



PALABRAS PRONUNCIADAS POR LA EXCMA. SRA. DÑA.

M.^a TERESA MIRAS PORTUGAL

EN SU INVESTIDURA COMO DOCTOR HONORIS CAUSA

UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS

Móstoles, 28 de enero de 2013



Neurotransmisión: nuevos retos y paradigmas

Excmo. y Magnífico Sr. Rector,
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades
Distinguidos Profesores y Estudiantes
Señoras y Señores.

Quiero agradecer el gran honor que supone para mí el nombramiento de Doctor Honoris Causa, por la Universidad Rey Juan Carlos, la más joven entre las Universidades públicas de Madrid, pero con un bien ganado prestigio y proyección debido al ímpetu y el vigor que le da su propia juventud y por el alto nivel de sus docentes/investigadores. Agradecer la gran generosidad y amabilidad de su Rector y el Claustro de Profesores por haber apoyado la propuesta de la Facultad de Ciencias de la salud y su Decano, el Profesor don Ángel Gil, con quien comparto la pasión por la investigación en ciencias de la vida y la salud.

Este nombramiento y el gran honor que conlleva es compartido con mi grupo de investigación pues el viaje de cualquier científico en su experiencia vital implica conocer y colaborar con investigadores de muy diversas áreas y enriquecerse con el conocimiento y el modo de razonar que los demás nos aportan.

El lema latino de esta Universidad *Non nova, sed nove*, («No cosas nuevas, sino de una manera nueva») es y ha sido una de las

constantes en mi trayectoria científica y me atrevería a decir que en la propia génesis de la ciencia. En cualquier área del conocimiento, para avanzar, es siempre esencial una nueva mirada sin ataduras y desligada de los viejos paradigmas, solo así seremos capaces de analizar con nuevas técnicas y razonamientos alternativos los dogmas científicos supuestamente inamovibles. Con esa mirada y junto con mi grupo de investigación hemos conseguido desarrollar un área nueva en el campo de la neurotransmisión, que fue considerada durante mucho tiempo, y quizás todavía, heterodoxa, y no es otra que la neurotransmisión purinérgica.

El escenario en el que trabajamos los neurocientíficos es el sistema nervioso y podemos hacernos una idea de su inmensidad considerando que nuestro cerebro contiene unos cien mil millones de neuronas (100.000.000.000), aproximadamente, el mismo número que estrellas en la vía láctea, nuestra galaxia hogar.

La referencia a nuestro gran científico Ramón y Cajal, es siempre obligada en este campo, ya que gracias a su trabajo experimental e intuición postuló en el entorno de 1890 las dos grandes teorías que dinamizaron y estructuraron el trabajo para comprender el funcionamiento del sistema nervioso durante estos últimos 120 años.

La primera fue la teoría neuronal según la cual las células nerviosas son entidades individuales, que ocupan posiciones discretas en la citoarquitectura del tejido nervioso. La conexión entre neuronas necesita de estructuras específicas que reciben el nombre de sinapsis, denominación acuñada por el fisiólogo Inglés Charles Sherrington años más tarde. En un alarde de audacia, Cajal postuló que estas conexiones requerían sustancias químicas para atravesar las discontinuidades de las células neurales, sustancias a las que hoy en día denominados neurotransmisores. Fueron necesarios más de 30 años para que el gran científico alemán Otto Loewi descubriera el primer neurotransmisor, la acetilcolina. Actualmente una treintena de neurotransmisores sencillos, en combinación con muy diversos péptidos actúan conectando las neuronas en la sinapsis química. Otros muchos aún no han sido descubiertos.

