Educ Med. 2015;16(2):141-148

Educación Médica

www.elsevier.es/edumed

ARTÍCULO ESPECIAL

Lección Magistral Andrés Laguna: La exploración del cerebro y la neurobiología española. Aupados a hombros de gigantes

Carlos Belmonte

Catedrático de Fisiología Humana (emérito) e Investigador del Instituto de Neurociencias de la Universidad Miguel Hernández y del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, San Juan de Alicante, España

Recibido el 21 de julio de 2015; aceptado el 28 de agosto de 2015

Excmo. Sr. Rector; Ilmas. Autoridades; Sr. Presidente de la Fundación Lilly; Sr. Director de la Fundación Lilly; Sr. Secretario del Consejo de la Lección Andrés Laguna; queridos compañeros del Claustro Universitario; Sras. y Sres.; amigos:

Cuentan que Don Miguel de Unamuno, al recibir un premio de manos de Alfonso XIII, dijo a este: "Muchas gracias Señor, porque lo merezco". Ante la sonrisa del Rey preguntó: "¿Acaso cree su Majestad que no tengo razón?", a lo que el Rey respondió: "Por supuesto, Don Miguel, pero todos los que le precedieron dijeron al recibirlo que no lo merecían". "Es que ellos también tenían razón, Señor", concluyó Unamuno.

Mi convicción de pertenecer al pelotón de inmerecidos galardonados al que aludía Unamuno para pronunciar la Lección Andrés Laguna me da aún más motivos de agradecimiento para con el Jurado que decidió concederme tan honrosa distinción. Quiero expresar igualmente mi gratitud a la Fundación Lilly en la figura de su presidente, D. Javier Ellena por la sabia decisión de instituir una Lección inspirada en la figura de un médico que fue español y universal, como es el caso de Andrés Laguna, confirmando una vez más el continuado compromiso de la Fundación Lilly con el progreso y la excelencia de la mejor biomedicina española, al buscar conjugar la vocación internacional de esta con la fidelidad y el homenaje a su larga y honrosa historia. También a la Universidad de Alcalá de Henares, que ejemplifica como ninguna estas dos características. Y, de manera muy particular quiero dar las gracias a José Antonio Gutiérrez, viejo y querido amigo, compañero también de quijotescas empresas para la promoción de la investigación biomédica española, por su decididamente exagerada *laudatio*, esta vez dictada, me temo, más por el afecto que por la claridad de juicio que siempre le ha caracterizado.

Se cumplen justo ahora 50 años de mi primera clase universitaria, que impartí siendo todavía un bisoño estudiante, alumno interno de Fisiología de la Facultad de Medicina de Madrid. Mi mentor y maestro querido, el profesor Antonio Gallego, quiso que explicara a los todavía compañeros de carrera, en una imponente aula abarrotada por 800 estudiantes de 2.º Curso de Medicina, la fisiología de la glándula pineal, que yo había recopilado a lo largo de meses en una trabajosa revisión bibliográfica. Pueden ustedes imaginar los sentimientos encontrados de miedo, responsabilidad y orgullo que experimenté en tan memorable ocasión. Evocar aquí y ahora esos momentos, tan parecidos y a la par tan distintos, hace que la Lección de hoy tenga para mí el sabor agridulce de un epílogo a medio siglo de dedicación universitaria. En ese tiempo he aprendido que, al cabo de los años, la gran mayoría de nuestros alumnos recuerda de sus profesores, no tanto los conocimientos sino sobre todo el ejemplo, los gestos y las anécdotas de humanidad, rigor o humor y rememoran con cariño la seriedad y entusiasmo que algunos ponían en sus clases. Formamos parte indeleble de los recuerdos de una etapa crucial de sus vidas. Es esta una recompensa añadida a una profesión, cuyo mayor beneficio en el ámbito personal es ofrecernos un privilegiado y perenne contacto con la juventud. Esa juventud que, mientras los profesores envejecemos, se mantiene inalterable y nos sorprende una y otra vez a lo largo de los años por su

Correo electrónico: carlos.belmonte@umh.es

1575-1813/ © 2015 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

continua transformación de actitudes, lenguajes y valores. Conserva siempre, sin embargo, frescura e inagotable capacidad de entusiasmo y compromiso, haciéndonos sentir plenamente vivos y presentes en el mundo.

Por eso quiero terminar mis palabras de gratitud, dedicándolas a los estudiantes que me han acompañado a lo largo de mi vida académica. De manera muy especial a aquellos que lo han hecho más intensamente como doctorandos e investigadores jóvenes en el laboratorio, cuando iniciaron a mi lado su carrera investigadora. Ellos han sido, sin duda, la principal fuente de satisfacción y estímulo en mi vida profesional. A su lado no solo aprendí y aprendo cada día, sino que a través de sus preocupaciones y sueños, revivo entusiasmos e ilusiones que, sin su compañía, habría olvidado hace largo tiempo.

Es evidente que el tema elegido para una lección como esta debe orientarse hacia las preocupaciones científicas y personales de quien la pronuncia, y en mi caso estas han girado fundamentalmente alrededor de la Neurociencia. Les tranquilizo anunciando que no voy a aburrirles con una prolija descripción de mi modesta contribución personal al avance de la neurobiología. He preferido hacer un relato panorámico de cómo he visto personalmente el avance de la investigación del cerebro desde el siglo pasado, intercalando referencias a la contribución española a ese esfuerzo y a las circunstancias sociales en las que se ha producido. No pretendo, ni mucho menos, llevar a cabo un análisis histórico serio de la Neurociencia española en esos tiempos. Además de carecer de la profesionalidad requerida, la información que poseo es incompleta y subjetiva. A lo más que puedo aspirar es a transmitir un testimonio personal y algunas reflexiones sobre lo que esa mirada hacia atrás suscita. Adelanto que con ella pretendo, sobre todo, rendir un homenaje de respeto y reconocimiento a las gentes que, con motivaciones muy diversas y posturas ideológicas a veces antagónicas, contribuyeron en unos años oscuros de la historia reciente de nuestro país, a que la ciencia haya empezado a ser, por fin, una parte sustancial de la Cultura de nuestra patria.

