

## LA NUEVA NEUROBIOLOGIA

- Participarán los científicos Hubel, Guillemín, Cuello, Iversen, Gallego, Rodríguez Delgado, Ramírez y Vázquez

*Cuatro destacados científicos extranjeros, dos de ellos Premios Nobel de Medicina, han sido invitados por la Fundación Juan March para intervenir en un ciclo de conferencias sobre «La Nueva Neurobiología», que se celebrará en la sede de dicha institución, del 2 al 23 de mayo, en lunes sucesivos: el canadiense David H. Hubel, el francés Roger Guillemín, el argentino Augusto C. Cuello y el inglés Leslie L. Iversen explicarán, en sendas intervenciones, algunos resultados de las investigaciones que en el área de la neurobiología vienen desarrollando en centros de Inglaterra y Estados Unidos. Las sesiones se celebrarán a las 19,30, con traducción simultánea.*

### 2 de mayo:

**David H. Hubel.**

Profesor de la John Franklin Enders University, de Boston (Estados Unidos). Premio Nobel de Medicina en 1981.

*The eye, the brain and perception.*

Presentación: **Antonio Gallego Fernández.**

### 9 de mayo:

**Roger Guillemín.**

Presidente de los Laboratorios de Neuroendocrinología, en The Salk Institute, La Jolla (USA). Premio Nobel de Medicina en 1977.

*Central Nervous System control of growth hormone secretion.*

Presentación: **José Manuel Rodríguez Delgado.**

### 16 de mayo:

**Augusto C. Cuello.**

Supervisor de los Laboratorios de Investigación del Departamento de Farmacología y Anatomía Humana, de Oxford (Inglaterra).

*De Cajal a la Neuroanatomía Bioquímica.*

Presentación: **Galo Ramírez Ortiz.**

### 23 de mayo:

**Leslie L. Iversen.**

Director Ejecutivo del Neuroscience Research Centre. (Inglaterra).

*Chemical messengers in the brain.*

Presentación: **David Vázquez Martínez.**

Cada conferencia irá precedida de una presentación a cargo de un destacado científico español: **Antonio Gallego Fernández**, catedrático de Fisiología de la Universidad Complutense (Hubel); **José Manuel Rodríguez Delgado**, Director del Departamento de Investigación del Centro Ramón y Cajal de Madrid (Guillemin); **Galo Ramírez Ortiz**, del Centro de Biología Molecular del C.S.I.C.-Universidad Autónoma de Madrid (Cuello); y **David Vázquez Martínez**, Director del Instituto de Bioquímica de Macromoléculas del C.S.I.C. (Iversen), realizarán una breve introducción sobre el conferenciante y el tema objeto de su conferencia.

Este ciclo tiene como antecedente el dedicado en mayo del pasado año al tema de «La Nueva Biología», en el que intervinieron cinco científicos extranjeros, presentados por otros tantos especialistas españoles; y se inscribe en la línea de promoción de las Ciencias Biológicas a las que la Fundación viene prestando especial atención desde hace varios años, a través de sus Planes de Ayudas y Becas (como los de Investigación en Neurobiología, Genética, Especies y Medios Biológicos Españoles, Biología Molecular y sus Aplicaciones, Semanas de Biología, etc.).

Desde 1981 está en marcha el Plan de Biología Molecular y sus Aplicaciones, cuyo propósito es contribuir, durante cuatro años, al desarrollo de este campo científico en España a través de dos vías concretas: la formación de personal investigador especializado en estas materias, y el intercambio científico entre los distintos grupos y laboratorios. Hasta el momento se han concedido 47 becas —11 para España y 36 para el extranjero—, y se ha concertado la visita de 12 científicos extranjeros a distintos centros y laboratorios españoles.

---

**David H. HUBEL** nació en Canadá. Es profesor de la John Franklin Enders University, de Boston (Estados Unidos). Con su colaborador, Torsten Wiesel, obtuvo en 1981 el Premio

Nobel de Fisiología y Medicina por sus estudios sobre las vías y centros visuales, que han abierto nuevos horizontes en el conocimiento de los mecanismos funcionales de la corteza visual y de otras áreas corticales del cerebro.

---

**Roger GUILLEMIN** es Director de los Laboratorios de Neuroendocrinología de The Salk Institute, en La Jolla (California) y Profesor en la Medical School de la Universidad de California en San Diego. En 1977 se le concedió el Premio Nobel de Medicina. Sus investigaciones se centran, sobre todo, en el aislamiento y caracterización del sistema hormonal cerebral que estimula los mecanismos del crecimiento; habiendo identificado y sintetizado la estructura molecular de la somatocrinina y la somatostatina, sustancias de las que ha investigado sus posibles implicaciones en el enanismo, la diabetes, acromegalia y diversos tipos de tumores.

