

**REAL ACADEMIA DE CIENCIAS
EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES DE ESPAÑA**

**LA SINAPSIS EN
EL LABERINTO DE LA MENTE**

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN
COMO ACADÉMICO DE NÚMERO POR EL

EXCMO. SR. D. JUAN LERMA GÓMEZ

Y CONTESTACIÓN DEL

EXCMO. SR. D. CARLOS BELMONTE MARTÍNEZ

EL DÍA 26 DE MARZO DE 2025



MADRID

Domicilio de la Academia: Valverde, 22

www.rac.es

**REAL ACADEMIA DE CIENCIAS
EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES DE ESPAÑA**

**LA SINAPSIS EN
EL LABERINTO DE LA MENTE**

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN
COMO ACADÉMICO DE NÚMERO POR EL

EXCMO. SR. D. JUAN LERMA GÓMEZ

Y CONTESTACIÓN DEL

EXCMO. SR. D. CARLOS BELMONTE MARTÍNEZ

EL DÍA 26 DE MARZO DE 2025



MADRID
Domicilio de la Academia
Valverde, 22

A Angela.
“Solía pensar que el amor no es real,
Una ilusión que siempre se acaba,
Y ahora sin ti no soy nada”

ISSN: 0214-9540

ISBN: 978-84-87125-92-8

Depósito legal: M-5559-2025

ÍNDICE

Agradecimientos	7
1. La tarea de entender el cerebro humano	11
2. Cajal y la sinapsis	12
3. Estructura molecular de la sinapsis.....	16
4. La sinapsis glutamatérgica	20
5. Los receptores ionotrópicos de glutamato	20
5.1 Los receptores de NMDA	21
5.2 Los receptores de Kainato	28
5.3 Receptores de Kainato presinápticos	33
5.4 Señalización no-canónica del receptor de Kainato	34
5.5 Receptores de kainato y patología cerebral	38
5.5.1 <i>Grik4</i> , autismo, esquizofrenia	39
5.5.2 El caso del Síndrome de Down.....	42
Epílogo	45
Referencias	51
Composición de grupo de investigación.....	64
Contestación del Excmo. Sr. D. Carlos Belmonte Martínez	65

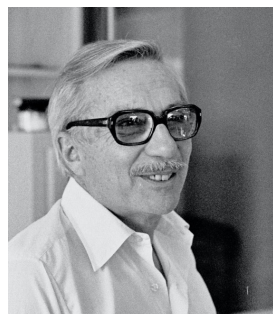
Excelentísima Sra. Presidenta de la Academia,
Excelentísimos señoras y señores académicos,
Queridos colegas, familiares y amigos,
Señoras y señores.

Quiero expresar, en primer lugar, mi más profundo agradecimiento a las personas que han hecho posible que hoy yo esté aquí. Al Profesor Miguel Delibes, Presidente de la Sección de Ciencias Naturales, al Profesor Carlos Belmonte y al Profesor Esteban Domingo, que presentaron mi candidatura, y a cada uno de los miembros de esta Academia que la apoyaron, les debo una inmensa gratitud.

Para mí, ingresar en la Academia es enormemente importante y satisfactorio, tanto más tras recordar y asumir de donde se viene. Mis padres fueron una de tantas parejas que hubieron de dejar su casa, sus costumbres, sus amigos y emigrar a la gran ciudad, fría e incierta. Como muchos, fueron buscando una vida que proveyera de las oportunidades a sus hijos que ellos no tuvieron, para que pudieran desarrollar sus aptitudes. Eso sí, se fueron con una instrucción bien asumida, que el futuro para ellos y sus hijos sólo se ganaría con el compromiso diario y un esfuerzo sostenido. Quiero ver hoy recompensado ese afán con este reconocimiento y es a ellos a los que quiero dedicárselo. Estoy seguro de que, de estar entre nosotros, hoy se sentirían ciertamente orgullosos y verían recompensados muchos de sus esfuerzos y carencias.

Debo una buena parte de lo que soy al Profesor Belmonte, al que también agradezco profundamente haber aceptado impartir el discurso de contestación. Carlos Belmonte es un ejemplo paradigmático de visión de futuro, de entusiasmo y de generosidad, y reconozco y agradezco su extraordinaria capacidad de persuasión y de generación de entusiasmo. Hace ya más de 20 años, logró convencernos a mi pareja, la Profesora Angela Nieto, y a mí para unirnos al proyecto del Instituto de Neurociencias en Alicante. Hemos trabajado juntos para convertir un instituto joven en un centro de prestigio internacional y creo que lo hemos conseguido. Muchas gracias, Carlos, por haber hecho posible esta realidad y por enriquecerme con tu amistad.

Desde aquel momento en el que un estudiante de biología decidió que quería desentrañar las bases de las enfermedades mentales, convencido de que éstas tenían un sustrato físico, por tanto analizable, hasta hoy ha sido un camino recorrido de la mano de grandes y generosas personas. Quiero reconocer aquí a aquellos que moldearon mi personalidad científica. El Dr. Elio García-Austt, destacado neurofisiólogo uruguayo, pionero en el estudio de los ritmos cerebrales, se trasladó de Uruguay a España donde fundó el Servicio de Neurología Experimental en el Hospital Ramón y Cajal. Fue algo más que mi director de tesis, y me acogió en su laboratorio siendo un estudiante de tercer curso con la consigna *“si tú quieres aprender a investigar, yo te puedo enseñar, pero ten en cuenta que la investigación es 20% de inspiración y 80% de transpiración”*, parafraseando la famosa frase atribuida a Thomas Alva Edison. El Profesor José Manuel Rodríguez-Delgado, fundador y director del Dpto. de Investigación del Hospital Ramón y Cajal, que me dio un laboratorio (inicialmente vacío), ciertas responsabilidades y libertad para investigar. El Dr. Rodríguez-Delgado fue un pionero en la investigación sobre el control cerebral mediante interfaces cerebro-ordenador, que ya intentaba desarrollar en los 70. Y a mis compañeros de entonces, incluidos los de facultad, algunos ya miembros de esta Academia, que ayudaron a moldear mi cerebro como persona. Ahora sabemos que esto es así y que las interacciones sociales en la juventud son fundamentales e influyen la maduración y estructuración de tu cerebro, determinando, para bien o para mal, tu personalidad y capacidades personales a futuro.



Dr. Elio García-Austt
(1919-2005)



Dr. J. M. Rodríguez-Delgado
(1915-2011)

Efectivamente, durante la escritura de este discurso he rememorado muchos de los momentos en mi carrera y tal vez con la sensatez que otorgan los años, me he dado cuenta de que la carrera de cada uno depende en gran medida de lo que sus mentores han hecho por él. Quizá una excesiva vehemencia, y la inexorablemente bisoña defensa de tus ideas, te lleva a pasar por alto el esfuerzo de los que te están formando. Y es de justicia reconocer que uno es en gran medida lo que efectivamente han hecho de

él. Por eso también quiero reconocer el papel que la universidad pública ha jugado en mi carrera e incidir en mi agradecimiento a los profesores y a quienes han sido mis mentores. Con el tiempo te das cuenta cómo ellos, con gran paciencia y dedicación, moldearon tu forma de pensar, cultivaron tu curiosidad y te enseñaron el valor de la ética y la perseverancia. Algunos los he mencionado ya. Quiero añadir al Profesor Mike Bennett y la Profesora Suzanne Zukin, ambos del Albert Einstein College of Medicine, con los que tuve el honor de trabajar y compartir y disfrutar una larga amistad. Igualmente mencionar al Profesor Washington Buño; juntos nos incorporamos al Instituto Cajal desde el Hospital Ramón y Cajal para comenzar una nueva andadura. Y quiero agradecer igualmente a la institución que me ha cobijado durante 40 años, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, por permitirme desarrollar mis ideas junto a las personas que, a lo largo de los años, han ido componiendo mi grupo de investigación con las que siempre estaré en deuda. Un grupo nunca demasiado grande, pero sí muy motivado, formado por personas provenientes de diversos países, que confiaron en mí como su mentor y cuyos nombres se indican al final de esta memoria.

Recibo la medalla número 39, que anteriormente ocuparon ilustres académicos, el último de ellos, el Excmo. Sr. D. Jesús Antonio Vera Torres, Catedrático de Estratigrafía de la Universidad de Granada. Se me ocurre que la estratigrafía y la neurociencia tienen en común el que ambas disciplinas estudian capas y estructuras para comprender sistemas complejos a lo largo del tiempo. La estratigrafía estudia capas de roca sedimentaria para descifrar la historia de la Tierra; la neurociencia examina capas de tejido cerebral y redes neuronales para comprender las funciones cognitivas y el desarrollo neuronal. En estratigrafía, cada capa ofrece un registro de los acontecimientos geológicos; en neurociencia, los circuitos neuronales y las capas cerebrales permiten vislumbrar diversos aspectos de la conducta.

Acabo mencionando la importancia de la familia y, volviendo al principio, reitero el enorme débito que tengo con mis padres por no regatear nunca su esfuerzo personal y demostrar gran generosidad y amor por sus hijos; con mis hermanos que, siendo yo el pequeño, me cuidaron y entendieron tanto como la situación permitía; con mis sobrinos, con mis amigos y cómo no, por encima de todo con mi pareja, la Profesora Angela Nieto, Académica de esta Academia, que ha sido fuente de inspiración y apoyo constante.

1. LA TAREA DE ENTENDER EL CEREBRO HUMANO

En la investigación «pura», el científico utiliza su imaginación prácticamente del mismo modo que el artista. Habla de un experimento bello más que de uno conveniente. Al igual que el artista, se preocupa de explorar por explorar. Si los resultados de los estudios resultan útiles en el contexto de algún objetivo específico de supervivencia, tanto mejor, pero esto es secundario^A.

DESMOND MORRIS, *The Naked Ape*, 1967

Una de las tareas a la que el ser humano ha dedicado gran esfuerzo es a explicar y entender su mente. Aunque existen todavía algunos que lo ponen en duda, la mente es el producto del cerebro, ese kilo y medio de materia que, en palabras del presidente Barack Obama, tenemos entre las orejas. Gracias al advenimiento de la neurociencia, los avances en los últimos 50-70 años han sido tan numerosos y profundos que la dualidad conceptual mente-cerebro ha desaparecido. Efectivamente, las últimas décadas han sido revolucionarias para la neurociencia y el conocimiento de nuestro sistema nervioso. Años de extraordinario crecimiento y oportunidades gracias a la expansión de las tecnologías, el aumento de la inversión global en ciencia y, sobre todo, la constatación de que la comprensión del cerebro –nuestra mente– es una de las principales fronteras de la biología¹, tal vez la más importante.

Dado el grado de conocimiento de los sistemas biológicos a todos los niveles, no es sorprendente descubrir que los mecanismos mediante los que el cerebro controla las funciones del organismo son tremendamente similares en todos los animales. La forma en la que el cerebro gestiona las emociones o necesidades básicas, como comer o dormir, no difiere en lo sustancial de la elaboración de los pensamientos complejos. Y aunque el cerebro puede diferir entre los distintos seres vivos en grados de complejidad, se rige por principios estructurales y funcionales universales, que son comunes a todos ellos. De hecho, los impulsos eléctricos posibilitan el lenguaje que, a través de la comunicación interneuronal, usan las redes neuronales, de cuya actividad no solo emergen las conductas más elementales, sino también los más complicados procesos mentales como la consciencia. Y los impulsos nerviosos y sus mecanismos en los nervios de cualquier invertebrado son prácticamente idénticos a los que se generan en nuestras propias fibras nerviosas.

^A In “pure” research, the scientist uses his imagination in virtually the same way as the artist. He talks of a beautiful experiment rather than of an expedient one. Like the artist, he is concerned with exploration for exploration’s sake. If the results of the studies prove to be useful in the context of some specific survival goal, all the good, but this is secondary.

2. CAJAL Y LA SINAPSIS

En el ocaso del siglo XIX y los albores del siglo XX, Santiago Ramón y Cajal, utilizando la técnica de impregnación desarrollada por Camillo Golgi, observa al microscopio que el tejido nervioso está formado por unidades celulares individuales, separadas y no en contacto directo entre sí, que Heinrich Wilhelm Waldeyer había denominado “neuronas”. Cajal desarrolla la teoría neuronal, que considera la neurona la unidad mínima morfológica y funcional del sistema nervioso, y que ha de conectarse con las demás de alguna manera. Aunque el propio Waldeyer es a menudo reconocido como el formulador de la teoría neuronal al hacer explícito que las neuronas son elementos discretos desde el punto de vista del desarrollo, estructura y función, el propio Cajal mordazmente aclaró, refiriéndose a la teoría neuronal, que aunque –Waldeyer– *“la soportó con el prestigio de su autoridad, no contribuyó con ninguna observación personal, sino que se limitó a exposiciones brillantes de las pruebas objetivas aducidas por His, Kolliker, Retzius, van Gehuchten y yo mismo, y el invento afortunado del término neurona”*^B. De hecho, fueron las observaciones minuciosas de Cajal, junto con una notable maestría al plasmarlas en sus dibujos las que mostraron la verdadera naturaleza de estas células y revelaron su variada morfología. Además, Cajal fue capaz de discernir conceptos fisiológicos, como la polarización de las neuronas e incluso apuntar cómo fluye la información en los circuitos formados por múltiples neuronas (Figura 1, 2). Por todo ello, es de justicia considerar a Cajal como el padre de la neurociencia moderna al abrir las puertas a una nueva concepción del sistema nervioso, con claras consecuencias fisiológicas.

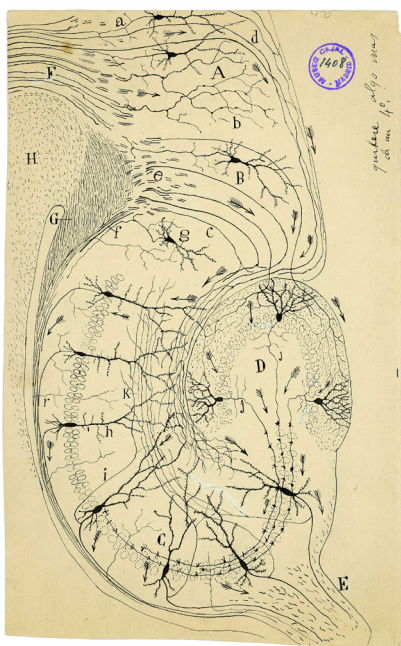


Figura 1. Dibujo de Ramón y Cajal, mostrando las principales conexiones entre las distintas capas del hipocampo, una estructura involucrada en la adquisición de la memoria. Obsérvese cómo el flujo de información está correctamente indicado mediante las flechas dibujadas sobre cada una de las vías.

^B Cajal, 1954, citado por Cowan y Kandel, 2001

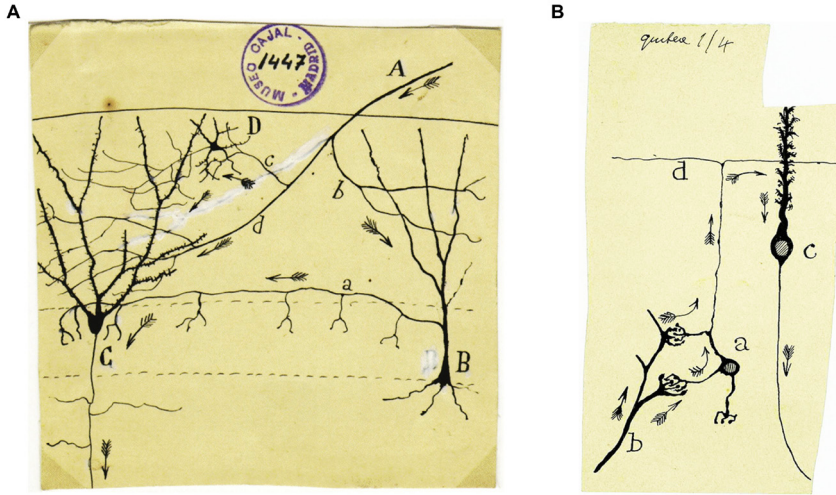


Figura 2. A. Dibujo original de Cajal que representa el circuito responsable de la inhibición feed-forward en el giro dentado: A, fibra aferente; B, corpúsculo de axón corto que termina alrededor de los gránulos (es decir, célula en cesta); C, célula granular; D, pequeño elemento de axón corto. B. En este dibujo Cajal representa el circuito cerebeloso de una manera muy simple pero precisa, mostrando la dirección del impulso nervioso con flechas indias. Básicamente, desde los núcleos pontinos, las fibras musgosas llegan al cerebelo y transmiten información a las células granulares. Estas células conducen la información a través de sus axones, las fibras paralelas, hacia las dendritas de las células de Purkinje y, finalmente, son estas células las que proyectan el impulso nervioso fuera del cerebelo. Nótese como los terminales presinápticos contactando con los elementos postsinápticos se dibujan desproporcionadamente separados.