La historia de la moderna investigación del sistema nervioso como disciplina científica diferenciada empezó en las postrimerías del siglo XIX. Y no deja de resultar llamativo que esa moderna Neurociencia haya nacido con todos los honores, precisamente en España hace ahora algo más de un siglo. Cuando Santiago Ramón y Cajal inició sus estudios histológicos sobre la microanatomía del cerebro, este era entendido, de manera muy generalizada por los histólogos europeos, como una excepción a la teoría celular de Virchow, considerándolo esencialmente formado por una compleja red de fibras soldadas entre sí, sin aparente solución de continuidad, orden ni concierto, que se prolongaba en los nervios periféricos. Entre ellas, pero sin relación clara con ese plexo nervioso, se encontraban pequeños corpúsculos (*kugeln*) que algunos autores centroeuropeos de la época empezaban a considerar neuronas, pero cuya relación con el sincitio nervioso era ambigua. En este contexto, la afortunada aplicación por Cajal del método de tinción argéntica de Golgi, no solo al estudio del sistema nervioso del mamífero adulto, sino también al de especies más sencillas, invertebrados, reptiles, peces y en estadios tempranos del desarrollo embrionario en el mamífero, permitió al científico español ofrecer una visión radicalmente novedosa de la estructura morfofuncional del cerebro que hoy día se resume en la llamada "la Doctrina Neuronal", en la que se establece que el cerebro está formado por elementos celulares independientes, conectados entre sí "por contigüidad y no por continuidad", cada uno de los cuales constituye una unidad morfológica y funcional, bautizada en 1891 poco después como 'neurona' por Waldeyer. Además, según Cajal, las arborizaciones periféricas de la neurona (que His llamó dendritas) actuarían como elementos receptores de las señales transmitidas por otras neuronas, llegando estas al cuerpo celular y abandonándolo luego a través de su prolongación principal y más larga, el cilindroeje (que Kölliker había llamado axón). Este transmite la información hasta sus terminaciones más distales. Tal especulación, formulada como "Teoría de la polarización dinámica de la neurona", proponía el camino natural por el que fluía la información desde los tejidos periféricos a los centros nerviosos, donde era procesada para acabar generando las conductas, de nuevo mediante señales que viajaban centrífugamente hasta las neuronas motoras, que coordinaban la actividad muscular esquelética, o las neuronas autonómicas, que regulaban las funciones vegetativas. Es necesario hacer un ejercicio de imaginación, para apreciar la magnitud del salto cualitativo que representaba pasar, en esos tiempos, de la concepción del cerebro como una caótica maraña de fibras nerviosas sin orden definido, a entenderlo como un órgano claramente estructurado en el que se empezaba a vislumbrar un 'mapa del territorio', con vías y caminos bien trazados. La ley de la polarización dinámica permitió además a Cajal especular, casi siempre con acierto, sobre el camino seguido por la información nerviosa y postular el diseño funcional de un gran número de circuitos, en los que se sustentaban tanto los reflejos espinales más simples como aquellos potencialmente asociados a funciones superiores.

La Neurociencia ha evolucionado vertiginosamente desde el momento en que el estudio de la mente humana escapa de la especulación filosófica y pasa a las ciencias experimentales. A esa tarea común han contribuido de modo asimétrico los neurocientíficos españoles. Para entender el porqué de esta anomalía, parece oportuno comenzar reviviendo el contexto cultural y sociopolítico en el que se desarrolló la labor de Cajal, internacionalmente reconocido fundador de la Neurociencia y al tiempo gran motor e inspirador de la neurobiología española de todas las épocas. La vida, el trabajo, las preocupaciones y sueños de Cajal y sus sucesores quedaron desgraciadamente marcados por las consecuencias de la reiterada confrontación entre dos concepciones de España, ocurrida a lo largo de su historia de los últimos tres siglos. Este conflicto ejerció una determinante influencia sobre las actitudes científicas de Cajal y decidió su resuelta implicación personal en el desarrollo educativo y científico de España, que él veía como el único modo de sacar a esta de su secular atraso e ignorancia. Cajal compartía el análisis crítico de los males de la patria surgido de la humillante derrota española en Cuba y que la generación del 98 asumió como inspiración ideológica y literaria. Pero, frente a la visión generalmente pesimista de los intelectuales del 98, Cajal, con la firmeza y fuerza de voluntad que definían su carácter, abrazó el regeneracionismo como línea de conducta personal y apoyó todas las iniciativas políticas y culturales dirigidas a transformar España en un país científicamente moderno. Esta postura era compartida plenamente con él por otros in-

vestigadores biomédicos contemporáneos, como Alejandro San Martín, Luis Simarro, Federico Olóriz o Juan Madinaveitia, lo que justifica que algunos historiadores de la época los agrupen como "la generación de 1880". Tal comunión de ideales también abrió a Cajal la posibilidad de contrastar conocimientos y ambiente con otros investigadores, aunque fuera de manera limitada y rudimentaria en comparación con lo que ocurría en los países europeos científicamente más pujantes, a los que Cajal admiraba sin reservas. Ese intercambio ayudó al trabajo de todos ellos, incluido el del propio Cajal, y me reafirma en la convicción de que el mérito de este, sin quitar nada a su inmenso valor, no fue únicamente fruto de su genialidad aislada ni lo ejecutó sin referentes ni apoyos a su alrededor, como a veces se ha dicho.

Los planteamientos regeneracionistas de ese puñado de científicos fueron articulados conceptualmente unos años después por un nutrido grupo de intelectuales identificado como la generación del 14, liderada por José Ortega y Gasset y a la que se incorporaron en el flanco científico, físicos y químicos como Blas Cabrera, Julio Palacios, Arturo Duperier, Miguel A. Catalán o Enrique Moles, ingenieros como Torres Quevedo, matemáticos como Julio Rey Pastor y en el terreno biomédico, además de Gregorio Marañón, quizá el más destacado de todos ellos en la faceta conceptual y teórica, los discípulos de Cajal, Francisco Tello, Nicolás Achúcarro, Gonzalo Rodríguez Lafora, Pío del Río Hortega, Fernando de Castro y Rafael Lorente de Nó, además de farmacólogos como Teófilo Hernando, parasitólogos higienistas como Gustavo Pittaluga, o los fisiólogos Augusto Pi Suñer y Juan Negrín.