---

**Augusto C. CUELLO** nació en Buenos Aires en 1939. Después de trabajar muchos años en la Universidad de esta capital, se trasladó en 1975 a Cambridge, donde lo hizo en la Unidad de Farmacología Neuroquímica del Medical Research Council. Desde 1978 es Supervisor de los Laboratorios de Investigación de Farmacología y Anatomía Humana de la Universidad de Oxford (Inglaterra) y Profesor de Medicina en el Lincoln College de esa capital.

---

**Leslie L. IVERSEN** nació en Exeter (Inglaterra), en 1937. Es Director Ejecutivo del Neuroscience Research Centre (Inglaterra). Ha realizado importantes investigaciones en Neuroquímica, especialmente sobre la acción en el sistema nervioso de las catecolaminas, la noradrenalina, los sistemas colinérgicos, GABA y catecolaminico y los receptores opiáceos y neurolépticos.

Participaron 8 científicos españoles y extranjeros

# CICLO SOBRE LA NUEVA NEUROBIOLOGÍA

Un ciclo sobre «La nueva Neurobiología», en el que participaron ocho científicos extranjeros y españoles —dos de ellos Premios Nobel— se desarrolló en la sede de la Fundación Juan March, del 2 al 23 del pasado mes de mayo. Fueron ponentes de las distintas sesiones el canadiense **David H. Hubel**, Premio Nobel de Medicina 1981 y Profesor de la John Franklin Enders University, de Boston; el francés **Roger Guillemin**, Presidente de los Laboratorios de Neuroendocrinología, en The Salk Institute, de La Jolla (California) y Premio Nobel de Medicina en 1977; el argentino **A. Claudio Cuello**, Supervisor de los Laboratorios de Investigación del Departamento de Farmacología y Anatomía Humana, de Oxford (Inglaterra); y el inglés **Leslie L. Iversen**, Director Ejecutivo del Neuroscience Research Centre (Inglaterra).

En cada ocasión, un científico español realizó una presentación del conferenciante y del tema objeto de su charla: **Antonio Gallego Fernández**, catedrático de Fisiología de la Universidad Complutense, presentó a Hubel; **José Manuel Rodríguez Delgado**, Director del Departamento de Investigación del Centro Ramón y Cajal de Madrid, a Guillemin; **Galo Ramírez Ortiz**, del Centro de Biología Molecular del C.S.I.C.-Universidad Autónoma de Madrid, a Claudio Cuello; y **David Vázquez Martínez**, Director del Instituto de Bioquímica de Macromoléculas del C.S.I.C., realizó la presentación de Iversen.

Antecedente de este ciclo fue el dedicado en mayo del pasado año al tema de «La nueva Biología», en el que intervinieron cinco científicos españoles y tres extranjeros; ambos ciclos se inscriben en la actividad de promoción y divulgación de los es-

tudios biológicos que viene desarrollando la Fundación Juan March desde hace varios años, a través de sus Planes de Ayudas y Becas (como los de Investigación en Neurobiología, Genética, Especies y Medios Biológicos Españoles, Biología Molecular y sus Aplicaciones, Semanas de Biología, etc.).

El Plan de Biología Molecular y sus Aplicaciones,

vigente hasta 1984, tiene como objetivo principal contribuir al desarrollo en España de este campo científico a través de la formación de personal investigador y del intercambio de conocimientos. Hasta ahora la Fundación ha concedido dentro de este Plan un total de 54 becas —42 de ellas para el extranjero— y ha concertado la visita de 11 científicos extranjeros a distintos centros y laboratorios españoles.

Del ciclo «La nueva Neurobiología» ofrecemos un resumen a continuación.

Fundación Juan March

Ciclo de Conferencias

Mayo 1983

## LA NUEVA NEUROBIOLOGÍA



Sesión 1 de mayo

Dr. David H. Hubel (Premio Nobel 1981)

Dr. Roger Guillemin (Premio Nobel 1977)