Dado que estaba perfectamente asumido que el sistema nervioso utilizaba señales eléctricas, aunque aún se ignoraba cómo éstas se generaban, la teoría reticular avalada por Golgi y otros era perfecta para explicar la transmisión de la información a través de todo el cerebro. Por el contrario, el advenimiento de la teoría neuronal daba lugar al interrogante de cómo la electricidad podía saltar de una célula a otra salvando la discontinuidad entre las neuronas propuesta por Cajal. Charles Scott Sherrington, un fisiólogo inglés coetáneo de Cajal al que conoció en 1885, abundó en las observaciones del propio Cajal, apoyando la idea de que la información fluía de una neurona a otra a través de unos puntos concretos, esas “*zonas de aposición nunca continuas*” que Cajal citaba, donde el axón se aproximaba al cuerpo neuronal o a las extensiones dendríticas de la neurona vecina. Sherrington las denominó “sinapsis”^c, lo que reforzó la hipótesis del co-

^c En realidad, Sherrington pensó inicialmente usar el término “sindesmo”, pero tras consultar con un amigo y colega del Trinity College, el erudito Euripídeo Arthur Woollgar Verrall, éste le sugirió “sinapsis”^c, del griego “broche”

nectivismo. Sherrington no se limitó a impulsar las ideas de Cajal y acuñar el término sinapsis. Sus estudios sobre los reflejos flexores y extensores espinales, excitatorios e inhibitorios, coordinándose mutuamente, ofrecen una explicación para que al ser integrados posteriormente en centros nerviosos superiores en el cerebro den origen al comportamiento. Sus trabajos brindan una visión del sistema nervioso funcionando coordinadamente para elaborar respuestas complejas. Según abogan diversos neurocientíficos, su trabajo publicado bajo el título *Integrative Actions of the Nervous System*² se sitúa, junto a la *Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés*³, como uno de los pilares fundacionales incuestionados de la neurociencia moderna. Tanto Cajal, en 1906, como Sherrington, en 1932, fueron galardonados con el Premio Nobel por sus contribuciones en el campo.

Pero ¿en qué consiste ese proceso que otorga a las células nerviosas su especial capacidad para comunicarse entre sí rápidamente y con tanta precisión? Un amplio número de científicos han aportado conocimiento en la carrera por responder a la pregunta de cómo el impulso nervioso es transmitido de una neurona a otra, salvando la discontinuidad entre ambas, la sinapsis. Quizás la primera indicación de la existencia de neurotransmisores la hizo J. Newport Langley en 1905, quien aportó la primera evidencia de que la transmisión del impulso nervioso de una célula a otra podría deberse a la liberación de un mediador químico que ejerciera el efecto en la neurona con la que hacía contacto. A este mediador se le llamó neurotransmisor. Años más tarde, un estudiante de Langley, Henry Dale, fue capaz de concluir a partir de una serie de experimentos farmacológicos que ese mediador químico podría ser la Acetilcolina. Finalmente, cabe mencionar el famoso experimento de Otto Lewi, usando corazones de rana, mediante el que demostró inequívocamente la existencia del “Vagusstoff” en 1921, más tarde identificado como la propia Acetilcolina.

Tal vez los experimentos iniciales más decisivos para entender el proceso de neurotransmisión fueron llevados a cabo por Bernard Katz, José del Castillo y Ricardo Miledi. Ambos realizaron estudios electrofisiológicos sobre la unión neuromuscular, la sinapsis que comunica los axones de las neuronas motoras y el músculo que inervan. Y de ellos extrajeron tres conclusiones principales: la primera, que el impulso nervioso desencadena una serie de acontecimientos necesarios para que se libere el neurotransmisor; la segunda, que para que esto se produzca es necesaria la cooperación del ion calcio mediante su entrada en el terminal sináptico del axón; y la tercera que el neurotransmisor no se libera de forma continua, sino en

“paquetes”, que denominaron “quanta”. Es decir, el neurotransmisor se ve almacenado en pequeñas vesículas dentro de la terminal que se fusionan con la membrana de la terminal vaciando su contenido al exterior de forma todo o nada. Una vez allí, las moléculas de neurotransmisor se unen a receptores específicos situados en la célula postsináptica desencadenando una respuesta en la misma.

Así, el conocimiento de la comunicación neuronal ha seguido progresando hasta la actualidad. El auge de las técnicas bioquímicas permitió el aislamiento de los neurotransmisores, utilizados como mensajeros por las células nerviosas, en las décadas de los 60 y 70 del pasado siglo y, posteriormente, con el advenimiento de las técnicas de biología molecular, la identificación y caracterización de sus correspondientes moléculas receptoras, de lo que en numerosos casos fui testigo y/o mi grupo contribuyó a ello.

Las sinapsis, pues, son uniones intercelulares especializadas entre las neuronas o entre neuronas y otras células excitables (p.ej. el músculo), a través de las cuales se transmite la información en forma de impulsos eléctricos y señales químicas con una alta precisión y rapidez. En promedio, una neurona forma varios miles de conexiones sinápticas y recibe un número similar. La célula de Purkinje del cerebelo, por ejemplo, recibe hasta

Tipo	Neurotransmisor	Abreviatura	Tipo de Señalización	
			Metabotrópica	Ionotrópica
Aminoácidos	Glutamato	Glu	mGluRs	NMDA, Kainate and AMPA (iGluRs)
	Acido γ -aminobutírico	GABA	GABA _B	GABA _A , GABA _A -p
	Glicina	Gly	-	Receptor de Glicina
Acetilcolina	Acetilcolina	ACh	Muscarínicos M1-M5	Nicotínicos
Monoaminas	Dopamina	DA	D1-D5	-
	Adrenalina/Noradrenalina	A	α 1, α 2	-
	Serotonina	5-HT	5-HT1, 2, 4-7	5-HT3
	Histamina	H	H3	-
Péptidos	Cholecistoquinina	CCK	CCK-B	-
	Vasopresina	VP	V1, V2	-
	Oxitocina	OXT	OxtR	-
	Neuropéptido Y	NPY	NPYR	-
	Somatostatina	SOM	SOMR	-
	Substancia P	SP	-	-
	Péptido Intestinal Vasoactivo	VIP	VIP receptor	-
Cannabinoides	Anandamida	AEA	CB1, CB2	-
Opioides	Dinorfina	Dyn	KOR (κ receptor)	-
	Endorfina	Endo	Receptores μ , κ y δ	-
	Encefalina	Enk	Receptores μ y δ	-
Gas	Óxido Nítrico	NO	Guanilato Ciclasa Soluble	-
ATP	Adenosina trifosfato	ATP	P2Y	P2X

Tabla 1. Principales neurotransmisores y sus receptores en el Sistema Nervioso

100.000 entradas sinápticas. Esta red compleja permite la comunicación y la integración de la información que el cerebro procesa.

Efectivamente, las técnicas de biología molecular permitieron identificar los genes responsables de la expresión de las proteínas fundamentales que hacen este complejo proceso posible, e incluso de la secuenciación masiva de genomas, entre ellos el humano; también de la creación de animales de laboratorio transgénicos donde la expresión de estas proteínas es manipulada al objeto de averiguar su función. Por último, la mejora de las técnicas de microscopía óptica ha permitido el desarrollo de técnicas de imagen con las que poder visualizar el funcionamiento de las neuronas en tejido vivo. Estos factores han contribuido sinérgicamente a que la cantidad de información acerca de cómo funciona la sinapsis y el sistema nervioso sea enorme, y ha hecho que la neurociencia sea una ciencia multidisciplinar que abarca desde la psicobiología al estudio estructural de las moléculas responsables de dicho funcionamiento.

Por lo expuesto, se puede concluir que, en menos de un siglo, la ciencia pasó de cuestionarse el problema de la mente humana y su relación con el cuerpo, a desentrañar los mecanismos íntimos, a nivel molecular, del funcionamiento de dicha mente. Los logros espectaculares de la biología en los últimos cincuenta años están haciendo posible la comprensión en términos biológicos de la mente humana; en palabras del Nobel Eric Kandel⁴, el conjunto de procesos más complejos del universo. Pero hoy podemos asegurar que la mente humana se conforma a través de las conexiones neuronales.

3. ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA SINAPSIS

Hasta ahora hemos hablado conceptualmente de la sinapsis química. Es decir, aquella que usa un intermediario químico para propagar la señal eléctrica. No queremos continuar sin mencionar que hay sinapsis en las que la transmisión ocurre mediante la propagación directa del estímulo eléctrico. Cabe aquí mencionar la aparente paradoja de que uno de mis mentores con el que estudié diversos aspectos de los receptores del neurotransmisor glutamato, usado en la inmensa mayoría de las sinapsis químicas excitadoras, Michael V.L. Bennett, fue uno de los mayores



Michael V. L. Bennett
(1931-2023) en 1998.

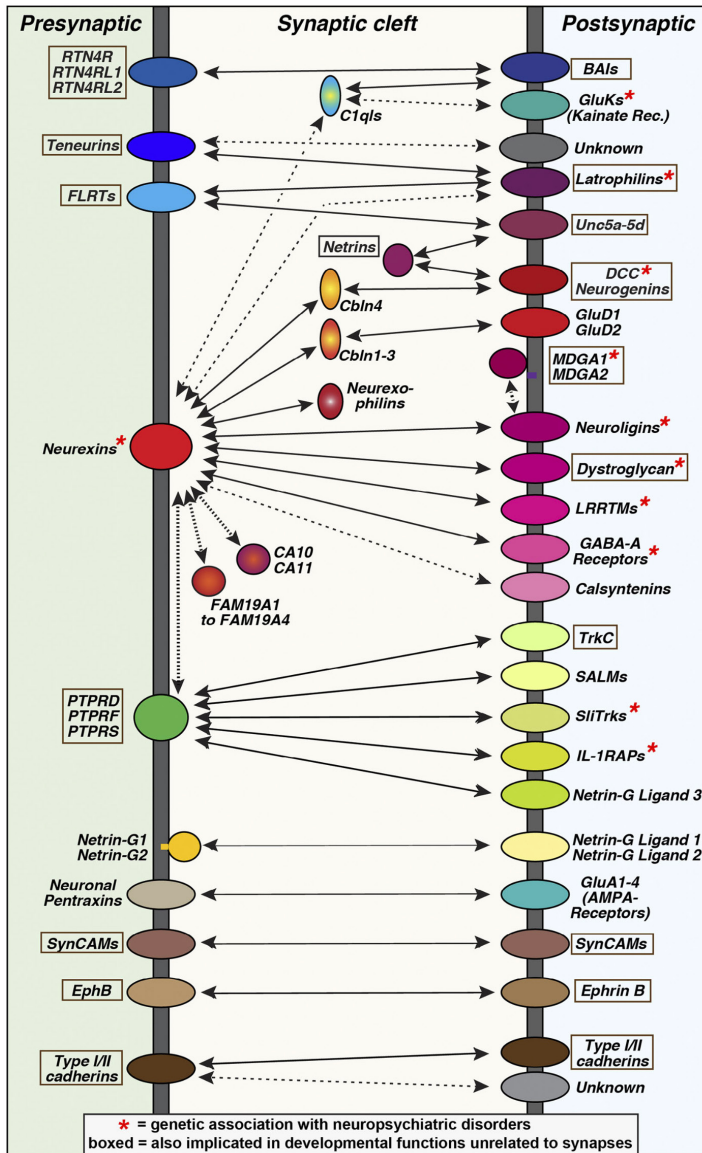


Figura 3. Diagrama esquemático de los complejos trans-sinápticos de moléculas de adhesión sináptica (SAM) que gobiernan el ensamblaje de sinapsis. La mayoría de los SAM candidatos realizan funciones adicionales fuera de las sinapsis. Las líneas y flechas indican interacciones, con las interacciones cis mostradas como líneas punteadas y las interacciones trans menos validadas mostradas como líneas discontinuas. DCC, eliminado en cáncer colorrectal; EphB, Efrina B; FLRT, fibronectina transmembrana rica en leucina; LRRTM, transmembrana con repeticiones ricas en leucina; Rec., receptor; RTN, reticulón; SALMs, moléculas similares a adhesión sináptica; SliTrks, proteínas similares a Slit y Trk; SynCAM, molécula de adhesión celular sináptica; TrkC, quinasa del receptor de tropomiosina C. Figura tomada de Südhof, 2021⁵.

impulsores de la sinapsis eléctrica. De hecho, Bennett acabó con el empecinamiento de muchos que mantenían que toda la transmisión sináptica en el cerebro era química. Bennett, lamentablemente fallecido hace poco más de un año, demostró que las sinapsis eléctricas (o electrotónicas) se encuentran comúnmente en circuitos que son activados rápidamente y en conjuntos de neuronas sincrónicamente activas en las que la reciprocidad y la velocidad son importantes. En este sentido, el acoplamiento electrotónico de las células a través de estas uniones es referido como una interesante excepción a la teoría neuronal tal y como Cajal y otros la habían inicialmente concebido.

Mi disertación, sin embargo, se centrará en la sinapsis química excitadora, aquellos sitios de discontinuidad en el circuito, postulados tan acertadamente por Cajal, donde la transmisión de la señal se encuentra mediada por el glutamato mediante procesos finamente regulados. Una sinapsis, por tanto, comprende partes de dos neuronas: una, presináptica, la que envía información; la otra, postsináptica, la que la recibe. Esas dos partes son estructural y funcionalmente diferentes y están separadas por la denominada hendidura sináptica. La hendidura sináptica es un espacio intercelular modificado. Es más amplio que el espacio intercelular normal, pudiendo alcanzar entre 20 y 100 nanómetros que, lejos de estar sólo relleno de líquido extracelular, contiene estructuras filamentosas (figura 3), que son las responsables de fijar la terminal presináptica a la postsináptica⁵. Su estudio ha puesto de manifiesto que está formado por una extensa variedad de proteínas que mediante su interacción mantienen la sinapsis formada.