La generación del 14 proponía fomentar el desarrollo científico y técnico como palanca de transformación de la sociedad española y emprendió una serie de iniciativas para la difusión y promoción de la Ciencia en España. Como resultado del éxito de ese proyecto entre las élites sociales, culturales y políticas, se creó en 1907 desde el Ministerio de Instrucción Pública, la Junta de Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas (JAE), que presidió Cajal a lo largo de 27 años, ya que la obtención del Premio Nobel le había entronizado como indiscutido modelo de científico excelente y comprometido que preconizaba la JAE. La creación de esta supuso un cambio cualitativo en la política de modernización de la ciencia española. Dedicó una parte muy importante de sus recursos a pensionar jóvenes españoles en el extranjero, logrando de ese modo incorporar a la renaciente investigación en el país, a toda una nueva generación de científicos que hablaban otras lenguas y se habían educado con los más destacados líderes científicos extranjeros de sus respectivas ramas científicas. Además, la JAE fundó y financió en Madrid algunos laboratorios que se erigieron rápidamente en centros de excelencia para la investigación experimental y creó la Residencia de Estudiantes, lugar de encuentro y semillero de talentos de la elite intelectual española en las humanidades y en las ciencias experimentales.

Gracias a estas iniciativas, comenzó a florecer el talento en los campos más diversos de las Artes y las Ciencias. En estas, el desarrollo de la Neurociencia fue particularmente notorio, lo que no sorprende si se tiene en cuenta el reconocimiento casi mítico que rodeaba a la figura de Cajal. Este continuó sin desaliento su abrumadora contribución al conocimiento morfofuncional del sistema nervioso a todos los niveles. Mientras, su discípulo Francisco Tello realizaba aportaciones fundamentales al desarrollo y regeneración de este. Del Río Hortega, sustituto del malogrado Nicolás Achúcarro en la dirección del Laboratorio de Histología Normal y Patológica, describía los tipos de célula de glía y caracterizaba los oligodendrocitos y la microglía como nuevos elementos celulares en el sistema nervioso central. Fernando de Castro, uno de los más jóvenes discípulos de Cajal, se dedicaba al estudio de los ganglios sensoriales y simpáticos y descubría el *glomus caroticus*. Siguiendo la muy cajaliana costumbre de buscar un papel funcional a las nuevas estructuras nerviosas que descubrían, propuso para el *glomus* la función de detectar el grado de oxigenación de la sangre arterial periférica, lo que valió a Heymans el Premio Nobel pocos años después. El brillantísimo Rafael Lorente de Nó, todavía más proclive a estas especulaciones funcionales, analizaba por su lado la estructura de la corteza auditiva con una visión igualmente innovadora y profetizaba el sentido funcional de su organización columnar. El resultado fue que la revista científica creada por Cajal, llamada inicialmente *Revista Trimestral Micrográfica* y más tarde *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas* se convirtió en esos años en un punto de referencia mundial para la pujante histología del sistema nervioso.

Alemania mantenía una sólida presencia científica en el análisis de la morfología y función del sistema nervioso, pero en aquellos momentos, era Inglaterra el eje central de los avances más significativos en el terreno funcional. Los neurofisiólogos habían llegado desde tiempo atrás a la conclusión de que en el arco reflejo, la información que llegaba por los nervios sensoriales a la médula espinal se trasladaba de algún modo a los nervios motores que inervaban los músculos. Observaron que, en ese paso, se producían cambios, tales como el retraso en la velocidad de transmisión, una 'resistencia' a esta evidenciada por la necesidad de sumar impulsos eléctricos repetidos para evocar respuestas, persistencia en el tiempo de la actividad evocada por un solo estímulo supraumbral y la unidireccionalidad de la transmisión. El influyente profesor de Oxford, Charles Sherrington, descubridor de conceptos tan importantes como la propiocepción, la inervación recíproca o la vía final común, enfocó su trabajo a estudiar la función del cerebro como integrador de las funciones de los seres vivos. Sus observaciones, recogidas en una serie de lecciones recopiladas en el libro *The Integrative Action of the Nervous System* iniciaron la moderna neurofisiología. Uno de sus primeros discípulos, Edgar Adrian, con el que compartió el Premio Nobel en 1932, registró por vez primera los impulsos eléctricos en fibras nerviosas sensoriales periféricas, sentando el principio de que el lenguaje de comunicación del sistema nervioso lo constituyen unas brevísimas señales eléctricas, los potenciales de acción, que invaden las neuronas, y se propagan a gran velocidad por sus prolongaciones periféricas, codificando digitalmente en su frecuencia de disparo la información captada del exterior por su terminales sensoriales o recibida desde otras neuronas. Al lado de Sherrington se formaron algunos grandes neurofisiólogos de la primera mitad del siglo XX, como el inglés Edward G. T. Liddell, el australiano John Eccles o el sueco Ragnar Granit (los dos últimos premios Nobel) que desentrañaron a nivel celular los mecanismos que operaban los circuitos espinales analizados por Sherrington y también brillantes neurólogos experimentales como el neozelandés Derek Denny-Brown o el canadiense

Wilder Penfield, cuyas observaciones en pacientes ampliaron significativamente el conocimiento funcional del cerebro humano. Sherrington conocía y admiraba el trabajo de Cajal, al que invitó a pronunciar la prestigiosa *Croonian Lecture* en marzo de 1894. Seguramente influido por las ideas del científico español señalaba ya en 1897, en un capítulo escrito para el *Manual de Fisiología* de su maestro, Michael Foster, que "las ramitas de las arborescencias no se continúan, sino que solamente hacen contacto con la substancia de la dendrita o el cuerpo celular sobre los que inciden. Tal conexión especial de una célula nerviosa con otra podría ser llamada una sinapsis", con lo que puso nombre griego a las 'articulaciones' entre neuronas postuladas por Cajal. Es curioso señalar que el nombre de sinapsis, empleado pronto por los fisiólogos, tardó años en hacer fortuna entre los morfólogos y no llegó nunca a ser empleado por Cajal. Ya en esos tiempos, Thomas Elliott y Henry Dale, en Inglaterra, y Otto Loewi en Austria empezaban a sentar las bases de la neurotransmisión química en las sinapsis del sistema nervioso autónomo.