Dr. Claudio Cuello

Dr. Leslie L. Iversen

Dr. Antonio Gallego Fernández

Dr. José Manuel Rodríguez Delgado

Dr. Galo Ramírez Ortiz

Dr. David Vázquez Martínez

Dr. Leslie L. Iversen

Dr. Antonio Gallego Fernández

Dr. José Manuel Rodríguez Delgado

Dr. Galo Ramírez Ortiz

Dr. David Vázquez Martínez

Dr. Leslie L. Iversen

Dr. Antonio Gallego Fernández

Dr. José Manuel Rodríguez Delgado

Dr. Galo Ramírez Ortiz

Dr. David Vázquez Martínez

Dr. Leslie L. Iversen

Dr. Antonio Gallego Fernández

Dr. José Manuel Rodríguez Delgado

Dr. Galo Ramírez Ortiz

Dr. David Vázquez Martínez

Dr. Leslie L. Iversen

Dr. Antonio Gallego Fernández

Dr. José Manuel Rodríguez Delgado

Dr. Galo Ramírez Ortiz

Dr. David Vázquez Martínez

Dr. Leslie L. Iversen

Dr. Antonio Gallego Fernández

Dr. José Manuel Rodríguez Delgado

Dr. Galo Ramírez Ortiz

Dr. David Vázquez Martínez

Dr. Leslie L. Iversen

Dr. Antonio Gallego Fernández

Dr. José Manuel Rodríguez Delgado

Dr. Galo Ramírez Ortiz

Dr. David Vázquez Martínez

Dr. Leslie L. Iversen

Todo los conferenciantes tendrán lugar en la Fundación Juan March a las 10.30 horas.

Cartas de inscripción en mayo 1983.

David Hubel:

## «EL OJO, EL CEREBRO Y LA PERCEPCION»



Cuando vemos una escena con sus diferentes formas, sus colores y sus movimientos es porque una gran cantidad de células receptoras de la retina se están impresionando, pero la impresión que puedan sufrir estas células no tiene en sí misma ningún sentido si el cerebro no es capaz de dar una interpretación de todas ellas. De momento conocemos los primeros pasos de este proceso de interpretación, las primeras conexiones o sinapsis con las que el estímulo se lleva hasta la corteza cerebral, pero a partir de ahí tenemos un gran desconocimiento de lo que ocurre.

Si nos paramos en lo que es la anatomía de las vías visuales de los mamíferos superiores, vemos cómo los estímulos luminosos son captados por una serie de células de la retina del ojo: los conos y los bastones. Estos receptores están conectados indirectamente con el nervio óptico, que lleva la información a los llamados núcleos geniculados laterales. De aquí parten las fibras nerviosas que llegan hasta los centros primarios de la visión en la corteza cerebral. La corteza cerebral es una placa muy replegada de tejido neural de unos dos milímetros de espesor, que recubre los hemisferios cerebrales. En ella se encuentran localizados toda una serie de centros sensoriales, entre ellos, el centro visual primario, también conocido como área 17. Desde aquí se envían conexiones a otras áreas adyacentes, como el área 18, también implicada en los mecanismos de la visión; y a zonas más profundas del cerebro.

La estrategia que se sigue principalmente para este tipo de estudios fisiológicos consiste en introducir microelectrodos en las distintas regiones antes descritas del cerebro de un animal anestesiado, por ejemplo, un mono. Entonces se recogen mediante un registro gráfico o sonoro los impulsos eléctricos de células aisladas

de estas regiones, que son respuesta a estímulos luminosos de diversa índole a los que ha sido sometido el animal. Así se puede estudiar el comportamiento de las células.

### RESPUESTAS DE LAS CELULAS

Se ha podido comprobar de esta manera que las células del nervio óptico o del núcleo geniculado lateral se interesan exclusivamente por puntos de luz situados en una pantalla delante del animal. Para una célula concreta se obtiene una respuesta máxima cuando el punto luminoso tiene un tamaño concreto y se halla situado en una posición dada del campo visual. Por el contrario, en la corteza visual, aunque hay muchas células que se interesan sólo por puntos luminosos, en concreto las de la capa IV; la mayoría responde mejor a segmentos luminosos. En este caso, para una célula dada se obtendrá una respuesta óptima para una anchura concreta del segmento luminoso, y lo que es más importante, para una orientación del mismo. Esta orientación se halla definida de manera precisa para una célula dada, de forma que un giro de 10 grados en un sentido u otro puede que reduzca mucho la respuesta o incluso la anule. Así pues, ya podemos observar una jerarquía de células de la corteza que, anatómicamente, está estratificada.

Muchas de estas células son binoculares, en el sentido de que dan la misma respuesta cuando se estimula uno u otro ojo. Pero la mayoría muestran una dominancia ocular. Y lo más importante es que las células con una determinada dominancia ocular no se encuentran dispuestas al azar en la corteza, sino que se sitúan en zonas topográficamente definidas. Para comprobar esto se

ha inyectado una molécula marcada radiactivamente en la retina de un ojo del animal. Esta marca se distribuye a lo largo de la vía visual y se puede determinar su paradero mediante autorradiografía de la corteza visual. Se comprueba entonces que en cortes perpendiculares a la superficie cortical las zonas de dominancia para un ojo se alternan con las del otro a intervalos de 0,5  $\mu\text{m}$ . Vista la corteza paralelamente a su superficie, se encontraría una alternancia de bandas de dominancia para uno y otro ojo. Análogamente, se ha podido comprobar la existencia de columnas de dominancia para la orientación de un segmento lumi-

noso, con una anchura anatómica de 15  $\mu\text{m}$ , y dispuestas de forma que una columna detecta una orientación que se diferencia a 10 grados, de la que detecta la columna adyacente.