La principal característica de la terminal presináptica es la acumulación de 200-500 vesículas sinápticas conteniendo el neurotransmisor. Estas vesículas, con un diámetro que varía entre 20 y 150 nm, se agrupan y se localizan cerca de la llamada zona activa. En esa zona, la membrana plasmática del terminal presináptico se engrosa, ocupando un área de aproximadamente 1.5 μm^2 . La identificación de las proteínas presentes tanto en la membrana vesicular como en la zona activa ha permitido comprender el mecanismo de liberación del neurotransmisor y sus implicaciones fisiológicas. Este proceso está altamente regulado y depende de la interacción de las proteínas situadas en la membrana de las vesículas sinápticas con las de la membrana plasmática de la zona activa. Se ha estimado que la membrana de las vesículas contiene alrededor de 200 moléculas proteicas, que se dividen en dos categorías: las proteínas transportadoras, que se encargan de captar y almacenar el neurotransmisor en el interior de la vesícula, y las proteínas involucradas en el tráfico de las propias vesículas, que son

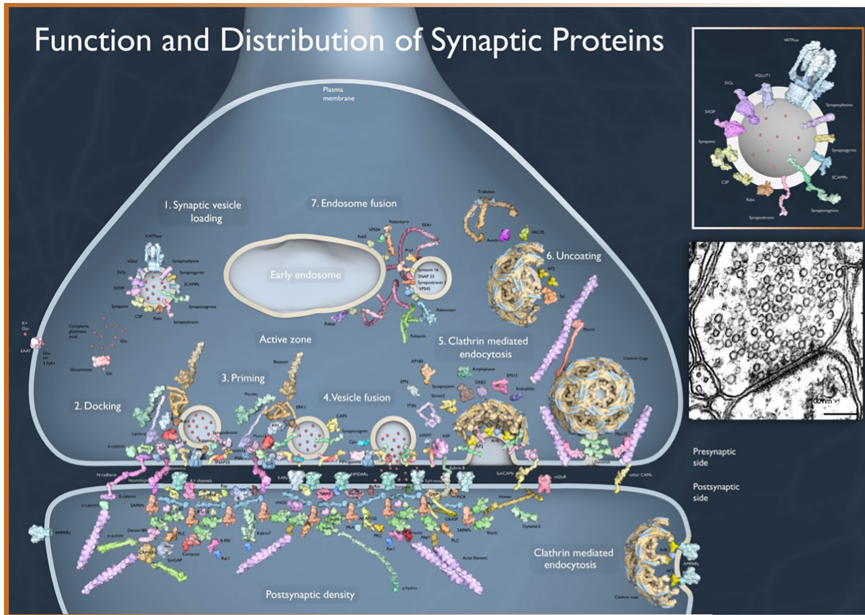


Figura 4. Esquema de una sinapsis genérica ilustrando algunas de las proteínas que conforman la maquinaria exocitótica del neurotransmisor, situada en la parte presináptica (superior), y parte de la maquinaria receptora que se conforma en la zona postsináptica (inferior) conteniendo los receptores de neurotransmisores y varias de las proteínas asociadas. El recuadro superior muestra un esquema de la vesícula sináptica con las proteínas que le permiten almacenar el neurotransmisor e interactuar con la zona activa (fuente: Synaptic Systems GmbH (<https://www.sysy.com>)). El recuadro inferior muestra una sinapsis vista a través de un microscopio electrónico, amablemente cedida por Constantino Sotelo.

las más abundantes. La presencia de estas proteínas de reconocimiento en ambas membranas evita que las vesículas se fusionen en cualquier lugar, haciéndolo en sitios específicos y especializados que están alineados con la zona postsináptica, como puede ser una espina dendrítica (figura 4). Quiero mencionar aquí que gran parte de estas proteínas, sus interacciones y los mecanismos que dan lugar a la fusión de la vesícula con la membrana fueron determinados por mi admirado Tomas H. Südhof, con el que me precio mantener una relación de amistad, y decir que el Profesor Rafael Fernández-Chacón, catedrático de Fisiología de la Universidad de Sevilla, en colaboración con él, realizó observaciones fundamentales sobre los determinantes que disparan la fusión vesicular. Tom Südhof, junto a James Rothman and Randy Schekman, recibieron el Premio Nobel en 2013. Tom fue informado de tan buena noticia de camino a Baeza, sede de la Universidad Internacional de Andalucía, para asistir a una reunión que yo, junto a otros colegas, había organizado.

4. LA SINAPSIS GLUTAMATÉRGICA

En el sistema nervioso existen diversas familias de neurotransmisores, que dotan al sistema de grados de libertad y diversidad bioquímica. Estos neurotransmisores controlan la apertura de canales iónicos en la célula postsináptica directa –rápida– o indirectamente –lenta–. Estas dos clases de acciones de los transmisores están mediadas por proteínas receptoras derivadas de diferentes familias génicas. La neurotransmisión excitatoria rápida en el cerebro de los mamíferos, sin embargo, está principalmente controlada por el ácido glutámico, o glutamato. Aunque la importancia de este aminoácido para la función cerebral se ha subrayado en repetidas ocasiones, es imposible sobreestimarla. Por un lado, el glutamato actúa como el principal transmisor en la mayoría de las sinapsis excitatorias y está involucrado en la inducción de cambios duraderos en la eficiencia de la neurotransmisión, cambios plásticos que se considera son las bases celulares de la formación de memoria. Además, el glutamato juega un papel fundamental durante el desarrollo del sistema nervioso, contribuyendo al crecimiento de los procesos neuronales, a la creación y eliminación de sinapsis, y al ajuste fino dependiente de la actividad de patrones de conectividad sumamente precisos en diferentes regiones del cerebro. Por último, las alteraciones de la neurotransmisión glutamatérgica se han relacionado con el daño neuronal observado tras episodios de isquemia e hipoglucemia, así como con la etiología de una serie de afecciones neurológicas como la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer, el corea de Huntington por nombrar unas pocas. Como consecuencia de esta multiplicidad de funciones, el número de estudios dedicados a la comprensión de la transmisión mediada por el glutamato no ha dejado de crecer a lo largo de los años. Por ello, no es de extrañar que los receptores de glutamato, canales catiónicos responsables de convertir la liberación sináptica del aminoácido en una respuesta neuronal inmediata, se encuentren entre las moléculas más estudiadas y quizás mejor comprendidas del sistema nervioso⁶.

5. LOS RECEPTORES IONOTRÓPICOS DE GLUTAMATO

En la actualidad está bien establecido que existen tres subtipos de receptores de glutamato ionotrópicos presentes en las sinapsis glutamatérgicas, subtipos que han recibido el nombre de sus ligandos preferentes: receptores del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA), receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA) y receptores de kainato. La clonación de las múltiples proteínas receptoras de glutamato y el descubrimiento de sus relaciones estructurales han confirmado la legitimidad de esta subdivisión farmacológica (Figura 5). Al mismo tiempo, han allanado el

camino a nuestra comprensión actual de las propiedades biofísicas y el papel fisiológico de cada subtipo de receptor en el cerebro de los mamíferos.

Nuestro grupo ha hecho contribuciones a la caracterización y el conocimiento de dos de estos receptores, los de NMDA y, sobre todo, a los de kainato. Pasaré a describir someramente estas contribuciones.

5.1 Los receptores de NMDA

El receptor de NMDA ha atraído a lo largo de los años una atención considerable debido a las funciones que se le atribuyen. Estos receptores ionotrópicos juegan un papel fundamental en procesos como la plasticidad sináptica, que es crucial para la memoria y el aprendizaje, la estructuración del desarrollo, el daño hipóxico, y diversas patologías, como el Alzheimer, la esquizofrenia, y otras enfermedades neurodegenerativas, donde la

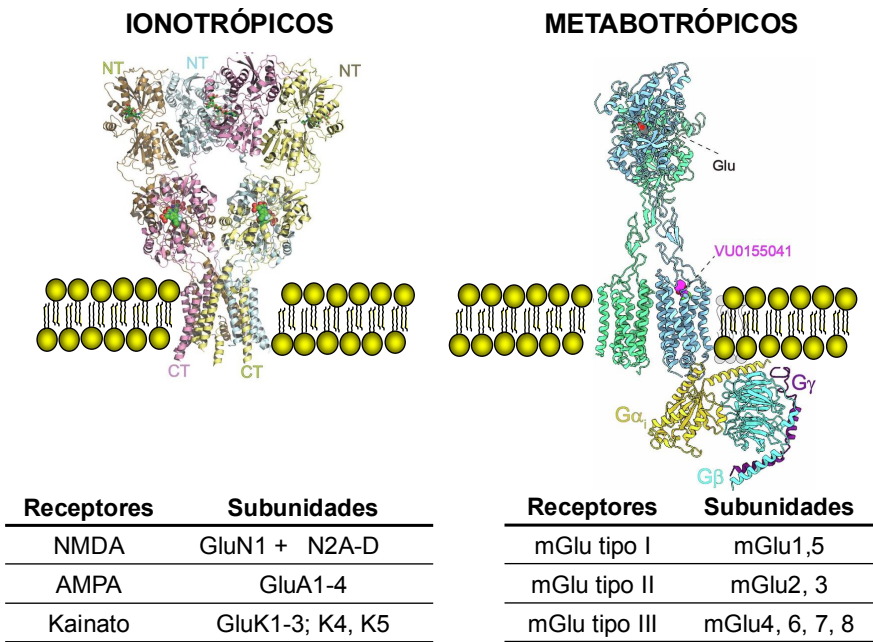


Figura 5. Tipos de receptores sinápticos de glutamato. Los receptores ionotrópicos forma un canal iónico que es catiónico. Estos se dividen en 3 subtipos, receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA), receptores del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA), y receptores de kainato, que están constituidos por las subunidades indicadas en forma de tetrámeros. Los otros receptores de glutamato no forman canal iónico sino que interaccionan con una proteína G para disparar cascadas de señalización intracelular. Se han descrito 3 tipos, de acuerdo a su farmacología y al tipo de proteína G que se unen, habiéndose clonado 8 subunidades (mGlu1-8)

disfunción de los receptores NMDA puede alterar los procesos sinápticos y neuronales esenciales para la función cognitiva del cerebro^{7,8}. Efectivamente, los receptores de NMDA son fundamentales en la regulación del flujo de información en el cerebro.

La clonación de los genes que codifican esta familia de receptores ha hecho posible su entendimiento farmacológico, funcional y estructural⁹. Este complejo receptor posee varios sitios reguladores y de unión a ligandos. Uno de ellos es el sitio en el que el NMDA y el ligando endógeno glutamato actúan para abrir el canal. Pero, además, existe un sitio, del que se pensó inicialmente como de regulación alostérica positiva, que une glicina¹⁰. Igualmente, el receptor de NMDA posee un sitio de unión dentro del canal para el Mg^{2+} que, a concentraciones fisiológicas lo bloquea de forma sensible al voltaje transmembrana¹¹⁻¹³. Finalmente, presenta un sitio modulador inhibitorio para el Zn^{2+} ¹⁴ y otro para poliaminas¹³. Los receptores de NMDA son únicos entre los receptores de glutamato porque, además de una despolarización previa de la membrana para desbloquear el canal iónico, que normalmente está bloqueado por Mg^{2+} , requieren, como se explicará más adelante, de la unión simultánea de glutamato y glicina¹⁵.

En un intento de clonar los genes codificantes para los receptores de NMDA, en el laboratorio de Michael Bennett en colaboración con el laboratorio de Suzanne Zukin, ambos en el *Albert Einstein College of Medicine* en Nueva York, usamos la estrategia de aislar mRNA de cerebro de rata e inyectarlo en ovocitos de *Xenopus laevis* (Figura 6). El ovocito de *Xenopus*, que había sido introducido por Ricardo Miledi y colaboradores en los 80, representa un sistema de expresión autónomo especialmente adecuado para estudiar la relación entre la estructura y la función de proteínas receptoras y para identificar el mRNA que dirige su síntesis. Así, se demostró que este sistema traduce fielmente las proteínas neurorreceptoras¹⁶⁻¹⁸ y respeta su funcionalidad como

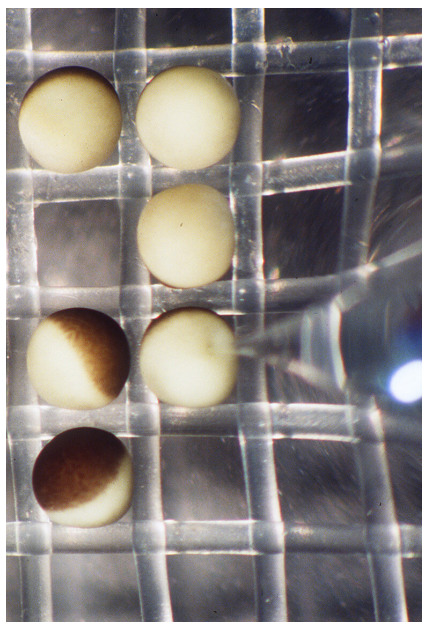


Figura 6. Ovocitos de *Xenopus laevis*, durante una sesión de inyección de mRNA (obsérvese la pipeta de inyección).

canales iónicos^{19,20}. El sistema del ovocito es capaz no sólo de traducir el mensaje, sino también de realizar las modificaciones postraduccionales, como el procesamiento de moléculas precursoras, la fosforilación y la glicosilación, así como el ensamblaje de subunidades y la inserción en la superficie de la membrana²¹. La estrategia que decidimos seguir en Nueva York se centraba en el fraccionamiento del mRNA con el fin de enriquecerlo de manera que se pudiera identificar un fragmento donde hipotéticamente se encontraba el mRNA que codificaba para el receptor de NMDA.

Sin embargo, ahora sabemos que para que los receptores de NMDA sean funcionales, se requiere el ensamblaje en un tetrámero formado por dos subunidades distintas, dos GluN1 junto a dos subunidades GluN2 o una combinación de subunidades GluN2 y GluN3²². De hecho, la subunidad GluN1 expresada aisladamente en ovocitos de *Xenopus* responde

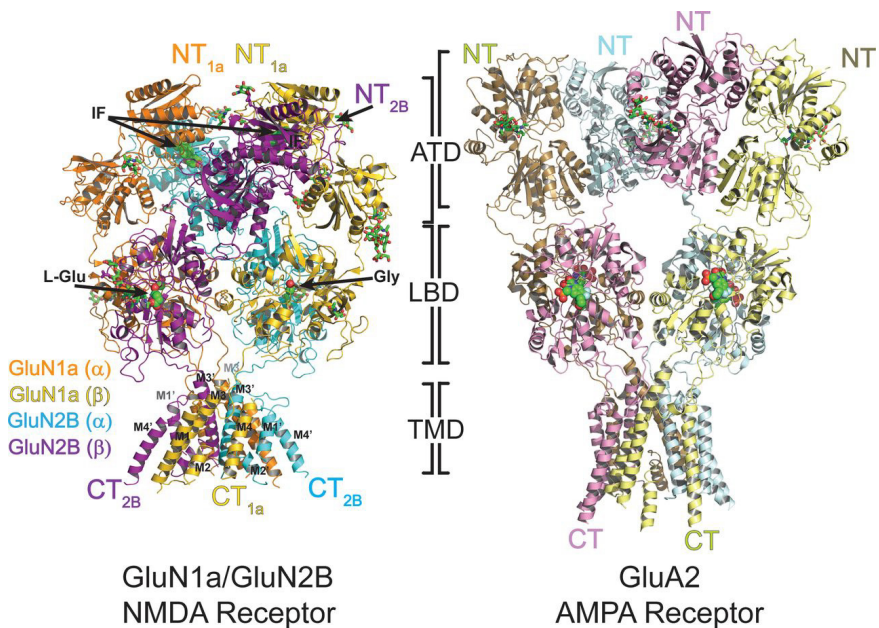


Figura 7. Estructuras generales del receptor NMDA GluN1a-GluN2B (izquierda) y del receptor AMPA GluA2 (derecha) [Protein Data Bank (PDB) ID: 3KG2]. Ambas estructuras están colocadas de forma que los tetrámeros de ambos receptores se encuentran en la misma orientación en la capa LBD. Las subunidades GluN1a y GluN2B, etiquetadas como GluN1a (α), GluN1a (β), GluN2B (α), GluN2B (β) están coloreadas en naranja, amarillo, cian y morado, respectivamente. Los extremos amino (NT) y carboxi (CT) están situados en la parte superior e inferior, respectivamente. El ifenprodil (IF), un inhibidor alostérico de la subunidad NR2B se sitúa en las interfaces del heterodímero ATD GluN1a GluN2B, y los agonistas, glicina (Gly) e L-glutamato (L-Glu), alojados en las bivalvas LBD, se muestran en esferas verdes. Las cadenas de N-glicosilación se muestran en palitos verdes. Imagen reproducida de Karakas y Furukawa

nada o muy débilmente a la coaplicación de glutamato y glicina²³. Por ello nuestra estrategia para clonar los receptores de NMDA falló al no considerar la necesidad de distintas subunidades en la formación de un receptor funcional. Si bien, pudimos aislar mRNA totales que inducían grandes respuestas a la aplicación de NMDA+glicina, indicando una fuerte expresión de receptores de NMDA, estas respuestas se perdían ampliamente cuando el mRNA era fraccionado y se inyectaban las distintas fracciones.

No obstante, esta misma estrategia fue exitosa en el laboratorio de Sigetada Nakanishi en Japón, donde se pudo aislar la primera subunidad del receptor de NMDA²⁴. Seguramente, y así se ha propuesto, que las pequeñas respuestas observadas por este grupo, y que nosotros descartábamos, tras la inyección de una fracción del mRNA que mayoritariamente codificaba para GluN1 se debieron a que los oocitos de *Xenopus* pueden expresar niveles bajos de subunidades endógenas de receptores NMDA (XenGluN1 y XenGluN2) que, en determinadas circunstancias, se pueden ensamblar funcionalmente con GluN1 murino²⁵ y generar respuestas medibles.