Observada en su conjunto, la investigación funcional del sistema nervioso en el periodo del siglo XX anterior a la segunda guerra mundial era todavía una actividad obligadamente fragmentada e inconexa, pues solo podían analizarse aspectos parciales de la actividad sensorial o motora y siempre con metodologías limitadas como la lesión, el registro o el estímulo eléctrico no selectivo. Una hojeada a los libros de texto de Fisiología más prestigiosos de la época pone en evidencia el todavía elevado grado de ignorancia sobre los mecanismos generales que rigen el funcionamiento del sistema nervioso.

La reconocida participación de España en ese esfuerzo científico, ejemplificada por Cajal y su escuela, se quebró con la Guerra Civil. Todos conocemos el cataclismo que esta representó para el despertar de la ciencia que había surgido en España en años previos y no voy a insistir en ello aquí. Tuvimos una repetición, más amarga si cabe, de la trágica alternancia de breves periodos de razonable desarrollo científico, con otros mucho más prolongados de letargo, retraso y aislamiento, que perseguía a los españoles desde el siglo XVI y que la puesta en marcha del afán regeneracionista a finales del siglo XIX parecía haber enterrado. Baste decir que el huracán de esa guerra se llevó por delante a una gran parte de los nombres científicos que les he mencionado antes, forzados en unos casos al exilio, la cárcel, la depuración o el ostracismo y en otros simplemente al abandono de sus tareas investigadoras, obligados por la necesidad de sobrevivir cada día, en un país estragado por la destrucción material, la imposición ideológica de los vencedores y la irreconciliable herida abierta entre los españoles de esa generación.

En Europa, la II Guerra Mundial y el exterminio judío, comunidad a la que pertenecían muchos de los más brillantes científicos de la época, también causó un parón considerable en la actividad investigadora, particularmente en temas como la Neurociencia, que no estaban directamente implicados en el esfuerzo tecnológico que acompaña a las guerras y las convierte, paradójicamente, en un siniestro mecanismo de progreso. Estados Unidos, sin embargo, no vio su actividad científica seriamente afectada por el conflicto bélico, e Inglaterra recuperó pronto la que tenía antes de la contienda. Además, la huida durante y al fin de la II Guerra Mundial de muchos investigadores de países de la Europa continental a estas dos naciones, bien por su origen judío o por escapar de sus países, devastados u ocupados, reforzó la investigación científica, sobre todo en los Estados Unidos con muy valiosos equipos humanos.

El resultado de esta conjunción de factores fue un importante resurgimiento, al inicio de la segunda mitad del siglo XX, de la investigación biomédica en los países anglosajones y nórdicos y de manera más gradual, pero sólida, en los de la Europa occidental beneficiarios del Plan Marshall. Es precisamente en este periodo cuando la neurobiología empieza también a crecer aceleradamente y pasa a convertirse en una disciplina independiente dentro de la biomedicina.

En triste contraste, España, de la que se había exilado la inmensa mayoría de los neurocientíficos españoles agrupados ideológicamente alrededor de Cajal, quedó, durante las primeras dos décadas que siguieron a la Guerra Civil, con una ciencia moribunda, sometida a un férreo control ideológico interior y aislada del exterior por el bloqueo general al régimen de Franco.

A mediados de los años sesenta del siglo pasado, el tiempo en el que esta narración empieza a teñirse de vivencias más personales, España comenzó a abrirse tímidamente a la modernización con la formación de gobiernos tecnocráticos, que emprendieron una recuperación económica del país a través de los Planes de Desarrollo, para los que el progreso tecnológico y científico era un imprescindible elemento. La durmiente ciencia española, y dentro de ella, la Neurociencia, empezó un difícil proceso de reconstrucción y homologación internacional.

A partir de los pocos científicos formados en la preguerra que permanecieron en el país y de los jóvenes que se habían formado con ellos en esos tiempos, comenzaron a surgir pequeños núcleos científicos, dispersos caprichosamente por la geografía española, más de acuerdo con la aventura personal de cada uno de esos pioneros que con cualquier proyecto planificador por parte de los poderes públicos.

En Madrid, todavía el reducto principal de los despojos del Instituto Cajal, Francisco Tello y Fernando de Castro, los principales discípulos del Maestro que permanecían en el país, habían sido depurados. Francisco Tello fue desprovisto del cargo de director del Instituto Cajal, expulsado de la Real Academia Nacional de Medicina y privado de su plaza de catedrático de universidad, en la que fue repuesto solo un par de meses antes de su jubilación a fin de que pudiera cobrar una pensión. Fernando de Castro, que había sido igualmente retirado de su Cátedra, fue repuesto en esta en 1950. A partir de ese momento, reanudó penosamente una actividad investigadora en la Cátedra y el Instituto Cajal, que compaginó con el trabajo de ayudante de cirugía para poder ganarse la vida.

Pese a las mezquindades y revanchas oficiales, en España había perdurado entre intelectuales y profesionales un cierto espíritu cajaliano respecto a la investigación científica, que prevaleció por encima de las barreras ideológicas que separaban en vencedores y vencidos a los supervivientes de la guerra y estimuló a través de ellos un gradual resurgir de la Neurociencia en centros del Consejo Superior de Investigaciones científicas (CSIC), cátedras universitarias y hospitales. En el devaluado Instituto Cajal de Madrid, Fernando de Castro, pese al palpable desencanto con que vivió sus últimos años de actividad científica, dirigió las tesis de Constantino Sotelo y Facundo Valverde. El primero abando-

nó pronto España con el resignado asentimiento de su maestro y acabó convirtiéndose en París, gracias a su trabajo pionero en la microscopia electrónica de las sinapsis y sus estudios morfofuncionales sobre el cerebelo y el desarrollo del sistema nervioso, en el neurohistólogo español con mayor prestigio internacional de la era moderna. Facundo Valverde, incorporado al Instituto Cajal como científico del CSIC, llevó a cabo excelentes estudios experimentales sobre la histología de la corteza cerebral tras la deprivación sensorial, utilizando desde el método de Golgi hasta la microscopía electrónica. Perteneciente a la primera generación de neurocientíficos españoles que se pudo formar en el extranjero, obtuvo un amplio reconocimiento internacional a su trabajo y ha sido el mentor de una larga lista de neuromorfólogos españoles de primer nivel, entre los que cito como ejemplos, por su mayor veteranía, a Alfonso Fairén y a Javier de Felipe.