La segunda teoría la plantea Cajal en 1890 cuando descubre el cono de crecimiento axónico y postula la necesidad de sustancias quimiotróficas, para dirigir las prolongaciones neurales hacia destinos

concretos, efecto conocido como neurotropismo. El primer factor quimiotrófico sería descubierto 60 años más tarde, en 1954 y denominado factor de crecimiento nervioso, NGF. Permítanme un pequeño homenaje a su descubridora, Rita Levi-Montalcini, la gran neurocientífica italiana, quien falleció hace escasamente un mes. Tuve el inmenso privilegio de conocerla personalmente durante su corta estancia en el centro de Neuroquímica de Estrasburgo en 1974. Al escuchar sus conferencias y seminarios se hacía patente que combinaba la ciencia de máximo nivel, con la belleza exquisita de las imágenes y un inmenso caudal de cultura clásica. Actualmente conocemos un gran número de factores de crecimiento todos, ellos necesarios para orientar al axón y conseguir el perfecto cableado del sistema nervioso. Muchos de ellos y sus mecanismos, tanto en la etapa embrionaria de desarrollo cerebral, como de mantenimiento y reparación en la etapa adulta son todavía desconocidos y constituyen el área más fértil y apasionante de las neurociencias.

En esos dos grandes escenarios postulados por Cajal se ha desarrollado mi carrera investigadora durante cuarenta años. Los primeros años investigué en el área de las catecolaminas, que estaban de moda en aquel momento y seguía la cómoda rutina de la marea. Después, cambié de forma de pensar, y comprendí que si la ciencia es la pasión por el descubrimiento, el científico debería de ser capaz de intuir lo que no se ve, ser capaz de adivinar que elemento falta en el inmenso rompecabezas de la vida y finalmente arriesgar en sus planteamientos. Tal vez sea un elemento modesto, corriente incluso, o que ha sido sustraído al análisis porque no discutimos los principios que aceptamos como inamovibles.

Tenía pues que arriesgar, y por ese motivo en estos últimos 30 años en vez de seguir las corrientes en boga, me dirigí a un campo inexplorado, el de la señalización purinérgica. Estos compuestos, entre los que se encuentran los nucleótidos, están entre los más abundantes de la naturaleza y forman parte de nuestros genes, dan estructura a nuestros procesos energéticos y formaban parte de la sopa prebiótica. Pensé que sí eran tan antiguos y tenían tantos efectos dentro de cada una de nuestras células quizás podían rendir inmensos beneficios comunicándolas por fuera, como mensajeros, como neurotransmisores. Hoy día sabemos que son los mensajeros extracelulares más antiguos en la filogenia de los seres vivos.

Todas las sustancias que actúan como neurotransmisores, siguen un ciclo ampliamente aceptado que comprende el almacenamiento, liberación, receptores, señalización y la posterior destrucción y captación de sus fragmentos, como un eterno ciclo al que nos tienen acostumbrados los seres vivos. El principal nucleótido el ATP, adenosin trifosfato, esencial en todos los procesos vitales, resultó estar almacenado conjuntamente con los demás neurotransmisores clásicos. A este almacenamiento y liberación conjunta se asoció el de actuar al unísono en las células receptoras, y Geoffrey Burnstock, el gran pionero de la neurotransmisión purinérgica, acuñó un nuevo término que constituye un nuevo paradigma, el de la co-transmisión. De hecho en todos los estudios realizados con los neurotransmisores clásicos es necesario plantearse un escenario bastante más complejo del previsto. Incluso podríamos decir que la complicación se ha multiplicado.

Estábamos dentro de un nuevo paradigma, la transmisión mediada por nucleótidos, y nosotros lo hicimos más rico y complejo. En efecto, en 1988 descubrimos que en las vesículas neurosecretoras, junto con las catecolaminas se encontraban una gran diversidad de nucleótidos, además del ATP, entre ellos los diadenosina polifosfatos, ApnA. Habían pasado exactamente 100 años desde el planteamiento de la teoría neuronal y la necesidad de comunicación sináptica entre las neuronas u otras células efectoras, pero ahora el escenario sináptico empezaba a ser de un barroquismo exultante. Encontramos que la misma situación se producía en otras vesículas y modelos como el órgano eléctrico del Pez Torpedo que se asemeja a la conexión sináptica de la unión neuromuscular, donde el ATP y los dinucleótidos acompañan a la acetilcolina, el primer neurotransmisor descubierto. Por añadidura la situación era generalizable a todo tipo de vesículas neurosecretoras.