Más recientemente, con la puesta a punto de una serie de técnicas de tinción enzimática, se ha podido detectar en el área 17 otro grupo de columnas implicadas en los mecanismos de la visión de los colores. E incluso se han podido establecer relaciones funcionales de estas zonas con otras del área 18. Lo cual significa dar un paso más en el nivel de complejidad de las interconexiones cerebrales.

*Antonio Gallego:*

## «CENTROS Y MECANISMOS DE LA VISION»



La comprensión de los mecanismos funcionales del cerebro es un largo camino que comenzó en el siglo pasado cuando los fisiólogos fueron capaces de localizar distintas funciones en zonas diferentes de la corteza cerebral. Mediante estudios en los que estimulaban eléctricamente diversas zonas de esta corteza cerebral se pudo establecer una topografía ordenada de la misma, y asignar a zonas concretas una función igualmente determinada, ya fuera visual, auditiva, motora, etc.

Las bases para el estudio del sistema nervioso y su comprensión fueron establecidas por Ramón y Cajal. Fue este científico español quien describió a la neurona como unidad morfológica y funcional de todo el sistema nervioso; y el funcionamiento de éste como fruto de una compleja red de interconexiones entre las neuronas.

La misma escuela española de Ramón y Cajal y de su discípulo Lorente de Nó fue quien puso de manifiesto que la información que llega a la corteza cerebral se elabora en zonas concretas y especializadas, las cuales están interconectadas con zonas más profundas donde las informaciones procedentes de vías distintas se relacionan.

Los estudios del doctor Hubel se

han centrado en los centros y vías visuales y en los mecanismos de la visión. En 1958 comenzó a trabajar bajo la dirección del doctor Kuffler en la Universidad Johns Hopkins. Fue aquél, su maestro, quien puso de manifiesto que tanto las células ganglionares de la retina como las del núcleo geniculado lateral (centro visual en el que desemboca el nervio óptico), respondían a estímulos luminosos puntuales de un tamaño concreto y situados en una parte dada del campo visual.

El doctor Hubel, profundizando en estos estudios, ha desentrañado el procesamiento posterior que estos estímulos luminosos sufren en los centros visuales primarios de la corteza cerebral. En ellos la información va pasando de forma ordenada a través de una jerarquía de células que, anatómicamente, se disponen formando unas columnas perpendiculares a la superficie de la corteza cerebral.

Estos descubrimientos han abierto el camino para el estudio de otros centros cerebrales relacionados con otras funciones. En este estudio, y en palabras del profesor Hubel, habrán de intervenir tanto fisiólogos como morfólogos y bioquímicos.

Roger Guillemin:

## «CONTROL DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO»



Justamente debajo de la base del cerebro y unida físicamente a él se encuentra la glándula pituitaria o hipófisis. Este órgano secreta toda una serie de hormonas que controlan las secreciones de otras partes del sistema endocrino como son la glándula tiroides, las cápsulas suprarrenales y las glándulas sexuales. También se encarga de regular el desarrollo corporal, la aparición de la pubertad, y la lactancia, en el caso de la hembra. Pero, a su vez, la hipófisis está regulada por una zona cerebral que se encuentra ubicada justamente encima: el hipotálamo.

Pese a lo que cabría haber esperado de un órgano nervioso, el hipotálamo no controla a la hipófisis mediante el envío de fibras nerviosas, sino a través de una red de finos capilares sanguíneos. Debía haber algunas sustancias que se transportan por estos capilares y que no eran neurotransmisores clásicos. En este punto fue donde comenzó mi trabajo.

El primer descubrimiento tuvo lugar en 1969; fue un pequeño péptido, formado por sólo tres aminoácidos: el factor de liberación de la hormona tirotrópica (TRF). Más adelante se descubrieron y aislaron otros factores de liberación de otras hormonas hipofisarias: en 1971, el LRF; y en 1981, el CRF.

Otra hormona secretada por la hipófisis es la del crecimiento (GH); su carencia provoca el enanismo y una serie de malformaciones óseas. Las primeras observaciones de la implicación del cerebro en el proceso del crecimiento se obtuvieron cuando una serie de animales a los que se había producido daños cerebrales mostraron los síntomas de enanismo. Para estudios más precisos hubo que esperar a la llegada de una nueva técnica, el radioinmunoensayo, el cual permite la detección de sustancias que se encuentren a concentraciones muy bajas, como es el caso de las hormonas en el torrente sanguíneo. Así se pudo conocer que en individuos normales jóvenes la secreción de la hormona del crecimiento se

produce en unos momentos concretos a lo largo del día: después de las comidas y, sobre todo, durante el sueño, en los instantes anteriores en que se comienza a soñar.