El estudio cuantitativo del receptor NMDA era difícil de realizar directamente en las neuronas de los mamíferos, al coexistir con otros receptores y carecer de herramientas farmacológicas apropiadas. Por ello, pensamos usar la preparación del oocito para el estudio cuantitativo de la regulación de la activación de los receptores NMDA, dada la alta expresión de receptores funcionales de NMDA de manera reproducible. De los datos obtenidos pudimos extraer, entre otras, tres importantes conclusiones:

1. Que los receptores de NMDA requieren la absoluta presencia de dos agonistas, glutamato y glicina, para su activación¹⁵.
2. Que los receptores de NMDA sufren dos procesos de desensibilización, uno que es ocluido por glicina al que denominamos desensibilización glicina-dependiente y otro que es resistente a la glicina, al que denominamos desensibilización glicina-independiente¹⁵.
3. Que el sitio de unión a Mg^{2+} en el canal iónico del receptor era el mismo al que los psicotomiméticos, fenciclidina (PCP), ketamina y MK-801, se unen²⁶.

Ahora sabemos que, a nivel estructural, los receptores NMDA son complejos tetraméricos de subunidades, principalmente GluN1, GluN2, y ocasionalmente GluN3, y que la composición del tetrámero modula su función. Efectivamente, los sitios de unión de glutamato y glicina residen en subunidades distintas, GluN2 y GluN1, respectivamente (ver figura 7).

Respecto a la conclusión 1, el receptor NMDA sigue siendo el único receptor conocido que requiere dos agonistas para ser operado, lo que le confiere una farmacología compleja pero rica. Como se ha dicho, la importancia de estos receptores radica en su capacidad de regular la entrada de calcio en las neuronas, lo que desencadena mecanismos moleculares asociados con diversos procesos plásticos, entre ellos la potenciación a largo plazo (LTP de sus siglas en inglés *Long Term Potentiation*), un proceso clave en la adquisición y consolidación de la memoria.

Respecto a la conclusión 2, poco se sabía sobre el mecanismo o los determinantes moleculares responsables de la desensibilización. Por ello, decidimos continuar su estudio en el Instituto Cajal de Madrid, al que me trasladé tras mi feliz etapa en Nueva York, sobre todo tras obtener datos consistentes con la existencia de un sitio modulador para las poliaminas endógenas en el dominio extracelular del receptor NMDA, cuya activación potenciaba la función del receptor NMDA regulando su cinética de desensibilización¹³ (ver figura 8). De hecho, propusimos que la modulación de la desensibilización del receptor NMDA antagonizando el sitio de la espermina y/o la glicina podría ser un mecanismo para controlar la susceptibilidad neuronal a los niveles excitotóxicos de glutamato, constituyendo una diana terapéutica adicional para la prevención de la pérdida celular asociada a la neurotoxicidad²⁷.

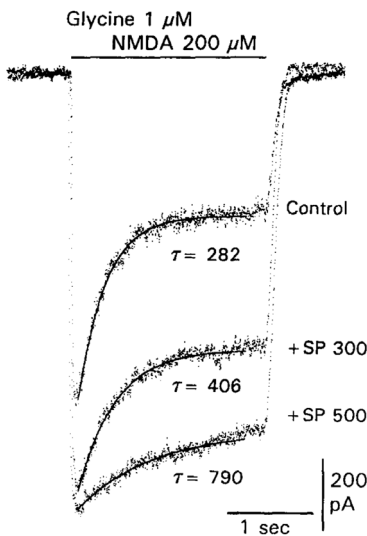


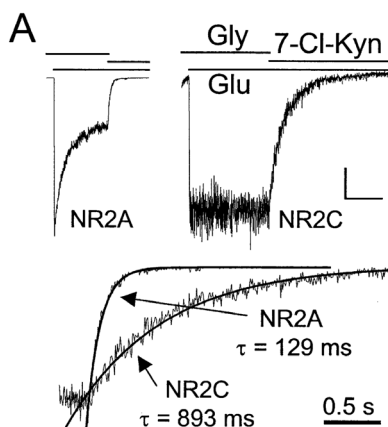
Figure 3. Spermine Decreases Desensitization of NMDA-Induced Currents and Slows Its Onset Rate
Averaged inward currents ($n = 3$) are superimposed. Lines drawn through the data points are single-exponential functions fitted to the onset of desensitization with the indicated time constants (τ). The cell was exposed to spermine for 0.5 s before NMDA was applied. The cell was maintained for 14 days in culture.

Figura 8. Tomada con su leyenda explicativa de Lerma (*Neuron*, 1992¹³) mostrando el efecto de espermina (SP) sobre la amplitud y desensibilización de las respuestas a NMDA en neuronas de la medula.

Con Alvaro Villarroel y, la por entonces estudiante de doctorado, Mari Paz Regalado, decidimos adoptar una estrategia haciendo uso de técnicas de biología molecular, ahora convencionales, pero entonces retadoras, como era la fabricación de receptores recombinantes quiméricos a partir de las subunidades GluN2A y GluN2C en las que además fuimos introduciendo mutaciones puntuales. Estos receptores recombinantes se expresaron en células humanas embrionarias de riñón (HEK), las que registramos con técnicas de patch-clamp, aplicando los agonistas y antagonistas con un sistema de perfusión rápida que debimos diseñar y construir nosotros mismos. La razón de elegir estas dos subunidades fue que, cuando se expresaba junto a GluN1, la subunidad GluN2A presentaba los dos tipos de desensibilización antes aludidos, mientras que GluN2C generaba receptores no desensibilizantes (Figura 9).

Así, pudimos identificar dos determinantes moleculares distintos, críticos para la desensibilización independiente de la glicina²⁸. Esta desensibilización depende de dos regiones del dominio extracelular N-terminal. Una corresponde a un tramo de 190 aminoácidos del dominio de unión a glutamato S1. La otra se localiza en la interfaz entre el segmento N-terminal y el dominio transmembrana de las subunidades NR2A e implica a los residuos aminoácidos A555 y S556. Estos datos nos permitieron hipotetizar que la desensibilización puede constituir una retroalimentación negativa y que estos segmentos se comportan como efectores alostéricos para la desensibilización independiente de la glicina.

Figura 9. Localización de regiones críticas para la afinidad a la glicina. (A) Respuestas típicas de corriente registradas a -60 mV evocadas por glutamato 200 μ M en células preincubadas con 20 μ M de glicina. La glicina se lavó con una solución que contenía glutamato y 100 μ M de 7,cloroquinurénico (7,Cl-Kyn) para prevenir la reasociación de la glicina. Las escalas representan 200 ms y 5 pA (NR2C) o 175 pA (NR2A). Las relajaciones de corriente tras la eliminación de la glicina se ilustran tras ser escaladas y superpuestas en la parte inferior. Las líneas continuas son funciones exponenciales simples ajustadas al decaimiento de la corriente con las constantes de tiempo indicadas. Reproducido de Regalado, Villarroel y Lerma.²⁹



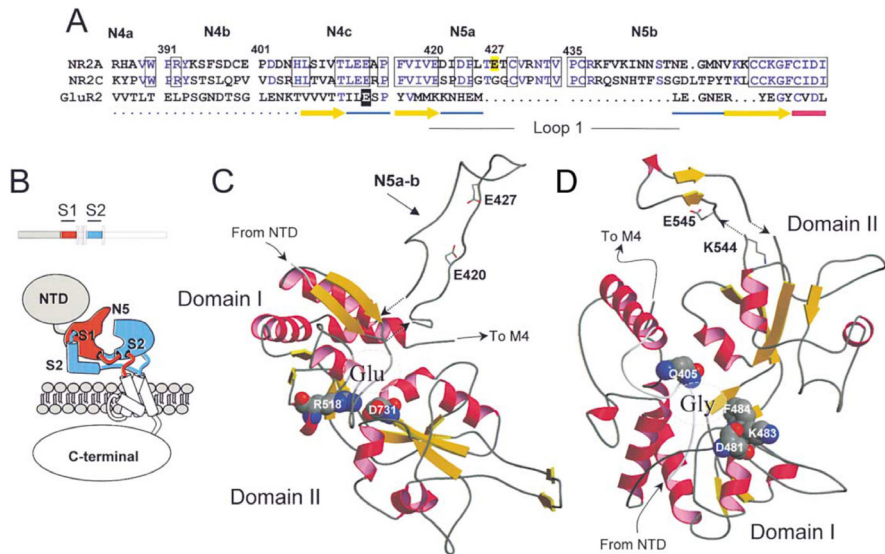


Figura 10. Modelo molecular del núcleo de unión de las subunidades GluN2A y GluN1. (A) Alineación parcial de la secuencia de aminoácidos de las subunidades del receptor NMDA y la subunidad GluR2 del receptor AMPA. Los residuos conservados entre las subunidades GluN2A y GluN2C aparecen en azul, y en recuadro cuando se conservan entre las cuatro subunidades GluN2. Los que aparecen en azul en la secuencia de GluR2 denotan identidad con las subunidades NR2. Ninguno de los residuos de esta región hace contacto directo con el glutamato en la estructura del núcleo de unión del receptor S1-S2-GluR2AMPA, aunque el residuo sombreado en negro puede interactuar con ligandos específicos. El residuo de glutamato 427 en NR2A está resaltado en amarillo. (B) Representación esquemática de la topología de una subunidad del receptor de glutamato. El dominio N-terminal (NTD) se indica en gris. El bolsillo de unión del glutamato está formado por dos dominios. El dominio I está formado por el segmento S1 (rojo) y parte del segmento S2 (azul). El dominio II está formado por parte del segmento S2. (C y D) Modelo tridimensional del dominio de unión al ligando de GluN2A (C) y GluN1 (D) basado en la estructura de S1-S2-GluR2 unida a glutamato para GluN2A y la estructura apo para GluN1. En (C), los residuos equivalentes a los que están en contacto directo con el glutamato en el cristal de GluR2 se representan como bolas. El segmento N5 se ha separado de la estructura global dada la incertidumbre de su estructura 3D (de F416 a E448). Dentro de este segmento, E420 y E427 se representan como palos. En (D), los residuos en los que las mutaciones inducen un cambio en la afinidad por la glicina y se representan como bolas, mientras que K544 y E545 se han representado como palos. El bucle que contiene estos residuos se ha separado de la estructura para indicar la estructura 3D incierta. Las secuencias GluN2 y GluN1 se obtuvieron del Gene Data Bank. Para generar los modelos, las secuencias S1-S2 de GluN2A y GluN1 se alinearon con la secuencia S1-S2 de GluR2 utilizando la rutina Megalign del programa DNASTar y se optimizaron manualmente. Se introdujeron huecos en cualquiera de las secuencias para obtener una alineación óptima. Tomado de Regalado, Villarreal y Lerma²⁹.

Por otra parte, al estudiar la desensibilización dependiente de glicina, descubrimos que los receptores NMDA recombinantes presentan una cooperatividad negativa con respecto a su actividad mediada por glutamato y glicina²⁹. Además, identificamos regiones en el segmento S1 del dominio N-terminal de unión de las subunidades GluN2A y GluN1 que parecen ser necesarias para la transmisión de señales alostéricas desde la subunidad GluN2A, de unión a glutamato, a la subunidad GluN1, de unión a glicina. Así pues, estos segmentos probablemente median un transdesactivación (“crosstalk”) entre los dos tipos de subunidades que forman los receptores NMDA, de tal manera que la unión de glutamato a la subunidad GluN2 provoca la inmediata reducción de la afinidad de la subunidad GluN1 por glicina, de forma que al perder el complejo receptor este ligando se produce la desactivación del canal (Figura 10). Estos resultados arrojan luz sobre los diferentes mecanismos de desensibilización del receptor de NMDA e indican que la desensibilización puede constituir una retroalimentación negativa donde los determinantes identificados se comportan como efectores alostéricos para dar lugar a una u otra desensibilización.

5.2 Los receptores de Kainato

“Aun los llamados hallazgos casuales se deben comúnmente a alguna idea directriz que la experiencia no sancionó, pero que tuvo virtud, no obstante, para llevarnos a un terreno poco o nada explorado”.

SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL, *Reglas y Consejos*, 1898³⁰.

Aunque los primeros esquemas de clasificación de los receptores de glutamato, basados únicamente en ensayos farmacológicos y de unión de radioligandos³¹, postulaban la existencia de una clase separada de moléculas receptoras selectivas para el kainato, las pruebas que apoyaban esta idea eran enteramente ambiguas. Por ejemplo, el hecho de que una neurona dada pudiera mostrar una respuesta de desensibilización rápida a la aplicación de AMPA (o quisqualato, otro agonista comúnmente utilizado en los primeros estudios) y una respuesta que no desensibilizaba al kainato se interpretó como una indicación de que cada ligando actuaba sobre una entidad molecular separada. Sin embargo, la clonación de la primera subunidad del receptor de AMPA por Michael Hollman en 1989, el GluR1³², llevó a la observación de que los canales homoméricos formados por esta proteína podían ser activados tanto por AMPA como por kainato. Además, las características de las respuestas provocadas por cada ligando en GluR1 eran muy similares a las observadas anteriormente en células nerviosas.

De este modo, se demostró que ambos agonistas actuaban sobre la misma proteína receptora, poniendo seriamente en duda la mera existencia de los receptores de kainato.

En una época donde la biología molecular estaba aún escasa de técnicas, la clonación de genes era una tarea ardua y a menudo infructuosa. Benny Bettler, trabajando en el laboratorio de Steve Heinemann en La Jolla, fue capaz de aislar un gen que se expresaba en subconjuntos de neuronas de todo el sistema nervioso central y periférico tanto en desarrollo como en adulto³³.

Expresado en ovocitos, este gen daba lugar a receptores funcionales débilmente activados por glutamato. Un año más tarde, Jon Egebjerg, logró clonar y expresar funcionalmente un cDNA que codificaba una subunidad de receptor de glutamato con una farmacología muy diferente a la observada en las subunidades GluR1-GluR4, previamente aisladas³⁴. Esta subunidad, a la que llamaron GluR6, cuando se expresaba en ovocitos de *Xenopus*, era activable por kainato, quisqualato y L-glutamato, pero no por AMPA, y la afinidad aparente por el kainato era mayor que la de los

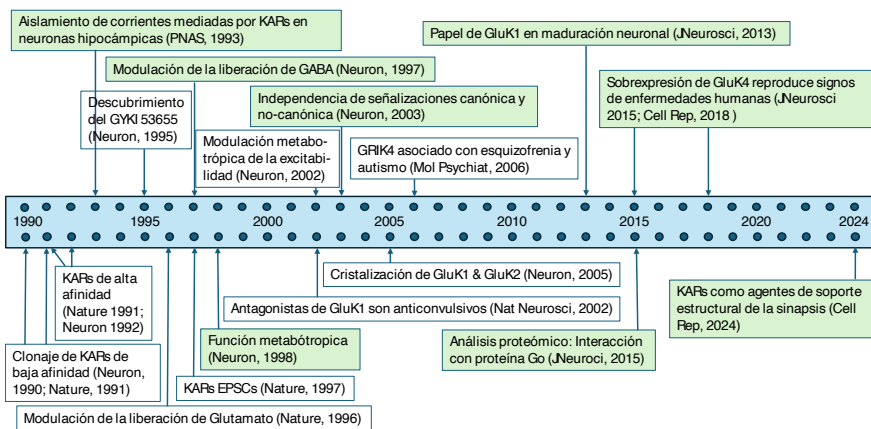


Figura 11. Cronología de tres décadas de descubrimientos en la neurobiología de los KARs. La clonación de los KARs, que comenzó con la primera subunidad (GluR5/GluK1) en 1990, condujo a un gran esfuerzo por caracterizar sus propiedades biofísicas y fisiológicas, tras la demostración de su existencia en neuronas de hipocampo en 1993. El desarrollo de ratones knockout y de ligandos selectivos (ej. GYKI 53655) permitió descubrir diversas funciones de los KARs en el cerebro, así como su doble mecanismos de señalización. Además, los estudios de asociación genética han identificado vínculos potenciales entre los trastornos neurológicos y los KARs, que se han visto refrendados por experimentos usando animales transgénicos. Las celdas coloreadas indican aportaciones directas de nuestro grupo.

receptores GluR1-GluR4. Las hibridaciones *in situ* revelaban un patrón de expresión de este gen que remedaba el patrón de unión obtenido con [³H]-kainato. En conjunto, gracias a experimentos posteriores, se pudo confirmar que estos fueron los primeros receptores de kainato clonados.