En el Centro de Investigaciones Biológicas, al que estaba adscrito el Instituto Cajal, Antonio Fernández de Molina, un electrofisiólogo sólidamente educado como investigador en Suiza e Inglaterra, interesado en la fisiología de la médula espinal y de la amígdala, fue fundador y director del Departamento de Biofísica y puso en marcha el primer laboratorio moderno de neurofisiología experimental del país. Al margen de su contribución científica, personal, el papel más decisivo de Fernández de Molina en la Neurociencia y la ciencia española en general fue promover, como representante para biomedicina de la Comisión de Intercambio Cultural, Educativo y Científico entre España y los Estados Unidos de América establecido en 1958, becas para la marcha a ese país de jóvenes españoles, a fin de realizar un periodo de formación posdoctoral. Esta iniciativa, junto a la de las becas de la Fundación March, fue decisiva para la capacitación científica de esa primera generación de científicos ajenos a la guerra civil a la que pertenezco. También en Madrid, esta vez en la Universidad Complutense, destaca la figura de Antonio Gallego, alumno interno de fisiología en el Departamento de Negrín y luego becado posdoctoral con Lorente de Nó en Nueva York. Hombre brillante y carismático, capaz de atraer y motivar a los jóvenes científicos, y con extraordinarias capacidades de organización y generación de recursos de trabajo, Gallego inició una amplia escuela de neurofisiología a la que me enorgullezco de pertenecer como su primer discípulo y en cuyo grupo inicial se contaban Margarita Barón, Juan Jordá, Fernando Cerveró o Roberto Gallego, por citar solo a algunos de los más veteranos. Centrados principalmente en aspectos muy variados de la neurofisiología sensorial, su posterior dispersión por diferentes universidades españolas dio lugar al surgimiento de nuevos grupos de investigación neurofisiológica a lo largo y ancho del país. En la misma Universidad de Madrid, la neurofarmacología fue retomada por los sucesores de Teófilo Hernando. Pedro Sánchez fue el primero de los neurofarmacólogos españoles en formarse en el extranjero e inició una escuela numerosa, de la que Antonio García ha sido el primer representante y sucesor.

En el resto de España, la fundación de la nueva neurofisiología correspondió fundamentalmente a discípulos y estudiantes de Negrín. En Santiago de Compostela, Ramón Domínguez, que se había formado en su laboratorio bajo los auspicios de la JAE, promovió el nacimiento de la electrofisiología cerebral, aplicando la estrategia por él vivida, de enviar a sus discípulos Germán Sierra, Jesús Otero y Carlos Acuña al extranjero. Regresados estos de Estados Unidos con una excelente formación, constituyeron la primera generación de neurofisiólogos del sistema nervioso central en España, multiplicada después dentro y fuera de Galicia.

Otro alumno del laboratorio de Negrín, José Sopeña, que había ganado la Cátedra de Fisiología en Sevilla, emprendió la dura tarea de retomar allí la investigación en Neurociencia. Envió al primero de sus discípulos, Diego Mir, a Estados Unidos para formarse en Yale con José Manuel Rodríguez Delgado, también surgido del laboratorio de Negrín y emigrado tras la Guerra Civil, con quien aprendió las pioneras técnicas de implantación de electrodos intracerebrales. A su regreso, Mir formó una amplia y brillante escuela de neurofisiología celular e integrativa, de la que José López Barneo y José María Delgado García han sido los primeros representantes.

En Granada, el catedrático de Anatomía José Escolar se esforzó en desarrollar una anatomía funcional del sistema nervioso fundamentada en la embriología y con ese fin promovió entre sus estudiantes una formación neurocientífica multidisciplinar. Su principal discípulo, Fernando Reinoso, tras un posdoctorado en Alemania, pasó a ser muy pronto catedrático de Anatomía de Salamanca y después de la Universidad Autónoma de Madrid y desarrolló en España esa visión moderna y funcional de la Neuroanatomía, siendo el fundador y líder de una amplia escuela de Neuroanatomía con tal orientación, en la que destacan nombres como los de Carlos Avendaño o Carmen Cavada.

En otras partes de España, el inicio de la Neurociencia en sus distintas facetas fue produciéndose algo más tardíamente, en paralelo al desarrollo general de la investigación biomédica. En Santander, Jesús Flórez formó un grupo sólido de Neurofarmacología; Jordi Marsall y Enrique Esquerda, ligados a la Biología Celular, empezaron a desarrollar la Neuroquímica en Cataluña. En Madrid, el estudio del sistema nervioso desde aproximaciones más moleculares y genéticas se inició también en el renovado Instituto Cajal de la mano de García Segura, Joaquín del Río o Alberto Ferrús, mientras que su Neurofisiología fue refundada por Wahington Buño y Juan Lerma, procedentes de un grupo, fundado en el Hospital Ramón y Cajal por José Rodríguez Delgado tras su vuelta a España y dirigido por Elio García Austt. Nuevos científicos surgidos del espectacular desarrollo de la Bioquímica y la Biología Molecular en España gracias a científicos de primer nivel, como Alberto Sols, Rodríguez-Villanueva, Santos Ruiz, Federico Mayor, Manuel Losada, Eladio Viñuelas, Margarita Sala, Antonio García Bellido, Gertrudis de la Fuente, Gabriela Morreale, Francisco Escobar y un largo etcétera, empezaban a enfocar el trabajo de algunos de sus discípulos hacia el sistema nervioso, lo que ha dado lugar a la nueva Neurobiología molecular y genética de la España actual.

Estoy seguro de que en esta relación de lugares y nombres, que he escrito recurriendo solo a mi frágil y selectiva memoria, han quedado fuera muchos que merecerían de sobra figurar en ella además de excluir injustamente a científicos de otras disciplinas que también hicieron importantes aportaciones, más ocasionales al estudio del sistema nervioso. Válgame de excusa el hecho de que al elegir unos pocos nombres, solo he pretendido ejemplificar cómo la Neurociencia reapareció en España, como ha ocurrido con tantas otras cosas en nuestro país, gracias a la iniciativa personal

de un puñado de personas entusiastas, que antepusieron casi siempre su deseo de mejorar España a las ideologías enfrentadas en el pasado. He vivido esa época en primera persona y puedo dar fe de la abnegación y generosidad de la mayoría de esos maestros, que no exigieron afiliación ni ideología. También de las dificultades de toda índole que se nos planteaban a los entonces jóvenes aspirantes a científico: pobreza de medios materiales e instalaciones, autoaprendizaje como casi único modo de resolver problemas, falta de orientación sólida y de posibilidades de discutir nuestro trabajo con colegas mejor formados, carencia de bibliografía, poco brillantes perspectivas económicas e incertidumbre de futuro; soledad, en suma, para intentar desarrollar una actividad, que era vista al menos como pintoresca por una gran parte de la sociedad española del momento. Pero también recuerdo con claridad la escasa preocupación, el entusiasmo y la determinación sin lamentos con que enfrentábamos estos obstáculos y el sentimiento de solidaridad y compañerismo hacia los jóvenes colegas que seguían nuestro mismo camino.

