass *et al.* (2002) durante el desarrollo estos dos amplios grupos de neuronas son delineados por la expresión del factor de expresión de homeodominio *Lbx1*. El gen *Lbx1* es expresado y requerido para la correcta especificación de las tres primitivas clases de interneuronas del asta posterior. En mutantes *Lbx1* las neuronas del grupo B adquieren la identidad de las del grupo A. En consecuencia hay ausencia de interneuronas del asta posterior, exceso de neuronas comisurales y desorganizada o interrumpida la inervación aferente sensitiva del asta posterior. Concluyen que *Lbx1* juega un importante papel en el desarrollo del asta posterior en la médula espinal y por añadido de la vía sensitiva que conduce tacto y dolor.

En relación con la emigración, agregación y diferenciación de los derivados de la placa basal de la médula espinal y siguiendo lo consignado en el apartado 1b (Thaler *et al.*, 2004) los genes homeobox LIM tienen un papel importante en la emigración, identidad y diferenciación de los subtipos de neuronas motoras en la médula espinal. Dominios limitados de células progenitoras expresan com-

binaciones únicas de factores de transcripción. Las proteínas de homeodominio LIM clase Isl1 tienen un importante papel postmitótico en la determinación de las neuronas motoras viscerales de la médula espinal.

Desde principio de los años setenta (Rakic, 1972) los fenómenos de emigración, agrupación y diferenciación en la corteza cerebral son los mejor estudiados. Conocemos que después de división mitótica bien en la zona ventricular o subventricular las nuevas neuronas entran en la zona intermedia y adquieren una forma elongada bipolar orientada hacia la placa cortical a la que se dirigen reptando sobre la membrana de las células de glía radial. Varias generaciones de células postmitóticas emigran en la misma glía radial y acaban formando una hilera de neuronas en la placa cortical. Estas columnas se organizan en un gradiente neurogenético de dentro afuera. Es decir las primeras neuronas que llegaron quedan en la profundidad formando las capas profundas de la corteza cerebral y las más recientes forman las capas superficiales. Una más primitiva emigración formó la preplaca que queda dividida por la formación de la placa cortical en una parte superficial, la capa marginal, y otra profunda, la subplaca. Precisamente en la zona marginal se encuentran las células de Cajal-Retzius, que a través de una proteína, la reelina, son responsables de la organización del gradiente neurogenético de dentro afuera de la placa cortical. En los ratones mutantes «*Reeler*» esta ordenación está ausente (Rakic y Caviness, 1995). Esta emigración radial forma esencialmente las neuronas de proyección de la corteza cerebral. Hoy conocemos que las interneuronas corticales se forman en su mayor parte a partir de emigraciones tangenciales por la zona subventricular desde la eminencia gangliónica en la región ventral del telencéfalo. Se ha discutido diferencias en la proporción de emigración radial y tangencial en los roedores y el hombre (Rakic *et al.*, 2002}. Podemos resumir que mientras en el roedor prevalece la emigración tangencial en el hombre lo hace la radial.

Sin embargo, este tema está sometido a continuo debate por importantes aportaciones. Recientemente se han señalado nuevos datos en los patrones de emigración y diferencias entre subclases de interneuronas (Kriegstein y Noctor, 2004). Ya hemos visto como una población de células de glía radial tiene una doble misión: generar neuronas y guiar la emigración neuronal. Pero es que además las recién nacidas neuronas emigra por las fibras radiales de su célula

glía radial madre y una serie de divisiones de una célula de glía radial produce un clon de neuronas piramidales corticales. Después de la neurogénesis algunas células de glía radial se transforman en astrocitos. Además, no todas las nuevas neuronas emigran directamente a corteza; en cambio, la mayor parte de ellas exhiben cuatro distintas fases de emigración, incluyendo una fase de movimiento retrógrado hacia el ventrículo antes de emigrar a la placa cortical (Norton *et al.*, 2002; 2004). En estas distintas fases migratorias las neuronas pueden cambiar forma y dirección de movimientos. En resumen si integramos estos hechos con la compleja maquinaria molecular que sirve de base a la emigración tendremos un dibujo completo de como se organiza la corteza cerebral, en cuyos detalles no podemos entrar. Sólo a título de ejemplo de estos fenómenos moleculares diré que la molécula Lhx3 regula la emigración de las interneuronas corticales desde el telencéfalo ventral pero no especifica su fenotipo GABA, que quedó especificado en el momento del nacimiento en la eminencia gangliónica (Alifragis *et al.*, 2004).