Estos y otros estudios subsecuentes de clonación basados en la homología de secuencia³⁵⁻³⁷ condujeron a la conclusión de que la familia de los receptores de kainato estaba compuesta por cinco subunidades: GluR5, GluR6, GluR7, KA1 y KA2, proteínas con masas moleculares de aproximadamente 100 kDa, que por secuencia sugerían dos subfamilias. Una con baja afinidad por kainato (GluR5-GluR7); otra con alta afinidad (KA1 y KA2)^{36,37}. Posteriormente un comité de la IUPAC, del que formé parte, determinó cambiar esta nomenclatura, mayormente basada en la secuencia temporal de clonaje, y rebautizó estos receptores a GluK1-GluK3 (GluR5-7), GluK4-GluK5 (KA1-KA2), nomenclatura usada en la actualidad⁹.

A pesar de ello, a principios de los 90, no había ninguna evidencia de que estos receptores existieran como tales en condiciones naturales. Incluso se llegó a especular que los receptores de kainato, clasificados con anterioridad en base a la acción excitadora de esta toxina, no existían como tales y que estas subunidades podrían estar asociadas con las subunidades de los receptores de AMPA para formar receptores mixtos. Nuestro grupo, sin embargo, proveyó la primera evidencia de que esto no era así; que los receptores de kainato existían como entes moleculares aislados en neuronas del hipocampo³⁸. No fue hasta entonces que pudimos registrar respuestas puras mediadas por receptores de kainato en neuronas embrionarias del hipocampo en cultivo. En estas condiciones, observamos que el kainato inducía una pequeña corriente que se desensibilizaba rápidamente y que mostraba una fuerte rectificación hacia el interior, similar a lo que se había descrito para receptores recombinantes formados por subunidades GluR6(Q) homoméricas³⁸. La dificultad de su visualización radicaba en que las respuestas funcionales mediadas por receptores de kainato eran pequeñas comparadas con las desencadenadas por la activación concomitante de los AMPAR, al ser el kainato agonista de ambos receptores.

Como tantas veces, la serendipia fue nuestra aliada, pues estos receptores los pudimos ver casualmente mientras realizábamos experimentos, junto a Ana Valero Paternain, entonces una estudiante de doctorado, con otro fin usando neuronas cultivadas del hipocampo muy jóvenes (1-2 días en cultivo), una edad donde los AMPAR apenas empezaban a expresarse.

De ahí la relevancia de la frase de Cajal ilustrada a la entrada de este apartado.

La falta de agonistas y antagonistas específicos ha sido uno de los principales obstáculos para comprender el papel fisiológico de los receptores de kainato (KARs). Aunque se ha trazado una frontera farmacológica clara entre los NMDAR y las otras clases de receptores de glutamato ionotrópicos, esta separación entre los AMPAR y los KARs fue difícil de esbozar y, durante mucho tiempo, los dos tipos se han agrupado en lo que se ha denominado el subtipo de receptor no-NMDA. Efectivamente, aunque el kainato muestra una clara preferencia por los KARs, tiene un efecto muy significativo sobre los AMPAR a dosis relativamente bajas. La imposibilidad de distinguir entre estos dos receptores, llevaron al campo a un estancamiento que duró hasta mediados de los 90.

En 1995, nuestro grupo identificó y caracterizó el primer antagonista selectivo para los AMPAR, una 2,3-benzodiazepina diseñada en el Instituto de Química Médica de Budapest denominada GYKI53655 (posteriormente renombrada a LY300168), que hizo posible el aislamiento farmacológico de las respuestas mediadas por los KARs de las mediadas por los AMPAR³⁹ y allanó el camino al descubrimiento de varias de las funciones jugadas por los KARs en la fisiología sináptica. Así pues, la clonación de una serie de subunidades del receptor de kainato junto a su aislamiento farmacológico supuso un verdadero avance en el estudio de estas moléculas y constituyó la base sobre la que se ha construido el espectacular progreso en su comprensión durante las últimas décadas (ver figura 11).

Ciertamente, la disponibilidad del GYKI53655 permitió explorar directamente si la estimulación de las neuronas excitadoras va acompañada de la activación postsináptica de los receptores de kainato en varias áreas cerebrales. Las primeras observaciones realizadas en cultivos de células del hipocampo parecían indicar que no era así. A pesar de que estas neuronas expresaban KARs funcionales, no se pudo registrar corriente excitadora postsináptica (EPSC) alguna en presencia de antagonistas de los receptores AMPA y NMDA⁴⁰. Sin embargo, estudios posteriores realizados en cortes cerebrales han identificado un conjunto de sinapsis que poseen receptores de kainato y han empezado a revelar ciertos aspectos de su función fisiológica⁴¹⁻⁴³. La vía de las fibras musgosas, la conexión entre las células granulares del giro dentado y las neuronas piramidales CA3 del hipocampo, fue la primera sinapsis en la que se detectaron KARs sinápticos^{42,44}. La corriente asociada a los KARs presentaba unas

propiedades cinéticas lentas, que es una característica común a la mayoría de las respuestas sinápticas mediadas por receptores de kainato descritas hasta ahora.

Igualmente, las interneuronas presentes en los estratos radiatum y oriens del hipocampo contienen una población de receptores postsinápticos de kainato en la conexión que reciben de las células principales^{41,45}. También se han identificado receptores postsinápticos de kainato en regiones cerebrales distintas del hipocampo, como el cerebelo^{43,46}, el cuerpo estriado⁴⁷, la médula espinal⁴⁸ y la amígdala⁴⁹. Se desconoce el impacto de estos receptores en la transmisión sináptica, pero se ha propuesto que su activación está asociada a una sobreinhibición de las células piramidales CA1⁴¹. Igualmente, una característica notable de las respuestas mediadas por KARs en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal es que sólo pueden ser provocadas por la estimulación de los axones aferentes a una intensidad lo suficientemente alta como para activar las fibras A δ y C de alto umbral, planteando la posibilidad de que el receptor de kainato pueda estar implicado exclusivamente en la nocicepción a este nivel⁴⁸.

Aunque el tamaño de los EPSCs mediados por los KARs es 10 veces menor que la corriente mediada por los AMPAR, la mayor duración de la primera dota a esas sinapsis de una mayor integración de las entradas sinápticas y por tanto impone un procesamiento de la información diferencial en las mismas. Por otra parte, el receptor de kainato que media las corrientes sinápticas es probablemente heteromérico. Por un lado, GluK1 y GluK2, las dos subunidades más abundantes en el cerebro, pueden formar canales heteroméricos⁵⁰ y experimentos subsecuentes demostraron que las subunidades de alta afinidad, GluK4 y GluK5, son subunidades clave en el direccionamiento de los KARs a las sinapsis, indicando que la mayoría de los KARs sinápticos, si no todos, deben ser heteroméricos e incluir una de las subunidades de alta afinidad⁵¹. Aunque se sabe poco sobre GluK4 y GluK5, hay datos que indican un papel de GluK5 en la plasticidad sináptica. De hecho, la regulación de GluK5 por fosforilación parece ser un mecanismo de depresión sináptica a largo plazo en las sinapsis establecidas por las fibras musgosas sobre las neuronas de CA3 hipocámpicas⁵². También parece que GluK5 desempeña un papel importante en procesos de desarrollo como la maduración y la extensión de neuritas⁵³. Por tanto, aunque estas subunidades de alta afinidad no son capaces de formar KARs funcionales por sí solas, parecen tener una influencia fundamental en la biología de los KARs.

5.3 Receptores de Kainato presinápticos

Además de su papel postsináptico, los receptores de kainato modulan la liberación de transmisores mediante un mecanismo presináptico³⁹. Algunos de los primeros experimentos apuntaban a una posible localización presináptica de este subtipo de receptor, aunque la falta de agentes farmacológicos específicos hacía imposible establecer la identidad real de los receptores analizados. De nuevo, el uso de GYKI53655 eliminó en gran medida estas ambigüedades, permitiendo revisar y ampliar los experimentos originales. Como resultado, ahora sabemos que los receptores de kainato están presentes en un subconjunto de terminales tanto excitatorias como inhibitorias, donde afectan a la liberación del neurotransmisor y por tanto regulan el equilibrio excitación/inhibición, imprescindible para mantener niveles de excitabilidad tisular dentro de la normalidad.

Los experimentos realizados en rodajas de cerebro han proporcionado pruebas de la participación de los receptores de kainato en la regulación de las sinapsis excitatorias de las vías colaterales de Schaffer⁵⁴⁻⁵⁶ y de las

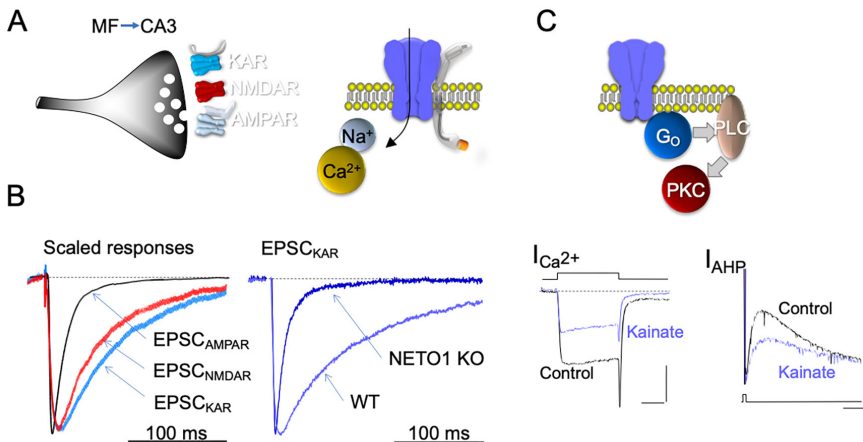


Figura 12. Mecanismos de señalización para los Receptores de Kainato (KARs). A. Representación esquemática (izquierda) de una sinapsis de fibras musgosas del hipocampo y la permeación de cationes (derecha) por KARs ionotrópicos en conjunción con proteínas auxiliares NETO. B. Izquierda. La señalización canónica de KARs en neuronas piramidales CA3 genera corrientes postsinápticas excitatorias (EPSCs) con cinética más lenta que las EPSCs mediadas por AMPARs, pero similar a las corrientes mediadas por NMDARs. Derecha. Estas cinéticas lentas son conferidas por la proteína auxiliar NETO1 KAR. C. Izquierda. La señalización metabotrópica o no canónica por KARs implica la activación de una proteína G_o, fosfolipasa C (PLC) y proteína quinasa C (PKC). Derecha. Este modo de señalización regula, entre otras cosas, la función de las corrientes de Ca²⁺ dependientes de voltaje de tipo N (I_{Ca2+}), afectando probablemente a procesos asociados como la liberación de neurotransmisores. Además, inhibe la activación de los canales de K⁺ dependientes de Ca²⁺ que generan corrientes de poshiperpolarización (I_{AHP}), aumentando la excitabilidad de las neuronas. Figura reproducida de Valbuena y Lerma, 2021¹¹³ con modificaciones.

fibras musgosas⁵⁶⁻⁵⁸ del hipocampo. La administración de kainato produce una modulación bifásica de la amplitud del EPSC en neuronas de CA1⁵⁵. Curiosamente, concentraciones bajas del agonista son eficaces para inducir exclusivamente el aumento de la respuesta sináptica, por lo que se piensa que una activación moderada de los receptores provoca una facilitación de la transmisión, mientras que estimulaciones más intensas provocan la inhibición de la liberación de neurotransmisor.

La modulación de la liberación de GABA por la activación de los receptores de kainato también se ha descrito tanto en el hipocampo⁵⁹⁻⁶² como en el hipotálamo⁶³, lo que implica que los receptores de kainato reducen la eficacia de las conexiones inhibitorias en varias estructuras. Aunque algunas evidencias indican que en determinadas condiciones los receptores del kainato localizados en el terminal GABAérgico podrían facilitar la liberación de este neurotransmisor.

5.4 Señalización no-canónica del receptor de Kainato

Como hemos dicho, los KARs se localizan tanto pre- como postsinápticamente, y participan en la modulación de la liberación de neurotransmisores y la excitabilidad celular, influyendo así en la dinámica de la red. Uno de nuestros más notables hallazgos puso de manifiesto que los KARs ejercen muchos de sus efectos a través de una vía metabotrópica, constituyendo el ejemplo más destacado de un receptor ionotrópico de glutamato que posee la esperada señalización canónica (como canal iónico) y otra mediada por la activación de segundos mensajeros que, junto a José Luis Rozas denominamos, no canónica⁶⁴⁻⁶⁶.

La liberación de neurotransmisores es un proceso estrechamente controlado que define la influencia de una neurona sobre otra y muchos factores desempeñan un papel importante en la modulación de la liberación sináptica de neurotransmisores, entre ellos la actividad y disponibilidad de los receptores presinápticos. La localización presináptica de los KARs les confiere la capacidad de regular este proceso en diferentes sinapsis y, como se ha mencionado, los KARs modulan la liberación de transmisores de forma bidireccional, facilitando⁶³ o inhibiendo⁶² la liberación de GABA⁶² y glutamato. La inhibición, pero no la facilitación, es sensible a la toxina Pertussis (Ptx; un inhibidor de proteína Gi/o) y a la Calphostina-C (un inhibidor de la PKC), lo que demuestra que los KARs activan una vía metabotrópica, de modo similar a lo que lo hacen los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluRs)^{64,67}.

La modulación de la excitabilidad celular constituye un ejemplo de plasticidad no sináptica y define el “output” neuronal. Entre los diferentes factores que modulan dicha salida, la corriente posthiperpolarizante (I_{AHP}) es el más prominente. Tanto en las células piramidales de CA1 como las de CA3, la activación de los KARs reduce reversiblemente la fase lenta o media de la I_{AHP} (sI_{AHP} o mI_{AHP}) a través de una cascada de señalización metabotrópica en la que participan una proteína Gi/o y la PKC, produciéndose así un aumento de la tasa de disparo^{68,69}. Igualmente sucede en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal (DRG), donde el kainato provoca una reducción de la mI_{AHP} que requiere la expresión de GluK1, pero no de GluK5⁷⁰.

Así pues, una parte crucial del control de la liberación de neurotransmisores y de la excitabilidad celular por los KAR depende de la activación de vías metabotrópicas más bien clásicas, lo que pone de relieve la importancia de este modo no-canónico de señalización en la actividad de estos receptores.

Nuestro grupo fue más allá y con Izabela Rutkowska-Wlodarczyk realizó un análisis proteómico para definir las proteínas que interactúan con el dominio C-terminal de la subunidad GluK1⁷⁰. Así identificamos una variedad de proteínas con diversas funciones, incluyendo la subunidad α Go de una proteína G. Estas interacciones se verificaron mediante distintos ensayos *in vitro* e *in vivo*, y la activación de la proteína Go por GluK1 se validó en experimentos de transferencia de energía por resonancia de bioluminiscencia, confirmándose la especificidad de esta asociación en ratones deficientes en GluK1 (Figura 13). Así, estos datos no sólo revelaron varios componentes del interactoma de los KARs, sino que demostraron que las proteínas GluK1 y Go son socios naturales y, por tanto, responsables de los efectos metabotrópicos de las KARs.