Muy pronto, quienes habíamos comenzado la atrevida aventura científica de marchar al extranjero y regresar a España, empujados sobre todo por un sentimiento de responsabilidad con respecto a la Ciencia de nuestro país, nos encontramos dirigiendo a otros jóvenes, con la misma ilusión por avanzar que teníamos nosotros hacía apenas unos años. La Neurociencia crecía pujantemente en el mundo y los científicos españoles empezamos a sentirnos parte de ese esfuerzo, multiplicando nuestra presencia en foros extranjeros y creando nuevos institutos, sociedades científicas e iniciativas de colaboración.

Lo que ha venido después del advenimiento de la democracia y el desarrollo de políticas científicas resueltamente dirigidas a mejorar la investigación española es ya parte de los tiempos actuales que no voy a relatar. Su desarrollo es ahora la responsabilidad de unas nuevas generaciones, que tendrán que evitar dilapidar un legado, ciertamente modesto pero muy penosamente concebido.

Y, ¿adónde nos está llevando ahora ese vertiginoso progreso de la moderna Neurociencia?

El estudio reduccionista del cerebro se ha centrado en la definición de su estructura microscópica y molecular, el análisis funcional de la sinapsis y de la interacción entre neuronas, el funcionamiento de sus circuitos y la determinación de los mecanismos genéticos y moleculares que gobiernan el desarrollo y la plasticidad cerebrales. En paralelo y de modo complementario, las aproximaciones holistas se han enfocado a analizar la actividad eléctrica y conductual integrada del cerebro. Con ambas vamos llegando a una razonable explicación mecanicista, coherente y detallada, de cómo el cerebro detecta e interpreta la información exterior, genera los diferentes aspectos de la cognición y elabora conductas complejas. En suma, nos acercamos a poder entender la mente.

En todas las ciencias experimentales, incluyendo la Neurociencia, los grandes avances han sido casi siempre fruto del desarrollo y aplicación inteligente de nuevas técnicas. El éxito de Cajal se apoyó en el uso del método de Golgi para teñir neuronas aisladas. El registro intra- o extracelular de neuronas y de parches de su membrana ha definido hasta el nivel submolecular, cómo se generan y propagan los impulsos nerviosos. Estos constituyen el lenguaje digital de comunicación de las neuronas en los circuitos cerebrales, que se está descifrando en la actualidad gracias a las nuevas tecnologías de análisis computacional.

La aplicación a la Neurociencia de las potentes técnicas analíticas de la biología y la genética moleculares, de la microscopia electrónica y de fluorescencia o de la optogenética, han llevado a establecer que las neuronas no son solo diversas en su morfología y conexiones, sino que poseen una gran especificidad genética, molecular y funcional, lo que confiere características propias a cada subtipo neuronal, destacando la síntesis y liberación de neurotransmisores químicos diferentes, que activan o inhiben de manera selectiva a otras neuronas.

La sinapsis, esa minúscula, pero sofisticada estructura de conexión entre neuronas, sabemos ahora que está constituida por centenares de proteínas específicas, lo que le confiere una gran diversidad estructural y funcional y una notable plasticidad para formarse y desaparecer o modificar su sensibilidad y robustez. La aparición de nuevas sinapsis y la eliminación de otras, así como la estabilización y el aumento de eficacia de las existentes por activación repetida, da lugar a una continua reorganización y consolidación de los circuitos neuronales, lo que sustenta el aprendizaje y el recuerdo. Por el contrario, la progresiva pérdida de contactos sinápticos con la edad está detrás del deterioro de la memoria y de las actividades cognitivas, sensoriales y motoras que acompaña al envejecimiento normal o a las patologías neurodegenerativas como el Alzheimer. Otras enfermedades, como la depresión o el Parkinson, son causadas por depleción de neurotransmisores sinápticos, mientras que las drogas de abuso dañan de modo irreversible las sinapsis en los circuitos de recompensa, al provocar su excitación artificial excesiva. La plasticidad sináptica ha emergido, pues, como un elemento central para la adaptación del cerebro al cambiante mundo a su alrededor. Su modulación farmacológica es hoy una herramienta fundamental para el tratamiento de los trastornos neurológicos.

El estudio de las bases moleculares y genéticas del desarrollo temprano y la maduración del cerebro está siendo también esencial para entender su función y patologías. La experiencia sensorial en etapas tempranas de la vida remodela las redes neurales, genéticamente establecidas antes del nacimiento. Durante los llamados “periodos críticos” u “óptimos” de plasticidad, las sinapsis de un circuito sensorial dado pueden ser modificadas por la información exterior, mientras que, pasado dicho periodo, el circuito se consolida y se reduce su capacidad de cambio.

Hemos aprendido que la expresión de los diferentes genes está influida por mecanismos epigenéticos, que integran las señales ambientales con las genómicas para controlar el desarrollo de un fenotipo particular. Así ocurre también en el cerebro, modulando su formación y plasticidad. La variabilidad de esas posibilidades genéticas ha conducido, a lo largo del desarrollo filogénico, a pronunciadas diferencias intra- e interespecies entre cerebros y generado las peculiares capacidades del cerebro humano. Por ejemplo, la mutación hace dos o tres millones de años en el hombre de dos genes concretos fue posiblemente la responsable de la mayor densidad, tamaño y plasticidad de las espinas sinápticas en neuronas motoras del cerebro humano frente a las del mono, un cambio crítico para generar funciones cerebrales más sofisticadas en nuestra especie.