Hemos visto que la corteza cerebral se forma por emigraciones procedentes de dos diferentes sitios de la vesícula telencefálica. En el caso del tálamo dorsal humano las emigraciones que lo forman proceden de dos diferentes matrices ventriculares diencefálicas, la talámica y la subtalámica (Reinoso-Suárez, 1960; 1966), a las que se añade una contribución de otra vesícula, la telencefálica, procedente de la eminencia gangliónica (Sidman y Rakic, 1982). Esta contribución de la eminencia gangliónica ocurre sólo en el hombre, y recientemente Letinic y Rakic (2001) demuestran que esta emigración telencefálica forma las interneuronas GABAérgicas del tálamo, expresando en el desarrollo las proteínas Dlx 1/2. También en desarrollo la emigración desde la matriz talámica expresa la molécula LRP6, de manera que en los ratones LRP6-KO el tálamo dorsal queda reducido, posiblemente sólo a su componente de origen subtalámico (Zhou *et al.* 2004).

2-b. Muerte celular programada

Éste es un tema del que se ha hablado mucho en las últimas semanas en la Real Academia Nacional de Medicina. Aquí voy a insistir sólo en dos hechos. El primero es que se ha considerado a este mecanismo como un poderoso regulador del tamaño de las

poblaciones neuronales y de las estructuras que éstas forman. Es un mecanismo que en el sistema nervioso tiene lugar en un amplio periodo del desarrollo, tanto en el tiempo de la vida intrauterina como en la postnatal. Hay poblaciones neuronales que pueden llegar a perder hasta el 80 por ciento de las neuronas formadas, mientras otras no llegan a perder el 10 por ciento. Ello nos orienta hacia otras misiones de este proceso, una de las cuales es el segundo hecho al que quiero hacer referencia: la muerte neuronal programada puede ser un mecanismo eficaz en un proceso evolutivo rápido.

Hace unos años demostramos que el gato doméstico posee aproximadamente un 30 por ciento menos de neuronas ganglionares retinianas y en su núcleo geniculado lateral, que su ancestro viviente del pleistoceno: el gato montés español (Williams *et al.*, 1993). Tuvimos la fortuna de poder constatar que el gato doméstico y el montés poseían aproximadamente el mismo número de neuronas retinianas antes de que empezase el proceso de muerte celular, poco después de iniciarse la segunda mitad del embarazo. Los tipos neuronales de una y otra especie no habían sufrido modificaciones en su tamaño ni estructura, siendo la única diferencia el menor número de un tipo específico de neuronas y de receptores retinianos. Ello nos llevó a concluir que un fuerte aumento en la muerte neuronal programada es el mecanismo más posible que da lugar al fenómeno evolutivo rápido de reducción del número de neuronas en el gato doméstico en relación con su ancestro el gato montés.

2-c. **Crecimiento de prolongaciones. Navegación del axón, sinaptogénesis**

Una figura de Cajal de 1889 expresa claramente como crecen el axón y las dendritas y sus ramificaciones e igual que su frase «como el jardinero poda las ramas superfluas» explica la necesidad de que en el desarrollo se supriman las ramas que no van a ser útiles para permitir el desarrollo eficaz de los axones y dendritas definitivos. Axones y dendritas crecen gracias a los conos de crecimiento también descritos por primera vez por Cajal como una estructura comparable a un «ariete vivo, blando y maleable, que avanza empujando mecánicamente los obstáculos hallados en su camino hasta asaltar con precisión su distrito de terminación periférica».

Hoy conocemos que el cono de crecimiento es una estructura compleja, situada en el extremo del axón o dendrita, especializada en regular finamente la dinámica del citoesqueleto y la membrana en respuesta al microambiente de la zona donde se encuentra en cada momento. A esta respuesta al microambiente es a la que Cajal se refería al hablar de «con una exquisita sensibilidad química» que permitía al axón: alcanzar su diana a través de millones de otras células y procesos; cruzar al otro lado del cerebro o médula espinal reconociendo y respondiendo a señales de la línea media y del lado contralateral; identificar sus células dianas apropiadas y llegar a formar sinapsis solo en la zona debida de esas células. Esa sensibilidad química respondía para Cajal a sustancias neurotróficas y neurotrópicas que él desconocía. Hoy conocemos cuales son muchas de esas sustancias y los mecanismos que usa el axón para alcanzar los sitios sinápticos en las membranas de su neurona o estructura diana.

Los mecanismos moleculares que guían al axón al sitio preciso de su diana los voy resumir con Sanes y Jessell (2000) en:

1) Adherencia a la matriz extracelular, en las que las integrinas de los conos de crecimiento interactúan con las lamininas de la matriz extracelular que favorecen el crecimiento del axón.

2) Adherencia a la superficie celular y 3) adherencia a los axones (fasciculación). En uno y otro caso las extensas familias de las cadherinas e inmunoglobulinas juegan un destacado papel en el crecimiento del axón.

4) Quimiotaxis. Entre otras muchas, moléculas de las familias de las netrinas y semaforinas intervienen en las repuestas de los axones en crecimiento a la atracción de dianas intermedias.