### IMPORTANCIA DE LA SOMATOSTATINA

Con técnicas como ésta y otras de la fisiología clásica —lesiones producidas a nivel del hipotálamo, estimulación eléctrica de las mismas, transplantas de hipófisis, etc.—, se pudo establecer que zonas concretas del hipotálamo enviaban terminaciones a los capilares que luego llegaban hasta la hipófisis. Se trataba entonces de intentar aislar el factor hipotalámico que activaba la liberación de la hormona del crecimiento. Durante muchos años fuimos incapaces de conseguirlo debido a la concentración tan baja que alcanza este factor. En el transcurso de este tiempo pudimos encontrar, para sorpresa nuestra, una sustancia que era secretada por el hipotálamo y que hacía todo lo contrario de lo que estábamos buscando, esto es, inhibía la liberación de hormona del crecimiento. Esta sustancia, conocida con el nombre de *somatostatina*, es un péptido de 14 aminoácidos que fue aislada, caracterizada, sintetizada artificialmente y comprobados los efectos biológicos de la sustancia artificial. Así, por ejemplo, en un experimento típico se puede inducir en un animal la secreción de hormona del crecimiento mediante estimulación eléctrica del hipotálamo; por el contrario, esta secreción se inhibe totalmente si se inyecta una dosis adecuada de somatostatina.

Había que recurrir para nuestros propósitos a algo más ingenioso. Para ello, pude disponer hace algo más de un año de dos carcinomas pancreáticos de pacientes con acromegalia. Esta enfermedad se produce normalmente como consecuencia de tu-

mores hipofisarios en personas adultas. Sólo muy raras veces ocurre lo que en estos dos casos citados. Para producir acromegalia, estas células tumorales del páncreas debían producir una sustancia análoga al factor hipotalámico que estimula la secreción de la hormona del crecimiento. En pocas semanas pudimos conseguir lo que llevábamos años persiguiendo: el GRF. Esta sustancia se aisló, se caracterizó, llegando a la conclusión de que es un péptido complejo de 44 aminoácidos, con varias zonas de analogía con otras hormonas peptídicas ya conocidas del pán-

creas. Esta molécula, a la que llamamos *somatocrinina*, ha sido sintetizada artificialmente y ensayada en distintos centros clínicos del mundo con resultados positivos. También se han fabricado anticuerpos contra ella y se ha podido de esta manera demostrar su existencia en la ruta del hipotálamo a la hipófisis.

En los últimos meses hemos descubierto también una serie de sustancias, llamadas somatomedinas, y que ejercen un mecanismo de retrocontrol sobre la secreción hipofisaria de la hormona del crecimiento.

*Rodríguez Delgado:*

## «*IMPORTANTES DESCUBRIMIENTOS*»

Roger Guillemin es uno de los científicos más distinguidos de nuestro tiempo, cuyos descubrimientos en endocrinología han sido reconocidos con el Premio Nobel. Su gran labor científica, realizada mayormente en los Estados Unidos, pero manteniendo lazos, colaboradores y consultas muy activas también en París y en Montreal, es un ejemplo de la comunicación y cooperación internacional tan imprescindibles hoy día.

Desde sus primeros pasos en Montreal, el doctor Guillemin ha proseguido sus investigaciones con una mente brillante, abierta, flexible y fértil, revelando los misterios de la endocrinología, trabajando con gran espíritu de equipo. Fue galardonado con el Premio Nobel en el año 1977, y el mismo año recibió la Medalla Nacional al Premio Científico, presentada por el Presidente de los Estados Unidos.

Su labor científica ha culminado en varios descubrimientos de importancia trascendental: a) Aislamiento y caracterización de las hormonas hipofisarias que controlan el lóbulo anterior de la hipófisis; b) síntesis y estudio de los análogos hormonales del hipotálamo que pueden controlar la fertilidad; c) aislamiento de la hormona péptido hipotalámico llamado *somatostatina* que tiene gran interés en los enfermos diabéticos;

d) aislamiento y síntesis de otros péptidos hipotalámicos, llamados endorfinas, que actúan de manera parecida a los opiáceos. Estas sustancias parecen ser un nuevo tipo de transmisor cerebral, pueden estar relacionadas con las enfermedades mentales y tienen poderosísimos efectos analgésicos en los seres humanos; y e) muy recientemente, en 1982, descubrió un nuevo péptido llamado *somatocrinina*, que estimula la secreción del factor de crecimiento por la hipófisis, teniendo gran actividad en sujetos humanos, y está siendo utilizada para el diagnóstico de diversas enfermedades y tumores de la hipófisis.