Poco a poco nos habíamos metido de lleno en las entrañas de la neurotransmisión purinérgica mediada por nucleótidos y trabajamos intensamente tratando de comprender los eventos de biología molecular y celular que respondían a su ciclo funcional como neurotransmisores.

Para ilustrar la juventud de nuestros descubrimientos, señalar que pocos meses antes de la Ley de creación de esta Universidad en el año 1996, demostramos, en las terminales del sistema nervioso cen-

tral, la existencia a nivel presináptico de receptores ionotrópicos para diversos compuestos nucleotídicos y dinucleotídicos, siendo el Ap5A, descubierto por nuestro grupo, el más poderoso agonista del receptor conocido actualmente como P2X1 y clonado en 1994. Estos años fueron de recogida de frutos, pues se sumaron a la identificación de nuevos receptores la caracterización de transportadores de nucleótidos a orgánulos secretores con mecanismos complejos pero eficientes que se denominan cinéticas mnemónicas, es decir con memoria, solamente mencionadas con anterioridad en algún enzima raro y despistado. La síntesis en nuestro laboratorio de los primeros inhibidores específicos para algunos receptores de la familia P2X, derivados de los propios dinucleótidos, marcó un hito pues además de su alta especificidad presentaban una altísima afinidad y eficacia tanto utilizando modelos complejos, como el vaso deferente o mediante expresión de receptores recombinantes.

Realmente el entorno del año 1996, fue la época en que nuestro grupo elaboró las coordenadas de la ciencia básica en neurotransmisión mediada por nucleótidos que fueron indispensables para acercarse con garantías y rigor a los problemas fisiopatológicos de gran relevancia en patologías nerviosas, en las que pudieran estar implicados.

Sin duda la demostración de la existencia de receptores ionotrópicos de nucleótidos a nivel presináptico implicaba cambiar conceptos inamovibles, ya que se pensaba en aquel momento que las terminales nerviosas solamente eran moduladas por receptores metabotrópicos, con cascadas de señalización bien definidas. Para abordar estos problemas de ciencia básica se requerían técnicas altamente sofisticadas en las cuales el análisis funcional de terminales individuales por microfluorimetría y video-imagen era seguido por su caracterización mediante inmunocitoquímica. Estos estudios absorbieron nuestra actividad investigadora durante años en el entorno del cambio de siglo y de milenio, y aun prosiguen. Gracias a estos estudios sistemáticos previos, pudimos descubrir la presencia de receptores de la familia P2X en la gran mayoría de terminales nerviosas, independientemente de cuáles fueran los neurotransmisores clásicos con los que están co-almacenados. Al mismo tiempo permitían analizar las interacciones cruzadas que redundarían en un mayor refinamiento y complejidad de las sinapsis, entre ellas las GABAérgicas, colinérgicas, aminérgicas y

glutamatérgicas, que están involucradas en la mayoría de las disfunciones cerebrales. Este cambio de paradigma, abriendo el espacio presináptico a los canales operados por ligando, resultó esencial para comprender el funcionamiento sináptico en las etapas de desarrollo o en situaciones comprometidas de la supervivencia neuronal debidas a envejecimiento, lesión ó enfermedades neurodegenerativas. Aspectos de máxima importancia en fisiopatología del sistema nervioso que nunca se habrían podido abordar sin conocer en profundidad los aspectos básicos.

Teníamos ante nosotros tal abanico de posibilidades y hacia dónde dirigirnos que nos sentíamos turbados y confusos, pues teníamos que hacer uso de la libertad de elección. Uno de nuestros clásicos Don Francisco de Quevedo presto a la decisión las palabras más hermosas:

*«...Y si al entendimiento igual victoria
Concede inteligible lo criado,
Y a nuestra libre voluntad es dado
Numerosa elección y transitoria:...»*

No había duda alguna, seríamos capaces de comprender los fenómenos, seríamos libres para elegir, pero una vez realizada libremente la elección seríamos prisioneros de la misma.