5) Inhibición de contacto provocada por diferentes moléculas como las efrinas y plexinas guían al axón hacia su diana final.

6) Son muchas las moléculas secretadas que producen quimio-repulsión del axón, impidiendo su paso, como son algunas netrinas, slit y robo.

Algunas de estas moléculas pueden producir también atracción o repulsión de las neuronas en fase de emigración, se manifiestan en un momento del desarrollo y en consecuencia el que una neurona esté situada en su sitio y que un axón llegue a su diana depende de que la activación de genes y las moléculas adecuadas coincidan en el tiempo y lugar preciso. Si no ocurre así no será posible que el axón adecuado realice la sinapsis con la célula y el sitio

adecuado. El «equipo» glía-neurona en su continua interrelación en el desarrollo, utilizando estas moléculas, juegan un papel importante en conseguir que por una parte el axón individualizado penetre en el órgano diana y encuentre su sitio en la neurona diana, a la par que las neuronas prestarán continuamente una gran ayuda a la glía neoformada para llegar y encontrar el sitio correcto de su localización definitiva (Chotard y Salecker, 2004). En este encuentro final numerosas moléculas juegan un papel definitivo en cada caso; así, a título de ejemplo, el gen integrina b1 es necesario en el músculo y no en la motoneurona para que se establezca una unión neuromuscular (Schwander *et al.*, 2004). Yang y Nelson (2004) señalan que el factor neurotrófico derivado de la célula glial facilita el desarrollo del axón presináptico en la unión neuromuscular a la vez que promueve la inserción y estabilización de los receptores postsinápticos de acetilcolina.

Son numerosísimos los ejemplos que podemos poner de la marcha de los axones para conseguir su órgano diana. En los casos de recorridos muy largos pueden utilizar la fasciculación algunas veces uniéndose a axones que les sirven de guía y luego desaparecen, otras veces encontrando en su camino una senda muy estrecha que lo lleva a su destino por la que le obligan a pasar factores de repulsión y atracción y naturalmente teniendo que llegar al sitio adecuado en el momento adecuado. De los muchos que en un principio había seleccionado expondré un único ejemplo que puede considerarse continuación del ejemplo que he utilizado en los apartados 1a y 2a.

Recordamos como se formaron las neuronas de proyección del asta posterior de la médula espinal. La mayor parte de ellas cruzarán al lado opuesto por la comisura blanca anterior para ascender por el lado opuesto hacia el encéfalo. Sus axones tienen por tanto que desplazarse primero ventralmente, luego cruzar la línea media y posteriormente ascender en la médula. En cada uno de estos procesos intervendrán diferentes moléculas. Los axones de estas neuronas recién formados son repelidos por las moléculas BMPs, secretadas por la placa del techo, y atraída por las moléculas Shh y netrina secretadas en la placa del suelo y que impregnan la parte ventral de la placa basal medular. La netrina es un factor determinante para que el axón cruce la línea media (Imondi & Thomas, 2003; Salinas, 2003). Pero para ello es importante que el axón no exprese robo, pues los axones que lo expresan son repelidos, sin embargo, por lo general después de cruzar la línea media expresan robo para no volver a cruzarla (Dick-

son, 1998). Para ascender en la médula necesitan de otros factores de orientación y crecimiento entre los que juega un importante papel la molécula Wnt4 (Imondi y Thomas, 2003).

Finalmente para que los axones alcancen el sitio y hagan la sinapsis adecuados necesitan en el tiempo preciso de un patrón de actividad fisiológica de esa región. El ejemplo mejor conocido es el descrito por Hubel y Wiesel (1969). Estos autores demostraron que era necesaria una visión adecuada, no bastaba la luz, para la maduración o el mantenimiento de las conexiones desde el núcleo geniculado lateral a la corteza visual en los primeros meses de vida en el mono. La organización de las bandas de dominancia ocular, base de una visión correcta, reclama y precisa de una actividad adecuada que debe producirse en los primeros meses de la vida en el mono y en los primeros años en el hombre. De ahí que desde que se conocieron estos hechos cambió el tratamiento clínico del estrabismo, que hoy procura que llegue la información adecuada y alineada desde los dos ojos a la corteza cerebral antes de que pase el periodo crítico. Además hoy conocemos que en la corteza visual sin actividad adecuada no sólo no se organizan las conexiones desde el geniculado lateral sino que conexiones intrínsecas de la corteza como las de las interneuronas GABAérgicas demandan esa experiencia y actividad durante ese periodo postnatal crítico y que si no la han tenido nunca podrán hacer unas conexiones adecuadas (Chattopadhyaya *et al.*, 2004). Podemos concluir que el sistema nervioso espera y necesita un patrón preciso de actividad en el tiempo adecuado para que los axones puedan responder de forma eficaz a las señales moleculares y que estos hechos son un factor importante de los llamados periodos críticos, imprescindibles para el desarrollo de las capacidades físicas e intelectuales del individuo.