En la búsqueda de funciones de las distintas subunidades de los KARs en la fisiología sináptica, estudiamos el papel que estos receptores podrían desempeñar en el cerebelo, una región con circuitos neuronales bien definidos, expresión neuronal específica de subunidades KAR e implicación directa en el comportamiento motor. Aunque en el cerebelo se expresan varias combinaciones de subunidades KAR, las células de Purkinje, la principal fuente de salida de la corteza cerebelosa, expresan exclusivamente subunidades GluK1 y GluK4⁷¹. Las células de Purkinje reciben entradas excitatorias de dos fuentes: las fibras paralelas (PF), que son axones provenientes de las células granulares, y las fibras trepadoras

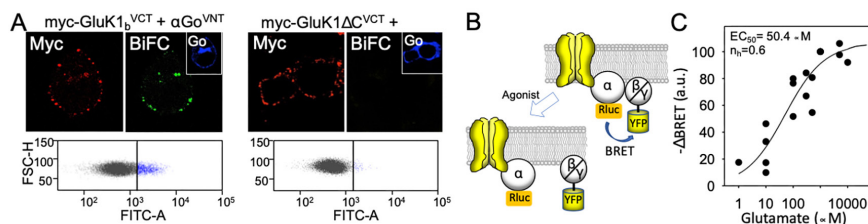


Figura 13. Interacciones molecular y funcional de GluK1 y proteína Go. A. Las subunidades recombinantes myc-GluK1b con el dominio carboxi-terminal de la proteína fluorescente Venus (VCT) fueron co-transfectadas con subunidades αGo con el dominio amino-terminal de Venus (VNT) en células HEK. La reconstitución por fluorescencia de Venus (paneles superiores) demuestra la interacción entre GluK1b y alfa Go, que se revela mediante puntos amarillos de fluorescencia en células que expresan ambas proteínas (paneles superiores) y se cuantifica mediante la clasificación celular activada por fluorescencia (paneles inferiores; puntos azules). Derecha. En mutantes de GluK1b que carecen del dominio carboxi-terminal de la subunidad (myc-GluK1bΔC^{VCT}), se pierde la reconstitución de la fluorescencia de Venus (panel BiFC), como muestra la ausencia de células clasificadas (gráfico inferior), lo que sugiere que el dominio carboxi-terminal de GluK1b es necesario para la interacción con Go. B, Diagrama que representa el ensayo de transferencia de energía por resonancia de bioluminiscencia (BRET) utilizado para estudiar la activación de una proteína G heterotrimérica por receptores GluK1 en células vivas. Las subunidades αGo y γ2 están fusionadas con el donador de energía (Rluc) y el aceptor (YFP), respectivamente. La activación del receptor genera la disociación del complejo de proteínas G y la pérdida de transferencia de energía. C, Curva dosis-respuesta para glutamato induciendo la pérdida de señal BRET en células transfectadas con GluK1, que expresan estas construcciones. Figuras reproducidas de Rutkowska-Wlodarczyk, Aller, Valbuena, Bologna, Prézeau, y Lerma, 2015.⁷⁰

(CF), que se originan en las neuronas de la oliva inferior. Para investigar la implicación de los KARs en la neurotransmisión excitatoria, examinamos los EPSCs evocados por estimulación de las PF y CF (PF-EPSCs y CF-EPSCs, respectivamente) en las células de Purkinje utilizando cortes de cerebelo provenientes de ratones control y de ratones a los que se había anulado el gen *Grik4* o el *Grik1*. Estos estudios indicaron que, aunque la participación de los KARs es nula en la sinapsis de las PF, los CF-EPSCs están mediados en parte por KARs compuestos por subunidades GluK1 y GluK4. En colaboración con el laboratorio de Michi Yuzaki, de la Keio University School of Medicine de Tokyo, investigamos los fenotipos cerebelosos de los ratones carentes de GluK1 o GluK4. Pudimos demostrar que los KARs juegan un papel importante en la regulación de la integridad sináptica CF-PC, la plasticidad y el aprendizaje motor en el cerebelo. Sorprendentemente, descubrimos que los KARs postsinápticos, independientemente de las funciones ionotrópicas o metabotrópicas, sirven como organizadores sinápticos al formar un complejo de andamiaje

con la proteína C1q-like 1 (C1ql1), una proteína secretada por las CFs⁷² y el inhibidor de angiogénesis cerebral-específico 3 (Bai3), un receptor acoplado a proteína G de tipo adhesión⁷³ expresado en las dendritas de las células de Purkinje. Basándonos en la relación jerárquica observada en la localización sináptica, es probable que el complejo KAR-C1ql1-Bai3 se forme a través de la unión de C1ql1 a GluK4, lo que conduce a la estabilización mutua de su localización sináptica. Posteriormente, Bai3 es incorporado a este complejo a través de su interacción con C1ql1. Nuestros datos indican, además, que el dominio amino-terminal de GluK4 solo, desprovisto de los dominios que forman el poro del canal y del dominio intracelular, es suficiente para rescatar los fenotipos cerebelosos en los ratones GluK4 KO. Por tanto, en un trabajo publicado recientemente⁴³, postulamos que los KARs postsinápticos desempeñan una función adicional más allá de su papel como receptores sinápticos, ya que orquestan la formación/mantenimiento de sinapsis y la plasticidad sináptica, proporcionando un andamiaje mediante el complejo tripartito KAR-C1ql1-Bai3, independientemente de las funciones de canal iónico o metabotrópicas de estos receptores, descritas con anterioridad. Esto implica una función estructural de los KARs completamente desconocida hasta ahora (Figura 14).

El descubrimiento de que los KARs, como auténticos receptores de glutamato ionotrópicos que median en la transmisión sináptica, también actúan como proteínas de andamiaje regulando la integridad sináptica, nos lleva a postular un papel estructural general para los receptores de glutamato ionotrópicos. Es importante destacar que el dominio amino-terminal de

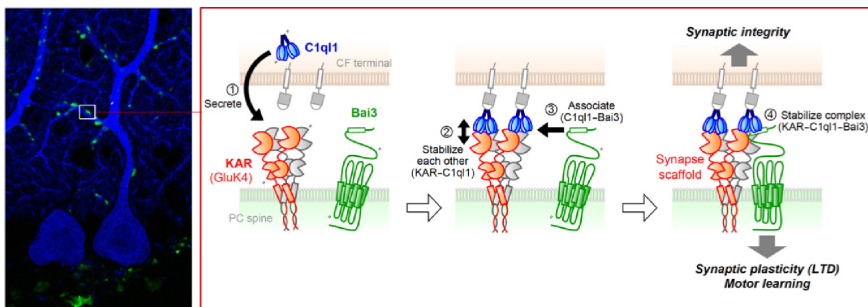


Figura 14. Modelo propuesto que ilustra el complejo KAR-C1ql1-Bai3 en las sinapsis de las fibras trepadoras con las células de Purkinje (recuadro izquierdo) para la integridad sináptica, la LTD y el aprendizaje motor. C1ql1, secretado por los fibras trepadoras (CF terminal), se une a GluK4, lo que conduce a la estabilización mutua de su localización sináptica en las sinapsis CF-PC (PC Spine). Posteriormente, Bai3 se hace funcional al interactuar con C1ql1 y estabilizar el complejo KAR-C1ql1-Bai3 necesario para la integridad sináptica, la LTD y el aprendizaje motor. Paneles tomados de Kakegawa, Paternain y cols, 2024.⁴³

los iGluRs se sitúa estratégicamente cerca de la membrana presináptica, lo que lo convierte en un lugar ideal para la adhesión sináptica a través de interacciones con proteínas proporcionadas por el sitio presináptico. Teniendo en cuenta el éxito de los conectores sinápticos sintéticos basados en la estructura de Cbln1 en la restauración de las sinapsis dañadas en modelos de ratón de la enfermedad de Alzheimer y la lesión de la médula espinal⁷⁴, el estudio arriba detallado tiene implicaciones interesantes para el diseño de conectores sinápticos basados en las proteínas de la familia C1ql. Estos conectores podrían adaptarse a combinaciones específicas de subunidades de KARs y AMPARs dentro de circuitos neuronales específicos, ofreciendo vías prometedoras para futuras investigaciones y aplicaciones terapéuticas.

5.5. Receptores de kainato y patología cerebral

La búsqueda de causas genéticas que pudieran explicar los trastornos de la mente ha revelado que los pacientes psiquiátricos pueden presentar mutaciones en una amplia variedad de genes⁷⁵. Dado que la genética humana es, en última instancia, una ciencia observacional más que experimental, y dadas las limitaciones éticas y prácticas de la biología experimental humana, los modelos animales se revelan como una salida necesaria y útil en la investigación tanto de la fisiopatología como en el posible desarrollo de tratamientos. La creciente facilidad para desarrollar modelos de roedores e invertebrados mediante manipulación genética u otros medios está posibilitando el entendimiento de enfermedades devastadoras, aunque no se pueden obviar las dificultades intrínsecas que conlleva la modelización de trastornos que en muchos casos parecen exclusivamente humanos⁷⁶. Debido a la complejidad de la maquinaria usada por las neuronas para transmitir información, no es sorprendente que una fracción sustancial de los genes que se ven alterados en enfermedades cerebrales sean genes que codifiquen para proteínas sinápticas⁷⁷. Este hecho suscita la idea de que la función aberrante de las sinapsis puede estar en el núcleo de diferentes trastornos cerebrales, denominados colectivamente sinaptopatías⁷⁸.

La generalización de las tecnologías de secuenciación del DNA ha hecho posible la asociación de mutaciones o variabilidades genéticas con enfermedades, dando lugar a una explosión de estudios que han relacionado los KARs con enfermedades cerebrales, como trastornos del espectro autista, la esquizofrenia, la depresión y el trastorno bipolar⁷⁹. Análogamente, diversos estudios encontraron una disminución de los niveles de mRNA de *GRIK1*, *GRIK2*, *GRIK3* y *GRIK5* en el hipocampo y la corteza perirrinal de esquizofrénicos, hallazgos que fueron confirmados por la descripción

de niveles proteicos reducidos de estas subunidades en las dendritas de células piramidales, tanto del hipocampo como la corteza prefrontal de estos pacientes⁸⁰⁻⁸⁴. Dada la gran importancia de unos niveles adecuados de expresión de los KARs para mantener la transmisión sináptica a niveles correctos, las alteraciones mencionadas de las diferentes subunidades receptoras pueden contribuir al deterioro de ésta y, en última instancia, a la fisiopatología del trastorno mental.

Sin entrar en mayor detalle, algunas variantes de los genes humanos *GRIK3* y *GRIK4* se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia. La variación de *GRIK3* parece que afecta a la estabilidad de la proteína más que a las propiedades biofísicas del receptor⁸⁵. En lo que se refiere a las alteraciones en la secuencia de *GRIK4*, el análisis de los reordenamientos cromosómicos de un paciente permitió describir 3 variantes (denominadas SNPs, del inglés Single Nucleotide Polimorphisms), así como el haplotipo subyacente, que aparecían con mayor frecuencia en pacientes con esquizofrenia^{86,87}. Todos estos SNPs se localizan en secuencias intrónicas, lo que sugiere que la regulación de los niveles de mRNA, más que alteraciones en la conformación de las proteínas o sus propiedades biofísicas, serían las responsables de los trastornos. Ciertamente, la ablación de *Grik4* en ratones conduce a una reducción en la inhibición pre-pulso, una prueba de integración sensoriomotora en la que los pacientes con esquizofrenia muestran deficiencias⁸⁸.

GluK2, la subunidad KAR más abundantemente expresada en cerebro, se ha asociado con trastornos del espectro autista en al menos 33 pacientes^{89,90}. alguna de estas mutaciones puede conferir una distinta composición subunitaria del receptor⁹¹, lo que, aunque no ha sido determinado, podría dar lugar a una disminución del receptor funcional en estos pacientes.

5.5.1 *Grik4*, autismo, esquizofrenia

El estudio de la relación entre *GRIK4* y el trastorno del espectro autista constituye un caso único en nuestra comprensión de la asociación de los KARs con los trastornos mentales. En 2012, Anthony Griswoold y colaboradores, realizando un estudio independiente para correlacionar variaciones del número de copias génicas que pudieran estar asociadas a susceptibilidad de enfermedades cerebrales, identificaron diversas deleciones y duplicaciones en pacientes que presentaban trastornos del espectro autista^{92,93}. En un paciente autista se encontró una duplicación *de novo* del frag-

mento del cromosoma 11 que engloba a *GRIK4*. Igualmente, un análisis de ligamiento genómico indicó que este gen se ve asociado también con diferentes endofenotipos de esquizofrenia⁹⁴.

El posible aumento de la dosis de esta subunidad causado por la duplicación del segmento cromosómico nos animó junto a Isabel Aller a generar un modelo de ratón transgénico que sobreexpresara el gen *Grik4*⁹⁵ con el fin de estudiar el efecto que el exceso de dosis de este gen pudiera tener sobre la patofisiología del autismo y endofenotipos de la esquizofrenia. El análisis conductual de este ratón modificado genéticamente reveló una marcada disminución de las interacciones sociales, uno de los endofenotipos característicos del autismo. Igualmente, encontramos que estos ratones presentan alteraciones en la transmisión sináptica tanto del hipocampo como de los núcleos principales de la amígdala cerebral^{95,96}. Ciertamente, en el complejo de la amígdala, aumentos modestos en la proteína GluK4 están asociados con la ganancia sináptica en sinapsis seleccionadas, lo que resulta en un desequilibrio de la salida del circuito. Este efecto se consigue no sólo aumentando la probabilidad de liberación sináptica, sino también potenciando el componente postsináptico mediado por el AMPAR. De hecho, el exceso de GluK4 parece retrasar la maduración de las sinapsis, ya que siguen estando enriquecidas en subtipos de AMPARs característicos de las sinapsis jóvenes. Curiosamente, tanto los fenotipos sinápticos como los conductuales se recuperan tras la normalización de la dosis del gen *Grik4*.

Obviamente, la organización circuital del cerebro es un sistema complejo y flexible que permite la integración, modulación y transmisión de información. El correcto funcionamiento de los circuitos cerebrales es esencial para todas las funciones cerebrales, desde las más básicas como el reflejo, hasta las más complejas, como el pensamiento y la memoria. Este notable efecto sobre la transmisión sináptica que tiene una mayor disponibilidad de GluK4 en la sinapsis puede explicar las anomalías conductuales evidentes en enfermedades como los trastornos del espectro autista o la esquizofrenia.

En el caso del hipocampo –donde la expresión de GluK4 está enriquecida en terminales de fibras musgosas y células piramidales CA3–, la sobreexpresión de *Grik4* causa un aumento en las respuestas postsinápticas en CA3 pero, lo que es más importante, una alteración en la plasticidad de corta duración de las fibras musgosas. Dado el papel de los KARs en la generación de esta plasticidad en las fibras musgosas-CA3, las alteraciones

asociadas a la sobreexpresión de *Grik4* tienen un profundo impacto en la función del hipocampo. De hecho, el aumento de la ganancia sináptica causada por la sobreexpresión de *Grik4* conduce a una alteración de la relación entrada-salida de esta estructura *in vivo*⁹⁵, lo que recapitula el aumento de la actividad hipocámpica observada en humanos sanos portadores de la variación rs58575285, que causa mayor abundancia de GluK4 en estos individuos. Este es un ejemplo excelente en el que una característica fisiológica observada en humanos es reproducida en modelos animales portadores de una alteración molecular análoga (Figura 15).

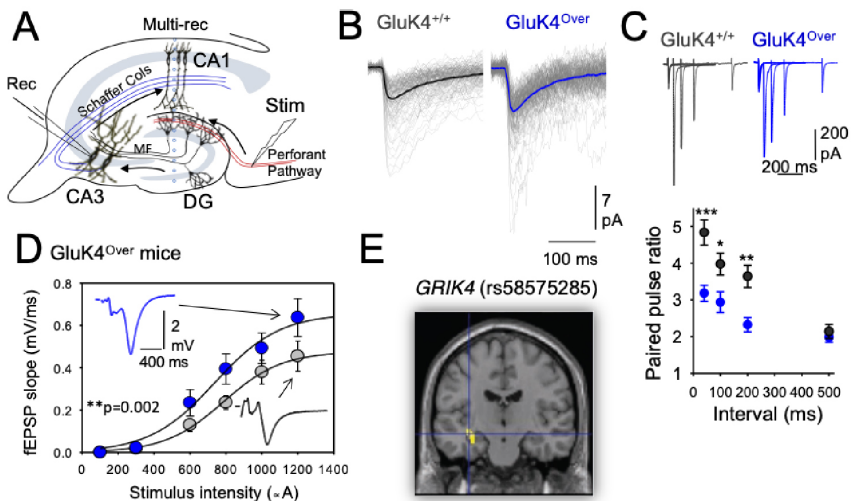


Figura 15. Recapitulación de fenotipos humanos en un modelo de ratón de sobreexpresión de *Grik4*. A. En unos estudios, se registraron mediante patch-clamp las neuronas piramidales CA3 en rodajas de hipocampo, mientras que en los experimentos *in vivo* las sondas extracelulares con múltiples electrodos se dispusieron en CA1 y giro dentado, para obtener curvas de entrada-salida. B. La Amplitud de los EPSCs espontáneos mediados por KAR en neuronas piramidales de CA3 de ratones que sobreexpresan GluK4 son mayores en comparación con las neuronas control (GluK4^{over} y GluK4^{+/+}, respectivamente). Las líneas continuas representan la media de todos los EPSC. C. La disminución de la facilitación por pares de pulsos de las sinapsis fibra musgosa-CA3 en ratones GluK4^{over} (trazos y puntos azules) indica un aumento de la probabilidad de liberación de glutamato en estas sinapsis enriquecidas con GluK4. D. Los ratones GluK4^{over} (puntos azules) muestran un aumento de la relación entrada-salida del circuito trisináptico, medido por el EPSP trisináptico, inducido por la estimulación de la vía perforante. E. Esta mayor relación entrada-salida recapitula la mayor actividad hipocámpica observada en humanos portadores de la variante rs58575285 de *GRIK4*, que da lugar a una sobreexpresión de la subunidad GLUK4. La imagen representa la región cerebral ocupada por el hipocampo izquierdo) en la que la actividad neta –medida mediante fMRI– aumenta significativamente en los sujetos portadores de la variante rs58575285 en comparación con los controles no portadores (véase Whalley et al., 2009¹¹⁴). Paneles A, B, C y D tomados de Aller et al. (2015)⁹⁵. Panel E tomado de Whalley et al., (2009).¹¹⁵

Por tanto, las alteraciones fisiológicas asociadas a la sobreexpresión de *Grik4* pueden explicar el deterioro social, la ansiedad y los fenotipos análogos a la depresión humana encontrados en estos ratones^{95,96}. En conjunto, el caso de la sobreexpresión de *Grik4* constituye un ejemplo de cómo una traslación de los estudios de asociación en humanos a la investigación básica en roedores puede aclarar los mecanismos por los que las mutaciones de los KARs provocan trastornos mentales.