Pensamos que antes de comprender lo que pasa en las sinapsis comprometidas en enfermedades neurales o degenerativas, parecía más lógico, actuar con el visto bueno de Don Santiago Ramón y Cajal, por ello nos decantamos por intentar comprender lo que pasa en las etapas tempranas del desarrollo, tomando como modelo las neuronas de cerebro fetal. Estos experimentos eran como entrar en la tercera fase y podíamos experimentar con células vivas en torno al cono de crecimiento axonal, postulado por Cajal en 1890, esta vez 118 años más tarde, en 2008.

Un nuevo miembro de la familia P2X, el P2X7, resultaría ser de especial importancia. Estábamos frente a un nuevo paradigma: El ATP liberado por el rudimentario e incipiente cono de crecimiento de la neurona embrionaria, bloqueaba el crecimiento del axón actuando sobre el receptor P2X7, el cual al abrirse inundaba de calcio las pro-

pias terminales. Este ión, mediante cascadas internas de señalización, impedía la plasticidad del citoesqueleto neural y por lo tanto las nuevas prolongaciones con forma ameboidea que permitían el avance hacia destinos óptimos para formar las estructuras maduras. Era pues el ATP un anti-factor de crecimiento. Era un estabilizador de estructuras que dejaban de ser dinámicas para aferrarse al destino en el cual la principal molécula energética dentro de la célula, el ATP, actuaba fuera de ella como agonista de receptores P2X7, indicando que si había ATP era un buen lugar finalizar la búsqueda. Este descubrimiento resultó no ser tan simple y poco a poco fuimos descubriendo la legión de compañeros que organizaban la sinfonía presináptica para *crecer ó no crecer*, pues esa era la cuestión. Resultando de enorme trascendencia y repercusión ya que abría la puerta a la utilización de los antagonistas, o bloqueantes de todo tipo para obtener el efecto contrario, ser capaces de inducir el crecimiento del axón y ramificaciones. Estábamos hablando de los mecanismos básicos para regenerar y reorientar las terminales nerviosas y todo cuadraba con precisión milimétrica.

Ahora que conocíamos lo que ocurre en el cono de crecimiento antes de formar parte de las sinapsis del cerebro maduro, teníamos la pregunta y la curiosidad de saber que ocurre en las terminales nerviosas del cerebro lesionado o enfermo. Muchos son los tipos de las posibles lesiones en nuestro sistema nervioso, pero hay una modélica que conduce a epilepsia y es la lesión del lóbulo temporal del cerebro, y que podemos mimetizar en animales. De estos modelos aprendimos que a las neuronas no les gusta rendirse y cuando se ven comprometidas recurren a mecanismos similares a los de sus etapas de formación más temprana. El hipocampo del lóbulo temporal lesionado, comenzaba a producir nuevas neuronas, a partir de células madre precursoras. No en vano esta zona es el lugar neurogénico más importante en el cerebro humano, la responsable de nuestra memoria a largo plazo, y estas nuevas neuronas tenían abundantes receptor P2X7 que guiaban a los axones y los ramificaba en las zonas precisas. Incluso a veces fabrican de más y esa sobreactuación que nos salvó de la muerte, nos produce, si es excesiva, secuelas epilépticas.

En las enfermedades neurodegenerativas las nuevas evidencias de nuestro grupo apuntan a un papel de gran relevancia de la neurotransmisión purinérgica. En el caso de la enfermedad de Huntington, hereditaria, monogénica y dominante. La destrucción de

las terminales sinápticas que van de la corteza motora a los núcleos del estriado coinciden con un incremento notorio del receptor P2X7, como si una vez lesionadas hicieran todos los esfuerzos para volver a estadios tempranos y así volver a empezar. No ocurre lo mismo en la enfermedad de Alzheimer en la cual se produce un juego complejo entre receptores P2X7 y otros metabotrópicos P2Y que influyen de modo opuesto en el procesamiento de la proteína precursora de amiloide, APP, los P2X7 incrementando y los P2Y disminuyendo la producción del péptido β amiloide. Por primera vez en ratones modificados genéticamente que reproducen la enfermedad de Alzheimer, hemos conseguido «in vivo» reducir las placas de amiloide con antagonistas del receptor P2X7, al que hemos propuesto como diana preferente en el tratamiento de enfermedades neurales y neurodegenerativas en las que el funcionamiento sináptico se vea comprometido.