El viejo debate sobre el papel de la herencia y el ambiente en la configuración final del cerebro se reorienta ahora a la obtención de datos precisos sobre cómo, dónde y cuándo los cambios ambientales y la información externa modifican por vía genética y/o epigenética la expresión de los genes que controlan funciones cerebrales específicas. Por ejemplo, en los mamíferos, incluyendo al hombre, la exposición temprana de las crías recién nacidas a experiencias adversas (separación de la madre, estrés, falta de cuidados afectivos), modifica de manera permanente su expresión génica por mecanismos epigenómicos y como resultado de ello, los patrones de su conducta adulta. Lo mismo se ha observado también en niños de orfelinatos rumanos que no recibieron atención afectiva alguna y cuyas capacidades cognitivas han quedado permanentemente dañadas. Todo ello confirma la existencia también en los seres humanos, de "periodos críticos" para la maduración intelectual y emocional y evidencia que en estos, la percepción sensorial y emocional temprana es esencial para el desarrollo normal de las conexiones del cerebro durante los dos primeros años de vida.

La caracterización morfológica, biofísica y molecular de los diferentes elementos que configuran el sistema nervioso y de su desarrollo y mecanismos de interacción es un paso necesario, pero no suficiente para explicar la generación, a través de la actuación orquestada de las neuronas, del inacabable programa de conductas que el cerebro ejecuta en los animales superiores.

A finales del siglo XIX, la única información objetiva respecto a la relación estructura-función en el cerebro humano era la proveniente de pacientes con lesiones cerebrales, que evidenciaban de modo dramático en qué medida las características personales y afectivas dependen de la integridad física del cerebro. El advenimiento de la Neurociencia integrativa ha aportado nuevos datos experimentales sobre el funcionamiento interactivo de grupos neuronales en animales y en el hombre. Su confluencia con la información conductual aportada por la Psicología Cognitiva nos acerca al objetivo común de definir con un enfoque mecanicista, cómo opera el cerebro de modo integrado.

Desde la perspectiva holista, los datos experimentales existentes sugieren que la función del cerebro se ha dirigido evolutivamente hacia una emulación de la realidad, buscando la especificación interna, en forma de actividad neuronal, de los aspectos más destacados del mundo exterior, prioritarios para la supervivencia. En el momento del nacimiento ya están establecidos muchos de esos esquemas organizativos neuronales, y su activación da lugar a imágenes coherentes. Así, un niño pequeño se asusta frente a una araña o un rugido sin haber estado nunca expuesto antes a esos estímulos. De acuerdo con esa concepción general del cerebro, este no es, en el momento del nacimiento, una "máquina de aprender" en blanco, sino que dispone de imágenes intrínsecas determinadas genéticamente a través de circuitos preestablecidos. Rodolfo Llinás ha llegado a proponer que el sistema nervioso central es, en esencia, un sistema cerrado, que genera imágenes intrínsecas (pensamientos o predicciones). La información sensorial y motora modularía de modo específico esos estados internos. La cognición sería así un estado funcional apriorístico del cerebro, que no necesita ser aprendido, sino que ha resultado de la evolución filogenética e incluye capacidades como las de ver colores, oír sonidos o adquirir el lenguaje. Solo el contenido de la cognición referido a los aspectos propios del entorno concreto del individuo requeriría un aprendizaje adaptado a su mundo particular.

No obstante, para confirmar estas especulaciones será necesario individualizar los componentes de la actividad unificada del cerebro y modelar las capacidades computacionales de las redes neuronales interactivas que lo forman. En 1943, McCullogh y Pitts diseñaron matemáticamente la primera neurona artificial y postularon que el pensamiento podía ser reducido a los conceptos básicos de la lógica binaria. Tras setenta años de espera, cabe decir que esta predicción era, en el mejor de los casos, muy optimista. Los intentos de desarrollar modelos neurales están muy lejos todavía de reproducir el procesamiento en paralelo de la información que realizan las redes del cerebro real, o la capacidad de estas de modificar, por iniciativa intrínseca, el procesamiento y uso multipotencial de la información. Hasta ahora solo se ha conseguido medir la actividad individual en redes multineuronales sencillas y elaborar con ella modelos muy simples, capaces solo de replicar a nivel rudimentario la conducta *in vivo*.

El neocórtex cerebral está construido, en esencia, por un microcircuito básico (la columna cortical), repetido en paralelo con pequeñas diferencias regionales, que constituye hipotéticamente una unidad computacional independiente en la que podría definirse la arquitectura, conexiones y actividad individual de cada neurona para inferir la capacidad computacional de una columna y finalmente la de los macrocircuitos formados por la interconexión de tales unidades, para definir así las capacidades computacionales conjuntas del cerebro.

En esa línea, el Human Brain Project de la Unión Europea busca construir simulaciones que permitan la reproducción *in silico* de procesos como la cognición y las conductas complejas, propios del cerebro humano, y desarrollar computadores neuromórficos que imiten el modo de manejar la información que emplea el cerebro. No es descabellado predecir que, en unos años, el estudio de los mecanismos cerebrales de computación pase de los biólogos a los físicos, matemáticos e informáticos, que deberán liderar el intento de modelar los aspectos cognitivos del cerebro y clarificar si nuestro pensamiento tiene además componentes no computables, como ahora discuten los investigadores en inteligencia artificial.

Por el momento, los nuevos métodos de registro y estimulación externa del cerebro humano, como la imagen cerebral funcional, la magneto y la electroencefalografía y la estimulación cerebral eléctrica y magnética, permiten ya medir y eventualmente estimular en seres humanos alerta, la actividad neuronal de áreas y estructuras cerebrales concretas, asociadas a experiencias sensoriales, emocionales o intelectuales complejas, y correlacionarlas con la activación de determinados grupos neuronales. Igualmente es posible registrar durante la neurocirugía, la actividad de neuronas individuales en pacientes despiertos asociada a experiencias subjetivas.

¿Qué consecuencias puede tener ese acúmulo de nuevo conocimiento científico sobre el sistema nervioso y la mente humana?

En primer lugar a tratar de prevenir y curar las patologías del cerebro. Las enfermedades nerviosas y en particular las conductuales y neurodegenerativas son devastadoras a nivel personal y familiar, persisten de por vida y sus tratamientos

son aún limitados y poco específicos. Representan en términos socioeconómicos el 50% de la carga por enfermedad en la Unión Europea. Cuando se entienda el origen de cada enfermedad en términos genéticos y moleculares y sus mecanismos fisiopatológicos, será posible prevenirlas y tratarlas de modo mucho más efectivo.