3. MADUREZ

3-a. Remodelación de conexiones

Cuando llega a la madurez la neurona no queda invariable. Durante toda la vida del individuo va a seguir modificándose. Sólo formará nuevas sinapsis en casos excepcionales, como puede ser para ocupar los espacios sinápticamente vacíos dejados por una neurona muerta o lesionada próxima o de su misma red funcional. Pero

todas las neuronas funcionantes estarán constantemente remodelando sus conexiones. Esta remodelación la hacen mediante la potenciación de unas conexiones que las relacionan con otras neuronas formando complejas redes neuronales que les permite procesar y ser depósito de información. Este proceso sigue complicándose y modificándose a lo largo de la vida del individuo y de la neurona. Constatemos además que cada neurona puede formar parte de numerosas redes neuronales distintas. Así, la riquísima información que posee una neurona es intransferible e insustituible en la red neuronal de la que forme parte.

En una reciente revisión de estos cambios de refuerzo sinápticos Lamprecht y LeDoux (2004) concluyen que estos cambios son establecidos durante horas o días, puede hacerse durante años, por modificaciones estructurales a nivel postsináptico. Cambios duraderos que dependen de la formación de novo de síntesis de proteínas, así como de modificaciones previas en el citoesqueleto y moléculas de adhesión, que son requeridas para la persistencia de la memoria a largo plazo. Estos cambios en la estructura postsináptica suponen aumento de tamaño de esta superficie, perforaciones en la misma o multiplicación de las espinas postsinápticas. En un reciente estudio Popov *et al.* (2004) señalan que seis horas después de la inducción de potenciación a largo plazo *in vivo* no se observa cambio en la densidad sináptica y si una considerable reestructuración en las sinapsis pre-existentes.

Un ejemplo a nivel de corteza cerebral es el que describen Wilgen *et al.* (2004) en un número extraordinario de la revista *Neuron* dedicado a la memoria. Señalan a la excitabilidad como un mecanismo de consolidación cortical. Dicen que en condiciones iniciales tanto las conexiones inter- como intra-corticales son débiles. Durante la adquisición de información se forman redes en áreas diferentes gracias a la plasticidad sináptica. Adicionalmente, cambios en la excitabilidad intrínseca une neuronas recientemente coactivadas del hipocampo y la corteza. La repetida actividad del hipocampo permite el refuerzo de conexiones intracorticales de las neuronas de áreas relacionadas. Con el tiempo las conexiones intracorticales maduran y forman redes funcionantes que no precisan de la contribución del hipocampo. Estas redes siguen en continua modificación por el reforzamiento o debilitación diaria de sus interconexiones. Debo insistir en que en estas redes participan también estructuras subcorticales, de una forma muy destacada el tálamo.

Terminaré este apartado diciendo que a lo largo del desarrollo cada individuo recibe diferentes combinaciones de estímulos y desarrolla capacidades distintas. En consecuencia, refuerza variadas redes neuronales así como las relaciones individuales entre las neuronas que las componen. En consecuencia, es esta modificación esencial de la estructura del sistema nervioso, unida a una constitución genética única, la que está nada menos que en el sustrato biológico de la individualidad de cada persona.

3-b. Gliogénesis / mielinización

Como hemos visto las primeras células formadas del sistema nervioso fueron células de glía y células de glía siguen formándose durante toda la vida del individuo (Sidman y Rakic, 1982). También he insistido en ese sólido equipo que forman durante el desarrollo y la edad adulta células de glía y neuronas, éstas desempeñarán un importante papel en guiar a aquellas a su destino final en el adulto (Chotard y Salecker, 2004).

La mielinización que comienza a ocurrir en algunas estructuras en los últimos meses de la vida intrauterina cobra un papel importante en el primer año de vida extrauterina y se consolida en la mayor parte de las estructuras del sistema nervioso en la primera década de vida (Sidman y Rakic, 1982). Una excepción llamativa es la mielinización en las cortezas asociativas que tiene principalmente lugar durante la segunda y la tercera década de vida del individuo (Flechsig, 1941; Sowell *et al.*, 2001). Esta mielinización es la más llamativa demostración de la maduración de las complejas redes neuronales corticales.

Los fenómenos aquí descritos ocurren en el espacio y el tiempo de forma diferente en las distintas regiones y estructuras del sistema nervioso. Sin embargo, he querido esquematizar en la parte derecha de la tabla I una relación, media-aproximada, de estos fenómenos moleculares con la edad intra- y extra-uterina de una vida humana.