Hay que recordar que el hipotálamo, junto con la hipófisis, encierran el control maestro del sistema hormonal, además de tener funciones vegetativas y psíquicas de gran importancia. Las investigaciones del Profesor Guillemin y su grupo tienen una doble vertiente de interés científico básico y de aplicación clínica que ya ha beneficiado a multitud de enfermos. Uno de los aspectos más positivos es la posibilidad de paliar el dolor, evitando el sufrimiento innecesario en los seres humanos. Siendo las realidades ya alcanzadas, las posibilidades científicas del futuro son todavía mayores.



A. Claudio Cuello:

«DE CAJAL A LA  
NEUROANATOMIA  
BIOQUIMICA»



La teoría neuronal de Cajal estableció las bases para el estudio anatómico del sistema nervioso. La neuroanatomía se ha desarrollado mucho posteriormente, incluso algunos conceptos han sido modificados, pero, a pesar de las más modernas técnicas, el modelo de Cajal es el punto de partida y el centro de toda la neuroanatomía. Por otra parte, las técnicas bioquímicas actuales, con otro enfoque muy distinto del problema, correlacionan perfectamente sus hallazgos con los que realizara Cajal.

Podemos considerar a Thudichum como el primer neuroquímico. En sus obras, sin embargo, no existen alusiones a los hallazgos de Cajal; así de inconexas se encontraban en principio ambas ramas. Posteriormente otros investigadores obtuvieron extractos de distintas zonas del cerebro y mediante bioensayos, pudieron poner de manifiesto la localización preferente de varios neurotransmisores, como la noradrenalina y la dopamina. Y más tarde se establecieron las vías de conducción de algunos de estos transmisores. Así, por ejemplo, se encontró una localización anatómica de las neuronas dopaminérgicas en la zona cerebral conocida con el nombre de «sustancia negra». Ya Cajal había realizado un estupendo análisis histológico de esta zona, y en sus dibujos podemos apreciar el esbozo de importantes y recientes descubrimientos.

Las técnicas que hemos empleado para el estudio de esta zona son de dos tipos: el uso de neurotransmisores marcados radiactivamente, que se pueden suministrar exógenamente y son absorbidos por las neuronas; y la microdissección, técnica mediante la cual se pueden obtener cortes de tejido de hasta 200  $\mu$ m, de forma

que el tejido permanezca metabólicamente activo. La conjunción de estas técnicas ha servido para poner de manifiesto que la dopamina se encuentra no sólo en las terminaciones axónicas de las neuronas de la sustancia negra, cosa que ya cabía esperar de antemano, sino también en los cuerpos celulares y en las dendritas de dichas neuronas. De forma que una parte mayoritaria de la dopamina que se encuentra en la sustancia negra está localizada en las dendritas. Se pudo estudiar «in vitro», en cortes de sustancia negra, la liberación de dopamina, su dependencia de iones como el potasio y el calcio, y la respuesta ante distintos fármacos, que resultó ser de efecto opuesto en la sustancia negra, y en el cuerpo estriado (zona cerebral a donde se dirigen algunas terminaciones de las neuronas dopaminérgicas). También se vieron diferentes los receptores de dopamina en una y otra zona. Mientras que en el cuerpo estriado dependen de un segundo mensajero (cAMP), no ocurre así en los receptores del cuerpo negro.

También hemos podido encontrar conexiones entre dendritas en una zona del bulbo olfatorio. Ya Cajal las había observado y queda constancia de ello en sus esquemas. Cuando estudiamos la distribución de neurotransmisores en esta zona, vimos que era distinta para las catecolaminas o la acetilcolina. En concreto para la zona donde anatómicamente se habían visto conexiones dendríticas entre neuronas mitrales y células grano se pudo detectar la síntesis y transmisión del ácido gamma-aminobutírico (GABA), un neurotransmisor con funciones inhibitorias; los receptores para el GABA encontrados en esta zona tienen ca-

racterísticas similares a las de los que se encuentran en otras partes del sistema nervioso.