El área de la neurotransmisión purinérgica participa del dinamismo que impregna el campo de ciencias de la vida y la salud y del que nosotros participamos disfrutando con avidez de cada cosa nueva. Sin duda son muchos los aspectos que ignoramos y quizás la euforia del descubrimiento deba de ser matizada. Muchos otros investigadores de ciencias de la vida han pasado por las mismas sensaciones, pero hay que ser precavidos y como docentes esta inquietud ha quedado reflejada en la frase atribuida a de un Decano de la Facultad de Medicina de Harvard, al parecer de los inicios del siglo XX: «*Half of everything we teach you is wrong... unfortunately, we don't know which half.*» (La mitad de lo que os hemos enseñado es falso, pero por desgracia no sabemos de qué mitad se trata). Al parecer la frase tiene una larga historia, incluidos hombres de negocios y científicos y ha sido atribuida a otros muchos pensadores y hombres de ciencia.

Ciertamente no faltaran sorpresas a todo aquel que se dedique a la ciencia y los que combinamos docencia e investigación lo sabemos, lo mismo que defendemos la investigación asociada a la docencia, no puede existir una sin la otra si la universidad pretende tener tal nombre, si pretende formar individuos que se cuestionen los paradigmas en que fueron educados, si pretende formar mentes deductivas y capaces de resolver problemas o por el contrario pretende mantener estructuras repetitivas que solamente nos llevan al atraso entre las naciones.

En el largo camino recorrido me han tocado desiertos donde no se veía el fin y hermosas montañas que al escalarlas me han dado una visión del horizonte, el camino en ciencia es siempre necesario hacerlo acompañado, siendo la tenacidad indispensable y la inteligencia el guía. Ahora que estamos sumergidos en tiempos difíciles, es necesario pensar que la ciencia es un organismo vivo, que no se puede arrancar de raíz, se puede podar con mimo sin lesionar el tronco poderoso. La ciencia crece en nuestras neuronas y es fruto de nuestras sinapsis, que envejecen y que solamente pueden ser sustituidas por las de otros cerebros jóvenes, intactos, fértiles, inteligentes, creativos y libres. Si no hay renovación no habrá ciencia, ni riqueza, ni justicia, ni mundo cultural y creativo, esa es la ley eterna de la vida.

Los científicos que nos hemos hecho tan mayores que incluso recibimos honores, como este maravilloso Doctorado Honoris Causa, tenemos muchas cosas que agradecer: En primer lugar el enorme privilegio, en mi caso, de pertenecer a los docentes que dan clase a alumnos vocacionales de ciencias de la vida. Después, el haber estudiado una licenciatura que me apasionaba, con profesores que en condiciones difíciles mantenían la pasión por el conocimiento. Felizmente nací y crecí en una familia que valoraba sobremanera la preparación intelectual y el estudio. Culminé mi suerte al contar con la complicidad de mi esposo y mis hijos para un trabajo tan absorbente. Quizás pueda añadir que la ciencia me enseñó el valor de la humildad y la suma de todas las cosas, pues he aprendido de todos y cada uno de mis colaboradores, lo que me ha permitido realizar esa inmersión en lo infinitamente pequeño de nuestras neuronas y arrebatarnos algunos de sus misterios.

Respecto a la financiación de la ciencia espero que no dure mucho la desdicha y solo me queda añadir, como curiosidad, que en toda la historia de los billetes del Banco de España, don Santiago Ramón y Cajal solo aparece en uno de 50 pesetas, todo un dineral pues fue emitido en el año 1935. Esperemos que en nuevos billetes de la época Euro la imagen de don Santiago aparezca de nuevo y que sea un indicio del valor que en nuestro país se da a la investigación.

Muchas gracias por su atención.