Para terminar me gustaría contemplar con perspectiva la biografía de cualquier neurona de esas que comienzan su vida con el individuo y la suelen terminar con la de él, que son la inmensa mayoría de las neuronas del sistema nervioso, y desde luego las

responsables de todos los comportamientos sencillos y complejos del individuo. En todos los casos ha sido una biografía muy compleja que ha tenido como primera condición para ser ella misma nacer en un momento concreto del desarrollo y en un sitio concreto del tubo nervioso. También ha tenido que aprovechar el tiempo adecuado y las circunstancias físico-químicas y funcionales concretas para llegar a ser como es en su situación, forma y conexiones. Su historia de integración a redes neuronales concretas ha ido modificándose todos los días de su vida y finalmente posee una información singular. Todo ello hace que la ciencia hoy afirme que no puede sustituirse una neurona muerta por otra implantada que no podrá, si vive, restaurar las características, conexiones y, sobre todo, la experiencia de la neurona desaparecida (Rakic, 2002).

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al profesor Francisco Clascá el haberme proporcionado datos importantes para la preparación de esta ponencia, así como el haber leído el manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- ALIFRAGIS, P.; LIAPI, A.; PARNAVELAS, J.G. 2004. «Lhx6 regulates the migration of cortical interneurons from the ventral telencephalon but does not specify their GABA phenotype». *J Neurosci* 24: 5643-5648.
- ÁLVAREZ-BUYLLA, A.; GARCÍA-VERDUGO, J. M. 2002. «Neurogenesis in adult sub-ventricular zone». *J Neurosci* 22: 629-634.
- CHATTOPADHYAYA, B.; DI CRISTO, G.; HIGASHIYAMA, H.; KNOTT, G.W.; KUHLMAN, S.J.; WELKER, E.; HUANG, Z.J. 2004. «Experience and activity-dependent maturation of perisomatic GABAergic innervation in primary visual cortex during a postnatal critical period». *J Neurosci* 24: 9598-9611.
- CHIZHIKOV, V.V.; MILLEN, K.J. 2004. «Mechanisms of roof plate formation in the vertebrate CNS». *Nat Rev Neurosci* 5: 808-812.
- CHOTARD, C.; SALECKER, I. 2004. «Neurons and glia: team players in axon guidance». *Trends Neurosci* 27: 655-661.
- COWAN, M.W. 1998. «The Emergence of Modern Neuroanatomy and Developmental Neurobiology». *Neuron* 20: 413-426.
- COWAN W.M. 1979. «The development of the brain». *Sci Am* 241: 113-133.
- DICKSON, B. 1998. «Axon guidance. A Roundabout way of avoiding the midline». *Nature* 391: 442-443.
- GEBELEIN B.; MCKAY, D.J.; MANN, R.S. 2004. «Direct integration of Hox and segmentation gene inputs during Drosophila development». *Nature* 431: 653-659.