Hoy en día hay una gran cantidad de sustancias que son candidatas a neurotransmisores. Muchas de ellas son sustancias peptídicas y, por tanto, de naturaleza muy distinta a la de los neurotransmisores clásicos. Una de ellas se conoce con el nombre de sustancia P; las razones de esta nomenclatura no están muy claras. Se conoce desde hace mucho tiempo, aunque quedó relegada en el olvido. Las técnicas que hemos empleado para el estudio de este neurotransmisor han sido la fabricación de anticuerpos monoclonales para su detección y la inmunofluorescencia. Con esta segunda técnica se han es-

tablecido sus vías en el sistema nervioso. Así, encontramos sustancia P en el sistema nervioso central, con una función de agente activo de la transmisión del dolor, en oposición a los péptidos opiáceos endógenos, que son inhibidores. Pero también se ha encontrado en la piel, en zonas adyacentes a las células sensoriales primarias, en donde ejercen efectos de vasodilatación y extravasación de plasma. Y, por último, también se ha visto una densa red de conducciones en el intestino, en el músculo liso de los vasos sanguíneos, donde actúa sobre neuronas autónomas del sistema nervioso simpático. La célula sensorial primaria que libera sustancia P, lo hace en tres sitios muy distantes y con misiones muy distintas.

*Galo Ramírez:*

## «LOS NEUROTRANSMISORES: NUEVOS HORIZONTES»



A diferencia de los doctores Hubel y Guillemin, cuyas carreras científicas han encontrado su cénit, el doctor Claudio Cuello pertenece a una generación posterior, a pesar de lo cual, son ya grandes los logros conseguidos por él. Sus principales virtudes podemos considerar que han sido salvar los obstáculos que se presentan ante toda ciencia nueva, como es el caso de la neurobiología. El primero de estos problemas consiste en la compartimentalización metodológica. Salvo mentes privilegiadas como la de Cajal, con una gran visión de conjunto, los distintos investigadores se han aproximado a la neurobiología por caminos y metodologías muy diferentes: anatomía, bioquímica, farmacología, etc. Y entre los científicos de estas ramas existía en el pasado una comunicación muy escasa.

El profesor Claudio Cuello ha perseguido una idea clara aprovechándose de muy diversas técnicas y aunando así muchos esfuerzos. Con

técnicas como la inmunohistoquímica y el uso de anticuerpos monoclonales ha podido visualizar moléculas, neurotransmisores ya conocidos, pero no en el tubo de ensayo, sino en su lugar fisiológico de actuación, comprendiendo así sus funciones. Así ha podido desentrañar las vías de transmisión de la sustancia P y las encefalinas, neurotransmisores implicados en la información del dolor.

El segundo problema con el que se ha encontrado la neurobiología y que ha sabido superar el doctor Claudio Cuello es el del establecimiento de dogmas que ha habido que modificar. Este es el caso de la dirección de la neurotransmisión, que se había establecido que era siempre desde el axón de una neurona al cuerpo celular o a la dendrita de la neurona siguiente; y, sin embargo, ha habido que cambiar este concepto tras el hallazgo de conexiones entre dendritas.

Leslie L. Iversen:

## «MENSAJEROS QUIMICOS DEL CEREBRO»



La transmisión del impulso nervioso entre neuronas tiene lugar a través de mensajeros químicos, los neurotransmisores. Entre ellos hay algunos que se conocen desde hace bastante tiempo, como es el caso de la acetil-colina o la dopamina; otros, de descubrimiento más reciente, se caracterizan por su estructura peptídica. El conocimiento de estos neurotransmisores y de sus vías de transmisión en el cerebro ha permitido la comprensión y el tratamiento de muchas enfermedades con origen cerebral.

Así, por ejemplo, se encontraron sistemas dopaminérgicos en los ganglios basales y en el núcleo caudado, estructuras cerebrales, éstas, implicadas en el movimiento. La desaparición de neuronas en estos sistemas trae consigo la enfermedad conocida con el nombre de Parkinson, que se caracteriza por tensiones musculares y dificultad para realizar algunos movimientos. Esta enfermedad se puede tratar con el fármaco L-dopa, el cual se transforma en dopamina en el cerebro de los pacientes.

La esquizofrenia también está relacionada con alteraciones de los sistemas dopaminérgicos, pero en este caso, localizadas en el córtex frontal y en el sistema límbico. Además las alteraciones son de signo contrario a las que tienen lugar en la enfermedad de Parkinson, ya que aquí lo que se da es un exceso de respuesta de los receptores de la dopamina. Se han podido diferenciar dos casos de esquizofrenia: una que afecta a personas más jóvenes, en las cuales se han encontrado más receptores para la dopamina (en análisis de cerebros postmortem) que los que existen en personas normales. Otros casos de esquizofrenia, en los cuales los pacientes mueren mayores de 60 años, cursan con alteraciones casi imperceptibles en lo que se refiere al

número de receptores dopaminérgicos que se encuentran en los cerebros postmortem.