El diseño de nuevos fármacos que modulen la neurotransmisión en circuitos neurales concretos, en especial los de recompensa, permitirá la terapia de las enfermedades llamadas 'mentales' que afectan a uno de cada 5 habitantes del mundo y entre las que destaca la depresión, padecida por el 11% de los europeos. El consumo de drogas de abuso y de alcohol, un grave problema socioeconómico, podrá también combatirse científicamente cuando hayamos definido sus condicionantes genéticos, los mecanismos moleculares y celulares de la dependencia y los cambios morfofuncionales que las drogas inducen en los circuitos cerebrales.

Los avances de la neuroingeniería, que han perfeccionado la interacción cerebro-máquina, abren la opción de disponer de prótesis visuales artificiales para los ciegos, de nuevos sistemas interactivos de comunicación en pacientes con daño cerebral o de prótesis inteligentes controladas por la actividad cerebral, para la recuperación motora.

Pero el impacto social e individual de la Neurociencia y sus nuevas tecnologías no se reduce al terreno estrictamente médico y se extiende a otros muchos campos sociales. Por ejemplo, para desarrollar nuevos sistemas educativos. El aprendizaje es, en esencia, un proceso de remodelación de los circuitos cerebrales. Los métodos educativos deben dirigirse a potenciar los mecanismos neuronales implicados en el aprendizaje, ajustándose a datos científicos objetivos, como la capacidad cerebral de almacenar información o el modo óptimo de estimular las interconexiones neuronales, a fin de alcanzar el máximo rendimiento mental en cada individuo.

Los sistemas de Justicia piden a las ciencias del cerebro respuestas objetivas a preguntas con las que se enfrentan cada día: ¿Es una persona concreta responsable de su conducta? ¿Cuál era su "estado mental" objetivo en el momento de cometer un delito y disponía de capacidad real para actuar de otro modo? ¿Qué efectos tiene la adicción a las drogas, la adolescencia o la senectud sobre la capacidad de controlar la propia conducta? ¿Miente una persona? ¿En qué medida está dañado un cerebro? El uso de la imagen cerebral proporciona ya información complementaria, útil para ayudar a decidir en esos temas. El concepto de que el hombre dispone de una total libertad de decisión es más voluntarista que real y sus límites han quedado patentes con datos científicos que revelan, por ejemplo, una objetiva inmadurez en el desarrollo cortical de los circuitos de control de conductas impulsivas en los adolescentes, o comportamientos descontrolados por alteración concreta de ciertas áreas corticales específicas, lo que está dando lugar a cambios en el sentido final de algunas decisiones judiciales.

En el ámbito laboral, se demanda el uso de técnicas de imagen cerebral para desenmascarar simulaciones o para la selección de empleados, con la intención de descubrir una personalidad determinada a partir de un perfil funcional cerebral inconsciente. Exploraciones similares se emplean también en Economía para analizar los mecanismos cerebrales de adopción de decisiones o evaluar preferencias hacia productos o situaciones, a través de la eventual activación de los circuitos emocionales y de recompensa del cerebro.

Recordemos por fin, que la industria del recreo sigue de cerca los progresos de 'la computación antropomórfica' y la mejora continua de la interacciones cerebro-máquina y de la robótica, con la intención de hacer comercialmente viable una "realidad virtual plurisensorial", que permitiría activar todos los sistemas de percepción sensorial de manera artificial, creando una representación mental falsa de la realidad, casi indistinguible de la verdadera.

A nadie se le escapan las serias implicaciones éticas y los riesgos de un uso abusivo del creciente conocimiento funcional del cerebro y de las tecnologías que pueden explotarlo. ¿Hasta dónde aceptaremos llegar en la definición planificada de las características genéticas del cerebro de un hijo futuro, o en mejorar determinadas características funcionales del cerebro adulto (su memoria, coordinación motora o tolerancia al dolor)? ¿Cuáles son los límites éticos a la lectura no consentida de la actividad cerebral asociada a pensamientos, deseos o sentimientos íntimos, o a la introducción directa, en los circuitos cerebrales, de señales externas a través de estimulación, que el sujeto interpretará como propias e incorporará a sus procesos mentales y a su memoria?

Estas y muchas otras son cuestiones candentes sobre las que la sociedad se verá pronto forzada a definirse, trazando límites éticos y legales al uso de la información científica sobre la mente humana. También obligará a reconsiderar muchas convenciones e ideas preconcebidas sobre motivaciones y valores en la vida personal y social de los humanos.

Si los avances de la Neurociencia parecen potencialmente temibles, también invitan al optimismo. Nos muestran que la rígida concepción determinista de un cerebro fatalmente condicionado por su herencia y por azarosas mutaciones genéticas es afortunadamente simplista, a la vista de la riqueza de los mecanismos epigenéticos, que permiten ampliar la plasticidad y las posibilidades de modificación social y cultural de la conducta humana.

La investigación del cerebro lo dibuja como una frágil estructura, que requiere mimo para alcanzar su óptimo nivel de desarrollo y puede ser fácilmente dañada, en especial durante las etapas más tempranas de la vida con el maltrato, el estrés o la malnutrición, pero también, aunque de modo más sutil, con la eliminación de la experiencia cognitiva y afectiva que proporcionan la educación y la cultura. La ciencia ratifica, con datos objetivos, la intuición de que ofrecer al ser humano, desde la cuna, una rica educación intelectual y afectiva, es la mejor manera de garantizar su futuro personal.

He tratado, en la última parte de esta densa Lección, de transmitirles la expectación y el entusiasmo de la comunidad neurocientífica ante el descubrimiento diario de nuevas y sorprendentes características del sistema nervioso y también de predecir algunas consecuencias sociales que este conocimiento puede acarrear. Igualmente, he intentado enfatizar la modesta contribución de los investigadores españoles a este esfuerzo, que ha tenido además el mérito adicional de haberse forjado en condiciones muy difíciles.

El cineasta David Trueba resumía recientemente en una entrevista periodística sus objetivos al rodar la película "Vivir es fácil con los ojos cerrados" y decía que con ella había pretendido rendir homenaje "al esfuerzo de una generación que en la época de la posguerra solo pensaba en dejar un país mejor que el que encontró. Esos son los verdaderos héroes de la historia". No he podido encontrar una frase mejor para resumir mi objetivo al pronunciar hoy esta Lección Andrés Laguna.