- FLECHSIG P. 1901. «Developmental (myelogenetic) localisation of the cerebral cortex in the human subject». *Lancet* 2: 1027-1029.
- GROSS, M.K.; DOTTORI, M.; GOULDING, M. 2002. «Lbx1 specifies somatosensory association interneurons in the dorsal spinal cord». *Neuron* 34: 535-549.
- HUBEL, D.H.; WIESEL, T.N. 1969. «Anatomical demonstration of columns in the monkey striate cortex». *Nature* 221: 747-750.
- IMONDI, R.; THOMAS, J.B. 2004. «Neuroscience. The ups and clowns of Wnt signaling». *Science* 302: 1903-1904.
- KEPERMANN, G. 2002. «Why new neurons? Possible functions for adult hippocampal neurogenesis». *J Neurosci* 22: 635-638.
- KRIEGSTEIN, A.R.; NOCTOR, S.C. 2004. «Patterns of neuronal migration in the embryonic cortex». *Trends Neurosci.* 27: 392-399.
- LAMPRECHT, R.; LEDOUX, J. 2004. «Structural plasticity and memory». *Nat Rev Neurosci* 5: 45-54.
- LUMSDEN, A.; GRAHAM, A. 1995. «Neural patterning: A forward role for hedgehog». *Curr Biol* 5: 1347-1350.
- MULLER, T.; BROHMANN, H.; PIERANI, A.; HEPPENSTALL, P.A.; LEWIN, G.R.; JESSELL, T.M.; BIRCHMEIER, C. 2002. «The homeodomain factor lbx1 distinguishes two major programs of neuronal differentiation in the dorsal spinal cord». *Neuron* 34: 551-562.
- NIXON, K.; CREWS, F.T. 2004. «Temporally specific burst in cell proliferation increases hippocampal neurogenesis in protracted abstinence from alcohol». *J Neurosci* 24: 9714-9722.
- NOCTOR, S.C.; FLINT, A.C.; WEISSMAN, T.A.; WONG, W.S.; CLINTON, B.K.; KRIEGSTEIN, A.R. 2002. «Dividing Precursor Cells of the Embryonic Cortical Ventricular Zone have Morphological and Molecular Characteristics of Radial Glia». *J Neurosci* 223: 161-3173.
- NOCTOR, S.C.; MARTÍNEZ-CERDENO, V.; IVIC, L.; KRIEGSTEIN, A.R. 2004. «Cortical neurons arise in symmetric and asymmetric division zones and migrate through specific phases». *Nat Neurosci.* 7: 136-144.
- POPOV, V.I.; DAVIES, H.A.; ROGACHEVSKY, V.V.; PATRUSHEV, I.V.; ERRINGTON, M.L.; GABBOTT, P.L.; BLISS, T.V.; STEWART, M.G. 2004. «Remodelling of synaptic morphology but unchanged synaptic density during late phase long-term potentiation (LTP): a serial section electron micrograph study in the dentate gyrus in the anaesthetised rat». *Neuroscience* 128: 251-262.
- RAKIC, P. 1972. «Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex», *J Comp Neurol* 145: 61-83.
- RAKIC, P. 2002. «Neurogenesis in adult primate neocortex: an evaluation of the evidence». *Nat Rev Neurosci* 3: 65-71.
- RAKIC, P.; CAVINESS, V.S. Jr. 1995. «Cortical development: view from neurological mutants two decades later». *Neuron* 14: 1101-1104.
- REINOSO-SUÁREZ, F. 1960. «Desarrollo del subtálamo humano». *An Anat* 9: 5-33.
- REINOSO-SUÁREZ, F. 1966. «Development of the human diencephalon». En: *Evolution of the Forebrain*. Eds. R. Hassler y H. Stephan, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 296-304.
- REINOSO-SUÁREZ, F. 2002. «Neurogénesis en el adulto y células madre. Su capacidad funcional. *An R Acad Nac Med (Madr)* 119: 451-467.

- SALINAS, P.C. 2003. «The morphogen sonic hedgehog collaborates with netrin-1 to guide axons in the spinal cord». *Trends Neurosci* 26: 641-643.
- SANES, J.R.; HESSELL, T.M. 2000. «The guidance of axons to their targets». En: *Principles of Neural Science*. Eds. E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessell, McGraw-Hill, New York, pp. 1063-1086.
- SCHWANDER, M.; SHIRASAKI, R.; PFAFF, S.L.; MULLER, U. 2004. «Beta 1 integrins in muscle, but not in motor neurons, are required for skeletal muscle innervation». *J Neurosci* 24: 8181-8191.
- SIDMAN, R.L.; RAKIC, P. 1982. «Development of the human central nervous system». En: *Histology and Histopathology of the Nervous System*. W. Haymaker and R.D. Adams, eds. C.C. Thomas Pub, Springfield.
- SOWELL, E.R.; THOMPSON, P.M.; TESSNER, K.D.; TOGA, A.W. 2001. «Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: Inverse relationships during postadolescent brain maturation». *J Neurosci* 21: 8819-8829.
- THALER, J.P.; KOO, S.J.; KANIA, A.; LETTIERI, K.; ANDREWS, S.; COX, C.; JESSELL, T.M.; PFAFF, S.L. 2004. «A postmitotic role for Isl-class LIM homeodomain proteins in the assignment of visceral spinal motor neuron identity». *Neuron* 41: 337-350.
- WILLIAMS, R.W.; CAVADA, C.; REINOSO-SUÁREZ, F. 1993. «Rapid evolution of the visual system: A cellular assay of the retina and dorsal lateral geniculate nucleus of the Spanish wildcat and the domestic cat». *J Neurosci* 13: 208-228.
- WILTGEN, B.J.; BROWN, R.A.; TALTON, L.E.; SILVA, A.J. 2004. «New circuits for old memories: the role of the neocortex in consolidation». *Neuron* 44: 101-108.
- YANG, L.X.; NELSON, P.G. 2004. «Glia cell line-derived neurotrophic factor regulates the distribution of acetylcholine receptors in mouse primary skeletal muscle cells». *Neuroscience* 128: 497-509.
- ZHOU, C.J.; PINSON, K.I.; PLEASURE, S.J. 2004. «Severe defects in dorsal thalamic development in low-density lipoprotein receptor-related protein-6 mutants». *J Neurosci* 24: 7632-7639.

INTERVENCIONES

Prof. Pérez Pérez

En primer lugar quiero felicitar al Prof. Reinoso por su magnífica exposición y el tema tratado. Desde el punto de vista de la biología comparada, se observa que los animales silvestres que viven recluidos en ambientes cerrados desde edades jóvenes, reducen su perspectiva visual apareciendo en ellos miopía.