5.5.2 El caso del Síndrome de Down

GRIK1, el gen que codifica la subunidad GluK1, se localiza en el cromosoma humano 21 (HSA21). Dado que la causa genética particular del Síndrome de Down (SD) es que el cromosoma HSA21 aparece triplicado, no es necesario ningún análisis de asociación para sospechar la relación de esta patología con la subunidad del KAR. Por el contrario, este hecho implica que los pacientes de este síndrome portan una copia genética extra de *GRIK1*. En el hipocampo, la expresión de *Grik1* está restringida principalmente a las interneuronas⁵⁰. Dado que se ha demostrado que los KARs presinápticos regulan de forma bidireccional la transmisión GABAérgica mediante sus vías de señalización ionotrópicas y metabotrópicas, la triplicación de *GRIK1* se erige como una causa plausible de las alteraciones sinápticas inhibitorias descritas en el SD.

Con el fin de determinar la contribución del exceso de GluK1 al SD, primero con Wilfried Mazier y más tarde con Sergio Valbuena realizamos un estudio para eliminar una de las tres copias de *Grik1* presentes en un modelo murino de DS, el ratón Ts2Cje, mientras se mantenía la trisomía del resto de los genes en el segmento triplicado del cromosoma 16⁹⁷, que contiene los genes ortólogos del HSA21 involucrados en DS. Así, con la ayuda de Alvaro García, desarrollamos una batería de pruebas conductuales que reveló que la normalización específicamente de la dosis de *Grik1* hacía recuperar los déficits de memoria espacial, característicos de este síndrome y que están presentes en el modelo Ts2Cje, y que coinciden con las observadas en niños y adultos jóvenes con SD. Un análisis detallado de los mecanismos fisiológicos que pudieran explicar estos déficits de memoria espacial reveló que la inhibición dendrítica sobre las neuronas piramidales CA1 está desequilibrada en los ratones Ts2Cje.

Este desequilibrio se debe a la existencia de una mayor probabilidad de liberación de GABA sobre las dendritas distales de las células piramidales de CA1 y una menor probabilidad de liberación en la región perisomática

de las mismas neuronas (Figura 16). Las interneuronas de CA1 ejercen un control estricto sobre las entradas sinápticas excitatorias que llegan a las células piramidales^{98,99} y es probable que el desequilibrio inhibitorio encontrado en Ts2Cje conduzca a una regulación deficiente de la información excitatoria en esta región, dando lugar a los déficits de memoria espacial encontrados en estos ratones. La normalización de *Grik1* produjo una reducción de la probabilidad de liberación de GABA en las dendritas de las

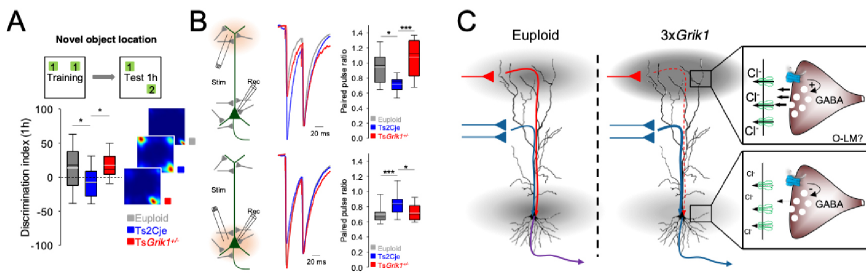


Figura 16. La sobreexpresión de GluK1 en un modelo de ratón con síndrome de Down (SD) deteriora la memoria espacial a través de alteraciones de la liberación de GABA en CA1. A. La sobreexpresión de subunidades GluK1 en el modelo de ratón Ts2Cje de SD provoca déficits de memoria espacial. Tras el entrenamiento en una arena abierta con dos objetos idénticos, se cambió la ubicación de un objeto y se comprobó la preferencia por la ubicación conocida frente a la nueva. Los ratones Ts2Cje no recordaron la ubicación original y no mostraron preferencia por la nueva en comparación con sus compañeros de camada euploides. La normalización de la dosis de *Grik1* dentro de un fondo trisómico (aquí llamado TsGrik1+/-) resultó en una recuperación de la memoria espacial en estos ratones. B. Pair Pulse Ratio (PPR) de IPSCs evocados por estimulación eléctrica de sinapsis inhibitorias distales, como medio para estimar la probabilidad de liberación de GABA. La reducción del PPR sugiere que la probabilidad de liberación de GABA desde sinapsis distales está aumentada mientras que desde terminales proximales se ve disminuida en ratones Ts2Cje, un fenotipo que se restaura totalmente a niveles euploides tras la normalización de *Grik1*. C. Modelo propuesto para explicar los déficits de memoria en SD. En los ratones euploides, la actividad inhibitoria (representada como áreas sombreadas en las dendritas distales y en la región perisomática) modula la influencia de las entradas excitatorias procedentes de la vía temporoamónica (TA, que incide en las dendritas de las células piramidales distales, marcadas en rojo) y de las colaterales de Schaffer (SC, los axones asociativos/comisurales de las neuronas piramidales CA3, marcados en azul). La integración adecuada de las diferentes entradas excitatorias da lugar a una salida equilibrada, lo que permite la correcta ejecución de tareas relacionadas con la memoria espacial. Por el contrario, los ratones Ts2Cje presentan alteraciones dependientes de *Grik1* en la inhibición sináptica que resultan en un tono inhibitorio bidireccionalmente alterado sobre el eje somatodendrítico de las células piramidales CA1. Estas alteraciones en el tono inhibitorio son consecuencia de una mayor liberación de GABA en las regiones distales (derecha, recuadro superior) y una menor liberación en las proximales (derecha, recuadro inferior) causadas por la sobreexpresión de KARs presinápticos que contienen GluK1 en las sinapsis inhibitorias. Como consecuencia, las entradas excitatorias que llegan a través de la vía TA se atenuarían y la salida de las células piramidales estaría dominada por las entradas SC. Esta alteración de la puerta de entrada excitatoria puede explicar los déficits observados en la memoria espacial de estos ratones. Gprot: Proteína G; O-LM: Oriens-lacunosum moleculare interneuron. Figura reproducida de Valbuena y Lerma, 2021.¹¹³

células piramidales distales de CA1 y un aumento del área perisomática, aboliendo la inhibición desequilibrada presente en los ratones Ts2Cje. Tras haber demostrado que los déficits de memoria son responsabilidad del exceso de función de *Grik1*, la normalización genética nos permitió comprobar uno de los supuestos asumidos en el SD, a saber, que una sobreinhibición subyace a los fenotipos cognitivos del DS al afectar a la plasticidad a largo plazo^{100,101}. Aunque la normalización de *Grik1* resultó en una recuperación de las alteraciones sinápticas inhibitorias y del deterioro de la memoria espacial, no tuvo ningún efecto sobre los déficits de LTP, lo que sugiere que estos déficits de LTP no están causalmente relacionados ni con la inhibición excesiva en los ratones Ts2Cje, ni en el origen del deterioro de memoria espacial asociado al DS. En conjunto, nuestro estudio ilustra cómo una intervención genética precisa podría resolver cuestiones en el campo del DS, así como la forma en que la variación del número de copias de *Grik1* conduce a déficits de comportamiento tangibles a través de procesos complejos derivados de alteraciones de la transmisión sináptica.

En resumen, nuestros estudios, junto al de otros investigadores, realizados a lo largo de estos últimos años señalan diversas funciones para los receptores de kainato en el cerebro, con una consecuencia clara en la generación de la conducta animal. Estas funciones y sus interrelaciones están resumidas en la figura 17.

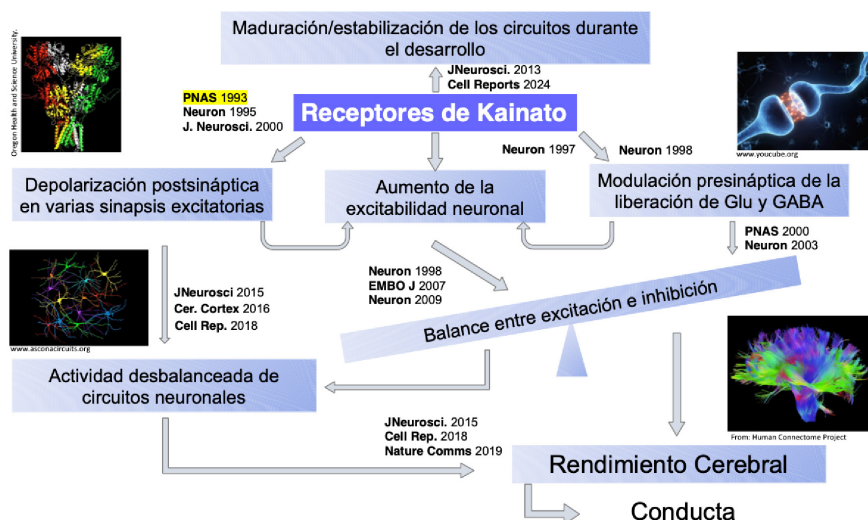


Figura 17. Esquema resumiendo los papeles principales identificados que desempeñan los receptores de kainato en la fisiología cerebral y su impacto en el correcto funcionamiento cerebral. Las citas hacen referencia a los trabajos de nuestro grupo que contribuyeron a estas identificaciones.

EPÍLOGO

Desde la biología molecular de una sola neurona hasta la tremenda complejidad de los circuitos que forman el sistema nervioso humano, nuestra comprensión del cerebro y su funcionamiento ha sufrido un progreso espectacular en el último siglo. Tras los sabios postulados de Cajal, la individualidad de la célula nerviosa y el descubrimiento de los mecanismos de comunicación neuronal, el cerebro presenta una complejidad organizativa y estructural tal que su comprensión aún sigue siendo un desafío en la ciencia. No olvidemos que el cerebro humano se compone de miles de millones de neuronas que interactúan a través de billones de conexiones sinápticas, algunas de cuyas particularidades he tratado de ilustrar y que, conjuntamente determinan la actividad mental, contribuyendo al maravilloso laberinto de la mente.

Afortunadamente, las patologías del cerebro, tanto neurológicas como psiquiátricas, esas que pervierten la mente y extraen el alma del ser humano, han devenido en problemas biológicos en las últimas décadas, haciendo añicos supersticiones y falsas creencias. Si bien el conocimiento fraccionado de muchos de los fenómenos básicos no impide el avance en la comprensión de funciones integrales, la diversidad y complejidad de la transmisión sináptica continúan siendo un obstáculo para comprender los niveles superiores de organización cerebral y dificulta desentrañar los mecanismos que están detrás de los trastornos cerebrales y, en última instancia, los mecanismos subyacentes a la conducta, sea normal o patológica. Como muy bien se menciona en un texto editado para la reciente celebración del 50 aniversario de la Society for Neuroscience (USA)^D, *en la primera mitad del siglo XX los científicos carecían de medios para ligar mente y cerebro. El gran progreso de la biología en la segunda mitad del siglo, empezando por el descifrado de la estructura del DNA, junto a avances neurobiológicos relevantes como el descubrimiento del potencial de acción, el conocimiento de la naturaleza química de la transmisión sináptica, etc sumado a avances tecnológicos espectaculares, han transformado radicalmente la manera de abordar científicamente el problema de la mente y el cerebro, haciendo posible el avance en la comprensión de la mente humana.*

^D *History of the Society for Neuroscience*, written by Marcia Meldrum, Joel Braslow and Rena Selya. Published by the Society for Neuroscience, 2021.

En esta exposición, se ha tratado de resumir algunos de los avances en el conocimiento de la comunicación neuronal con especial mención a nuestras contribuciones a la naturaleza de la recepción del neurotransmisor glutamato. La relación entre la disfunción sináptica y los trastornos neurológicos continúa siendo un área de investigación intensa, ya que los trastornos cerebrales representan una carga significativa para la sociedad en términos de salud y economía. Estos trastornos, que afectan a cientos de millones de personas en todo el mundo, generan un enorme costo social y económico, más de 800.000 millones de € anuales solo en Europa¹⁰² y se estima que uno de cada tres ciudadanos sufre o sufrirá un problema cerebral a lo largo de su vida.

Y es que la organización sináptica del cerebro es una red altamente especializada y dinámica que permite la transmisión de información de manera eficiente y precisa, pero adaptable y constituye la base de todas las funciones cognitivas y motoras del ser humano. De hecho, diversos estudios han encontrado una asociación entre la inteligencia y variaciones de los genes que codifican para proteínas de la densidad postsináptica, concretamente componentes asociados al complejo de señalización del receptor NMDA^{103,104}. En conjunto, estos datos ponen de relieve el papel de la sinapsis como un sistema biológico base de la capacidad intelectual humana.

Como muestra del papel primordial de la sinapsis en el funcionamiento cerebral, en la actualidad existen una variedad de fármacos que modulan la actividad sináptica y que son fundamentales en el tratamiento de diversas enfermedades, como la depresión, la ansiedad, la esquizofrenia, el dolor crónico, el Alzheimer o el Parkinson. Efectivamente, a lo largo de los últimos años se han desarrollado numerosos agentes terapéuticos utilizando diversas estrategias de interacción con los distintos tipos de receptores sinápticos o proteínas involucradas en la transmisión sináptica. Algunas sustancias, actúan como agonistas y se unen a los receptores postsinápticos para desencadenar una respuesta similar a la del neurotransmisor natural. También existen bloqueantes de los receptores, impidiendo que los neurotransmisores actúen sobre los mismos, disminuyendo así su efecto. Este sería el caso del haloperidol, un antipsicótico clásico que bloquea los receptores de dopamina. Otros, actúan aumentando o disminuyendo la síntesis del propio neurotransmisor en la neurona presináptica. También, la alteración de la recaptación de neurotransmisores se ha demostrado eficaz en la modulación de la transmisión sináptica al prolongar o acortar su acción. En este último caso se puede citar la fluoxetina (Prozac) que al inhibir la recaptación de serotonina actúa como un antidepresivo. Algunos ejemplos

más son las benzodiacepinas, que potencian la acción del neurotransmisor inhibitorio GABA. En este grupo se incluye el diazepam (Valium®) o el lorazepam (Orfidal®) que actúan como ansiolíticos efectivos. Para tratar el Alzheimer de moderado a grave, existe un fármaco que es la memantina. La memantina (Namenda®) es un antagonista no competitivo del receptor de NMDA que ayuda a prevenir la excitotoxicidad inducida por el glutamato al limitar la apertura del canal iónico asociado y, por tanto, reducir el número de iones calcio que pueden entrar en la célula. La S-ketamina es un modulador alostérico del receptor de NMDA⁷, aprobado en 2019 por la FDA en forma de aerosol nasal para el tratamiento de la depresión resistente a los antidepresivos tradicionales. Se ha comercializado bajo el nombre de Spravato y ejerce su acción bloqueando el receptor NMDA y promoviendo la plasticidad sináptica en zonas específicas del sistema nervioso, ejerciendo sus efectos antidepresivos de forma rápida.