Una enfermedad que originará gran cantidad de pacientes en el futuro es la demencia senil, debido al envejecimiento progresivo de la población en los países más desarrollados. Esta enfermedad está relacionada con alteraciones de sistemas de acetil-colina. En concreto, en un tipo de demencia senil conocida con el nombre de enfermedad de Alzheimer, lo que se encuentra dañado es la conexión del núcleo basal con la corteza cerebral. Se ha podido establecer la correlación que existe entre la gravedad de la enfermedad en un paciente y la cantidad de enzimas relacionadas con la transmisión de la acetil-colina que aparecen en su cerebro tras la muerte. Tal y como ocurría con la esquizofrenia, los pacientes se pueden separar en dos grupos, de forma que en los de edad más avanzada las alteraciones de esta zona son menores. La administración de acetil-colina a pacientes está muy restringida por los efectos secundarios, por lo que hay que diseñar fármacos que estimulen los receptores de la acetil-colina y no tengan sus efectos sobre otros sistemas del organismo.

Cabe referirse también a esos péptidos, de los cuales se están encontrando cada vez más en el cerebro y que tienen funciones de neurotransmisores. Algunos ya se conocían, se habían encontrado en zonas del organismo distintas del cerebro y cumpliendo incluso otras funciones: algunos son hormonas. En concreto, la sustancia P se encontró hace unos sesenta años en el estómago del caballo. Ahora se sabe que es un péptido de once aminoácidos que se puede encontrar también en la médula

la espinal. Es la sustancia que se encarga de transmitir la información de dolor profundo desde zonas periféricas al sistema nervioso central.

Mediante el uso de anticuerpos monoclonales, se ha podido localizar la sustancia P en zonas de la médula en las cuales existe una elevada densidad de receptores para las encefalinas, otros recientemente descubiertos neurotransmisores peptídicos cuya función consiste en regular la transmisión de sustancia P o, lo que es lo mismo, del dolor. Este mecanismo de actuación propuesto para las encefalinas y la sustancia P puede explicar la acción de la morfina y otros alcaloides opiáceos, que se utilizan empíricamente desde hace muchísimo tiempo para el tratamiento del dolor profundo. La estructura química de los opiáceos es muy dife-

rente de la de las encefalinas; sin embargo, son capaces de unirse a los receptores de éstas, y de imitar su función, esto es, inhibir la transmisión de sustancia P.

Cómo se controlan a su vez las neuronas encefalínicas es algo que se desconoce y algo a lo que hay dedicado un gran potencial de investigación. Como también es grande el esfuerzo que se está realizando para encontrar fármacos que realicen la función de las encefalinas y no tengan los efectos secundarios de la morfina, o antagonistas de la sustancia P, de los cuales aún no se tiene ninguno.

También se ha podido encontrar sustancia P en el cerebro. Y hay ciertos indicios de que pueda actuar como excitador de neuronas dopaminérgicas.

*David Vázquez:*

## «LOS FARMACOS Y EL SISTEMA NERVIOSO»



El doctor Leslie L. Iversen es una autoridad científica mundialmente reconocida en el campo de la Neuroquímica Farmacológica. Ha sido nombrado recientemente Director Ejecutivo del «Neuroscience Research Centre», un nuevo instituto de Investigación fundamental creado con un enorme potencial científico humano y que inició su funcionamiento este año en una pequeña localidad inglesa entre Londres y Cambridge.

El doctor Iversen es inglés, nacido en Exeter en 1937. Finalizó sus estudios de Licenciatura en la Universidad de Cambridge en 1961, realizando su Tesis Doctoral en la misma Universidad, estando asociado durante algún tiempo al grupo del profesor Arnold S. V. Burgen, una de las autoridades más relevantes en Farmacología. Completó su formación postdoctoral en el Departamento de Neurobiología de la Harvard Medical School. A su regreso a Inglaterra se incorporó al Departamento de Farmacología de la Universidad de Cambridge y antes de cum-

plir los treinta y cinco años ya fue nombrado Director de la Unidad de Neuroquímica Farmacológica de Cambridge del «Medical Research Council». En 1983 fue nombrado «Fellow of the Royal Society» y el 1 de marzo de 1983 inició sus actividades como primer Director del «Neuroscience Research Centre», anteriormente citado.

En el campo de sus investigaciones neuroquímicas el doctor Iversen se ha valido frecuentemente del uso de fármacos, puesto que domina perfectamente la metodología farmacológica en la que se introdujo ya al comienzo de su carrera investigadora hace ya más de veinte años. Por eso no es sorprendente que el doctor Iversen se haya interesado y haya realizado importantes trabajos sobre la acción en el sistema nervioso de las catecolaminas, la noradrenalina, el estudio de los sistemas colinérgico, GABA y catecolaminico y los receptores opiáceos y neurolépticos.