Por esta razón, aves enjauladas en las referidas circunstancias, cuando se les pone en libertad limitan su vuelo, temen al espacio libre y con frecuencia prefieren retornar al reducto. La miopía que

por tales circunstancias han contraído les induce a tal comportamiento.

Se aconseja que el lince en cautividad soporta mejor la misma cuando los parques de reclusión se sitúan en montículos de amplia panorámica solamente limitada por mallas de amplia visibilidad.

Estamos de acuerdo que la conexión neural que define la capacidad visual ofrece amplias variaciones. Cuando se pierde la función de uno de los ojos, si el episodio es muy precoz, el otro puede hasta suplir a través de amplias conexiones neurales la *visión bipolar*.

Prof. Rubia Vila

Gracias por esta conferencia y, sobre todo, por el esfuerzo que has hecho en actualizar los conocimientos de todos nosotros. Yo no estoy de acuerdo con que nacemos y morimos con las mismas células nerviosas, sino que creo que perdemos muchas por el camino. Has mencionado que la muerte neuronal es un factor filogenético, con el ejemplo de la pérdida de fibras del nervio óptico del gato montés al gato doméstico. Pero como el nombre indica el gato doméstico, ¿no es debido a la intervención del hombre, y su pérdida de fibras del nervio óptico a que en su entorno no es necesaria una visión tan exquisita como la del gato montés?

También me gustaría que me dijeras qué biografía tienen las células que proliferan en el bulbo olfatorio, el hipocampo y, ahora también se discute, en la corteza cerebral.

Prof. Reol Tejada

Excmo. Sr. Presidente:

Me parece absolutamente relevante que hoy, ante una tan plena asamblea de académicos, estemos celebrando una Sesión Científica conjunta las Reales Academias Nacionales de Medicina y Farmacia.

De siempre ha habido una excelente relación entre las dos Academias. De siempre mis antecesores han tenido en esta Academia un trato exquisito. El Prof. Durán, a quien inmensa gratitud debo no sólo como paciente, sino porque como Presidente de esta Casa siempre tuvo todas las atenciones para mí.

Ahora la Real Academia Nacional de Medicina, nuestra herma-

na mayor, a iniciativa suya, a iniciativa de su Presidente, el Prof. Schüller, modelo de Académico y la cordialidad andando, y el Prof. Jiménez Collado, la eficacia y el deseo permanente de unir y trabajar juntos, han propuesto esta Sesión Conjunta.

Desde la Real Academia Nacional de Farmacia nuestra gratitud y nuestra mejor disposición. Actitud que ya mostramos de antiguo: cuando invitamos al Prof. Schüller a intervenir en el homenaje a D. Angel Santos Ruiz por su 90 aniversario, o cuando él y el Prof. Jiménez Collado nos honran con su presencia en nuestros actos inaugurales.

La utilidad de acciones académicas conjuntas se subraya hoy sin más que utilizar como metáfora lo que nuestros brillantísimos ponentes han dicho en algún momento. La Profra. Miras ha señalado que la hipótesis «una neurona, un receptor se ha mostrado eficaz pero errónea». Pues bien, es lo mismo que nos ocurre a las Academias. Nuestra actividad se centra principalmente en la Ciencia que cultivamos específicamente. Con nuestra presencia en la comunidad universitaria y científica nosotros nos dirigimos fundamentalmente a un receptor: los científicos de las Ciencias Médicas, Farmacéuticas... Sin embargo la ciencia se ha hecho multidisciplinar y las bases moleculares de los procesos relacionados con la vida son imprescindibles para entender una disfunción, una patología, o para concebir o diseñar un medicamento.

A una sociedad compleja y una comunidad científica con múltiples y solapadas dimensiones, tal vez hoy no se llega con una sola voz. Hay que unir varias voces, ver el problema desde varios enfoques. La voz de una Academia puede ser insuficiente para desentrañar todas las aristas de una cuestión.

En el mundo de las Ciencias Médicas y de las Ciencias Farmacéuticas la sinergia es necesaria, imprescindible.

También en nuestro excelente Sistema Nacional de Salud junto a la clínica, está la terapéutica farmacológica y la investigación. Todos los esfuerzos por unir, por converger, son una exigencia y un deber moral para que la asistencia al paciente sea de la más alta eficacia y calidad.

El Prof. Reinoso me proporciona otro soporte metafórico. Ha dicho que «conocido el lugar y el tiempo de nacimiento de una neurona se podría predecir su destino final». En este caso no utilizo la comparación metafórica para aplicar la teoría a la vida académica, sino para separarme de esa teoría. Porque ocurre que, co-

nocido el lugar y las circunstancias del nacimiento, sin embargo no podemos predecir el último destino de nuestras Academias.

En mi opinión, y frente a opiniones menos optimistas, yo creo que las Academias vivimos una «edad de plata», pues es perfectamente visible y perceptible el resultado del esfuerzo regenerativo.

Esfuerzo de cada Academia específicamente y esfuerzo que la sinergia multiplica cuando se hacen acciones conjuntas como esta magnífica Sesión.

Por eso digo que el destino final de nuestras Academias no es predecible, porque nuestro horizonte de trabajo y éxito es infinito.

Muchas gracias.

CONTESTACIÓN DEL PROF. REINOSO SUÁREZ

Al Prof. Pérez Pérez

Gracias por sus palabras. Los ejemplos que ha puesto contribuyen a demostrar la afirmación que el sistema nervioso espera y necesita un patrón preciso de actividad en el tiempo adecuado para que los axones puedan responder de forma eficaz a las señales moleculares y alcanzar sus dianas de forma precisa, y que estos hechos son especialmente importantes en los llamados períodos críticos. Si este patrón de actividad no ocurre en su tiempo en el sistema visual, éste perderá sus capacidades, como pasa en los ejemplos que ha puesto, ya que los axones en desarrollo no han alcanzado sus dianas de forma precisa y las redes neuronales responsables de estas funciones no han podido organizarse.

De nuevo gracias.

Al Prof. Rubia Vila

Gracias, Paco, por tus palabras. Yo tampoco estoy de acuerdo en que nacemos y morimos con las mismas neuronas. Primero, es muy diferente una misma neurona cuando nacemos y cuando morimos. Segundo, existe una muerte neuronal programada que tiene en gran parte lugar después del nacimiento. Podría señalar otras muchas circunstancias de muerte neuronal que no vienen al caso; por ello he insistido repetidamente que me refería a la biografía de aquellas

neuronas que suelen comenzar su vida con el individuo y la suelen terminar con la de él en circunstancias normales, que son la inmensa mayoría de las neuronas del sistema nervioso, y desde luego las responsables de los comportamientos sencillos y complejos del individuo.

Como he señalado, en el gato doméstico se ha producido un proceso evolutivo desde el gato montés. Es un proceso evolutivo que tiene dos características especiales: es un proceso rápido, ocurre en muy pocos años y supone una pérdida de células de características específicas. Efectivamente, el gato doméstico adquiere una serie de capacidades para su nuevo hábitat y pierde otras que no le son necesarias. Este proceso evolutivo parece tener como mecanismo la muerte neuronal programada de poblaciones específicas de células retinianas y del núcleo geniculado lateral.

Como he señalado también en el manuscrito, no he introducido en este estudio a las neuronas que nacen en el adulto en la zona subventricular de los ventrículos laterales, que tienen como misión un continuo reemplazamiento de interneuronas en el bulbo olfatorio que parece facilitar el ajuste de los circuitos olfativos a los cambios del ambiente o de la relevancia de los olores. Tampoco aquellas que nacen en la zona subgranular de la circunvolución dentada del hipocampo; son neuronas que no tienen nunca un papel sustitutivo de neuronas muertas, sino que pueden ser esenciales en los nuevos procesos de memoria del individuo adulto, aunque a esta hipótesis falten datos a nivel morfológico y funcional. Como bien dices, la posible neurogénesis en la corteza cerebral es muy discutida y hoy está prácticamente desechada. Estoy a tu disposición para darte más información sobre estos temas, aunque alguna de ella puedes encontrarla en mi intervención en la Academia de hace dos años (*An. R. Acad. Nac. Med.*, Madrid, 119: 451-467, 2002).

De nuevo gracias.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

He tenido interés en fomentar estas reuniones biacadémicas. Ha sido importante, con éstos y con cualquier otros temas. Las neurociencias dan para mucho, como cualquier otra ciencia aplicada. Es una maravilla cómo ha avanzado la investigación científica en muchos campos.

Con la satisfacción muy grande de vernos reunidos aquí, queridos Académicos de Farmacia y de Medicina, creo que esto se debe celebrar tantas veces sea preciso.

Mis saludos a todos, mi gran satisfacción por cómo estas conferencias se han desarrollado. Emocionadísimo recuerdo, como habéis visto, de aquel gran Académico de ambas Academias, el Prof. Espinós Pérez. Un hombre científico, gran profesor, gran maestro, gran clínico, gran Académico que ya no está entre nosotros.

Nuestro emocionado recuerdo, nuestro vivo recuerdo al gran médico y Académico.

Finalmente, afectuoso saludo para todos ustedes. Hago mi expresión de afecto al Prof. Reol Tejada, Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, y creo que esto no se debe olvidar y debemos insistir en la reunión de estas dos Academias, que tantos nexos científicos, humanos y técnicos tienen.

Se levanta la sesión.