Muy recientemente, la FDA ha autorizado un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia que es el primero en décadas que tiene un modo de acción distinto al de los fármacos actuales, consiguiendo un mejor alivio de los síntomas con menos efectos secundarios¹⁰⁵. Esta droga, llamada Xanomelina, es un agonista de los receptores muscarínicos de Acetilcolina. La activación de estos receptores reduce la liberación de dopamina, un neurotransmisor fundamental para los síntomas característicos de la esquizofrenia, como las alucinaciones y los delirios.

Estos ejemplos son unos pocos que ponen de manifiesto que una mejor comprensión de las intrincadas redes cerebrales y sus nodos es y seguirá siendo fundamental no solo para entender nuestra mente, saber cómo envejece, cómo enferma sino también para desarrollar nuevas estrategias y terapias para así mejorar la calidad de vida de todos.

A lo largo de su evolución, la especie humana ha desarrollado una mente altamente sofisticada. Esto se ha traducido en la adquisición de un cerebro desproporcionadamente grande en relación con el tamaño corporal, con una corteza cerebral especialmente desarrollada y densamente poblada de neuronas. Efectivamente, el cerebro humano es hasta tres veces mayor en volumen que los cerebros de chimpancés, gorilas y muchos parientes humanos extintos. Esta característica anatómica singular ha permitido la formación de una intrincada red de circuitos neuronales interconectados, cuya precisa configuración es esencial para el correcto funcionamiento de las diversas funciones cognitivas. La mente, en este sentido, emerge como una propiedad compleja de esta red neuronal, aunque no sea exclu-

siva de nuestra especie. Sin embargo, tiene que haber algo en el cerebro humano que lo diferencie del de otros animales, como la revista *Nature* ha enfatizado recientemente¹⁰⁶. Algo que lo hace especial, que nos permite planificar, imaginar el futuro, resolver crucigramas o contar y entender chistes sarcásticos y muchas otras cosas que hacen única a nuestra especie. Y algo que explique por qué los humanos padecemos enfermedades que otros animales no sufren, como el trastorno bipolar o la esquizofrenia. Es en el ser humano donde la mente alcanza su mayor grado de complejidad, manifestándose en capacidades como la memoria, las emociones, la conciencia y los procesos ejecutivos. Puede que sea esta complejidad intrínseca la que simultáneamente dota al cerebro humano de la fragilidad para enfermar. Pero por muy abstractas y etéreas que estas funciones nos parezcan, todas son el resultado de una actividad biológica, de engranajes que funcionan a nivel molecular, celular y circuital en nuestro tejido neuronal^E. Para comprender cabalmente el funcionamiento de este órgano tan complejo, un paso fundamental es conocer la conectividad completa de los circuitos hasta el nivel de sinapsis. Es decir, el análisis exhaustivo de sus conexiones sinápticas, de sus circuitos neuronales y regiones anatómicas, y de cómo éstas se modifican en respuesta a los estímulos externos que recibimos a través de los sentidos. En los últimos años y gracias a inversiones importantes, la tarea de mapear el cerebro y proveer de todos estos detalles, se ha iniciado. Recientemente, hemos asistido a la compleción del conectoma del cerebro de la mosca adulta, *Drosophila melanogaster*, realizado por el “FlyWire”, un consorcio formado por investigadores de 127 instituciones¹⁰⁷. Para ello, ha sido necesario una serie de procesos que se ha beneficiado de la automatización informática y de la inteligencia artificial. Es interesante señalar que, para la detección de posibles errores, se han

^E A pesar de todo, aún hay gente que cree que las enfermedades del cerebro no son el resultado del malfuncionamiento de algunos circuitos cerebrales, de las conexiones que establecen las neuronas entre sí. Según refiere al inicio de su libro “El Cerebro Roto”, Nancy Andreasen, una profesora de psiquiatría de la Universidad de Iowa, Saúl, el primer rey de Israel, no fue la primera ni la última víctima del mal entendimiento de la naturaleza de la enfermedad psiquiátrica¹¹¹. Un líder dotado que cae preso de la depresión en una época en la que esta enfermedad era interpretada como una posesión por espíritus malignos. Sus crisis, que debieron cursar con alteraciones emocionales y pérdida del control de sus acciones, fueron atribuidas a un “espíritu maligno” que lo atormentaba y Dios lo rechazó como rey y eligió a David para sucederlo. No obstante, es necesario indicar que si bien, a juzgar por las descripciones, la idea de que Saúl sufría de depresión es una posibilidad, no es la única ni necesariamente la más acertada. Es importante recordar que la Biblia (1 Samuel) es un texto religioso y culturalmente situado, y que su interpretación puede variar según el contexto y los conocimientos de cada época.

utilizados un gran número de voluntarios con conocimientos específicos. En total, el consorcio ha identificado unas 140.000 neuronas –de las que se ha tipificado el 98%– y más de 50 millones de sinapsis, incluyendo su naturaleza funcional. No cabe duda de que el objetivo de comprender cómo el sistema nervioso, al menos el de la mosca, genera el comportamiento se hace mucho más asequible con estos datos y posibilita la predicción de fenómenos y mecanismos aún no descubiertos.

Con este mismo ánimo, diversas organizaciones, lideradas por el Instituto Allen en EE.UU., están llevando a cabo mapeos sistemáticos del cerebro humano. Por ejemplo, utilizando tecnologías genómicas unicelulares avanzadas y modelos de aprendizaje automático, se ha trazado recientemente una cronología de los cambios celulares y moleculares de la enfermedad de Alzheimer, utilizando tecnologías de genómica espacial y unicelular, y cartografiando los genes activos, la estructura del DNA y la localización precisa de células individuales en muestras de cerebro con alzheimer¹⁰⁸, centrándose en la circunvolución temporal media, un área cerebral que está relacionada con el lenguaje, la memoria y el procesamiento visual. Tras comparar esos datos, provenientes del análisis de más de 3 millones de células, con un mapa celular masivo de referencia del cerebro normal generado anteriormente por el propio Instituto Allen, se llegó a poner de manifiesto que un tipo específico de interneurona (la que expresa somatostatina) es uno de los primeros tipos celulares que se pierden en esta enfermedad, un descubrimiento que pone de relieve posibles dianas para futuras terapias.

Cabe citar, finalmente, que también la tarea de realizar un mapa completo de todas las conexiones de un cerebro de mamífero ya ha empezado. Lo acaba de poner en marcha el citado Instituto Allen, que busca elaborar mapas detallados de las conexiones neuronales tanto del cerebro de ratón como del macaco, con vistas a crear en el futuro los diagramas de cableado y conexiones completos de los cerebros de estos animales y en última instancia del cerebro humano.

Una pregunta natural es si el conocimiento del conectoma permitirá simular el comportamiento, y entender cómo éste se genera. No parece, sin embargo, que el conectoma por sí solo sea suficiente¹⁰⁹. Se necesita información adicional, como cuantas uniones electrotónicas (sinapsis eléctricas) hay y donde, las identidades de los neurotransmisores, los tipos y ubicaciones de receptores, neuromoduladores y hormonas, el papel de las células gliales, las reglas que gobiernan la plasticidad sináptica, etc. En

este sentido, se han identificado ciertos genes asociados a enfermedades psiquiátricas en astrocitos y, como muy bien concluye el Grupo de Trabajo BRAIN 2.0 del Comité Asesor al Director de los NIH (<https://braininitiative.nih.gov/vision/nih-brain-initiative-reports/brain-20-report-cells-circuits-toward-cures>), es probable que cualquier mapa que excluya los tipos de células no neuronales sea incompleto. Así pues, será importante combinar en un único conjunto de datos las mediciones electrofisiológicas, metabólicas, neuroquímicas y de expresión génica de una amplia diversidad de tipos celulares. Esto debería hacerse tanto localmente como en redes distribuidas, a escala meso y macro.

En última instancia, es mediante este conocimiento llevado al cerebro humano que podremos desentrañar los misterios de nuestra mente y, por ende, de nosotros mismos. Si bien la tarea es ardua (un cerebro humano contiene 86.000 millones de neuronas y miles de billones de sinapsis) y aún queda mucho por descubrir, creemos que se está en el camino acertado para alcanzar una comprensión profunda de la naturaleza humana. Por tanto, podemos imaginar en el plano biomédico un futuro en el que la comprensión neurobiológica de la mente conduzca a la identificación de dianas específicas y al desarrollo de tratamientos transformadores de la enfermedad mental, una realidad que se vislumbra en un horizonte construido sobre el conocimiento generado en las últimas décadas y complementado por los enfoques revolucionarios de hoy en día.

REFERENCIAS

1. Südhof, T.C., and Malenka, R.C. (2008). Understanding Synapses: Past, Present, and Future. *Neuron* 60, 469–476. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.10.011>.
2. Sherrington, C.S. (1906). The integrative action of the nervous system. 181–234. <https://doi.org/10.1037/13798-006>.
3. Cajal, S.R. y (1999). Texture of the Nervous System of Man and the Vertebrates, Volume I An annotated and edited translation of the original Spanish text with the additions of the French version by Pedro Pasik and Tauba Pasik. 263–305. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6435-8_11.
4. Kandel, E. R. (2006). In Search of Memory: The Emergence of a New Science of Mind. New York: W. W. Norton. Reviewed by Jason A. Kaufman, PhD, Inver Hills Community College (2010). *Am. J. Clin. Hypn.* 52, 236–237. <https://doi.org/10.1080/00029157.2010.10401723>.
5. Südhof, T.C. (2021). The cell biology of synapse formation. *J. Cell Biol.* 220, e202103052. <https://doi.org/10.1083/jcb.202103052>.
6. Lerma, J., Paternain, A.V., Rodríguez-Moreno, A., and López-García, J.C. (2001). Molecular physiology of kainate receptors. *Physiol. Rev.* 81, 971–998.
7. Hanson, J.E., Yuan, H., Perszyk, R.E., Banke, T.G., Xing, H., Tsai, M.-C., Menniti, F.S., and Traynelis, S.F. (2024). Therapeutic potential of N-methyl-D-aspartate receptor modulators in psychiatry. *Neuropsychopharmacology* 49, 51–66. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01614-3>.
8. Kumar, A. (2015). NMDA Receptor Function During Senescence: Implication on Cognitive Performance. *Front. Neurosci.* 9, 473. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00473>.
9. Bettler, B., Collingridge, G.L., Dingledine, R., Heinemann, S.F., Hollmann, M., Lerma, J., Lodge, D., Mayer, M., Mishina, M., Mülle, C., et al. (2023). Ionotropic glutamate receptors in GtoPdb v.2023.1. IUPHARBPS Guid. Pharmacol. CITE 2023. <https://doi.org/10.2218/gtopdb/f75/2023.1>.

10. Johnson, J.W., and Ascher, P. (1987). Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature* 325, 529–531. <https://doi.org/10.1038/325529a0>.
11. Nowak, L., Bregestovski, P., Ascher, P., Herbet, A., and Prochiantz, A. (1984). Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* 307, 462–465. <https://doi.org/10.1038/307462a0>.
12. Mayer, M.L., Westbrook, G.L., and Guthrie, P.B. (1984). Voltage-dependent block by Mg^{2+} of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* 309, 261–263. <https://doi.org/10.1038/309261a0>.
13. Lerma, J. (1992). Spermine regulates N-methyl-d-aspartate receptor desensitization. *Neuron* 8, 343–352. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(92\)90300-3](https://doi.org/10.1016/0896-6273(92)90300-3).
14. Westbrook, G.L., and Mayer, M.L. (1987). Micromolar concentrations of Zn^{2+} antagonize NMDA and GABA responses of hippocampal neurons. *Nature* 328, 640–643. <https://doi.org/10.1038/328640a0>.
15. Lerma, J., Zukin, R.S., and Bennett, M.V. (1990). Glycine decreases desensitization of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors expressed in *Xenopus* oocytes and is required for NMDA responses. *Proc National Acad Sci* 87, 2354–2358. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.6.2354>.
16. Schofield, P.R., Darlison, M.G., Fujita, N., Burt, D.R., Stephenson, F.A., Rodriguez, H., Rhee, L.M., Ramachandran, J., Reale, V., Glencorse, T.A., et al. (1987). Sequence and functional expression of the GABAA receptor shows a ligand-gated receptor super-family. *Nature* 328, 221–227. <https://doi.org/10.1038/328221a0>.
17. Sumikawa, K., Houghton, M., Emtage, J.S., Richards, B.M., and Barnard, E.A. (1981). Active multi-subunit ACh receptor assembled by translation of heterologous mRNA in *Xenopus* oocytes. *Nature* 292, 862–864. <https://doi.org/10.1038/292862a0>.
18. Parker, I., Gundersen, C.B., and Miledi, R. (1985). On the orientation of foreign neurotransmitter receptors in *Xenopus* oocytes. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B Biol. Sci.* 226, 263–269. <https://doi.org/10.1098/rspb.1985.0095>.

19. Gundersen, C.B., Miledi, R., and Parker, I. (1984). Slowly inactivating potassium channels induced in *Xenopus* oocytes by messenger ribonucleic acid from Torpedo brain. *J. Physiol.* 353, 231–248. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1984.sp015333>.
20. Barnard, E.A., Miledi, R., and Sumikawa, K. (1982). Translation of exogenous messenger RNA coding for nicotinic acetylcholine receptors produces functional receptors in *Xenopus* oocytes. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B Biol. Sci.* 215, 241–246. <https://doi.org/10.1098/rspb.1982.0040>.
21. Kushner, L., Lerma, J., Bennett, M.V.L., and Zukin, R.S. (1989). Using the *Xenopus* Oocyte System for Expression and Cloning of Neuroreceptors and Channels. In *Gene Probes* (Gene Probes), pp. 3–29. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-185251-1.50005-2>.
22. Zukin, R.S., and Bennett, M.V.L. (1995). Alternatively spliced isoforms of the NMDAR1 receptor subunit. *Trends Neurosci.* 18, 306–313. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(95\)93920-s](https://doi.org/10.1016/0166-2236(95)93920-s).
23. Nakanishi, N., Axel, R., and Shneider, N.A. (1992). Alternative splicing generates functionally distinct N-methyl-D-aspartate receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 89, 8552–8556. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.18.8552>.
24. Moriyoshi, K., Masu, M., Ishii, T., Shigemoto, R., Mizuno, N., and Nakanishi, S. (1991). Molecular cloning and characterization of the rat NMDA receptor. *Nature* 354, 31–37. <https://doi.org/10.1038/354031a0>.
25. Green, T., Rogers, C.A., Contractor, A., and Heinemann, S.F. (2002). NMDA receptors formed by NR1 in *Xenopus laevis* oocytes do not contain the endogenous subunit XenU1. *Mol. Pharmacol.* 61, 326–333. <https://doi.org/10.1124/mol.61.2.326>.
26. Lerma, J., Zukin, R.S., and Bennett, M.V. (1991). Interaction of Mg²⁺ and phencyclidine in use-dependent block of NMDA channels. *Neuroscience letters* 123, 187–191.
27. Villarroel, A., Regalado, M.P., and Lerma, J. (1997). Desensitization of NMDA receptors as a mechanism of neuroprotection. Methods and findings in experimental and clinical pharmacology 19 Suppl A, 51–53.

28. Villarroel, A., Regalado, M.P., and Lerma, J. (1998). Glycine-independent NMDA receptor desensitization: localization of structural determinants. *Neuron* 20, 329–339.
29. Regalado, M.P., Villarroel, A., and Lerma, J. (2001). Intersubunit cooperativity in the NMDA receptor. *Neuron* 32, 1085–1096.
30. Cajal, S.R. y (1999). Advice for a Young Investigator. <https://doi.org/10.7551/mitpress/1133.003.0009>.
31. Monaghan, D.T., Bridges, R.J., and Cotman, C.W. (1989). The Excitatory Amino Acid Receptors: Their Classes, Pharmacology, and Distinct Properties in the Function of the Central Nervous System. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 29, 365–402. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.29.040189.002053>.
32. Hollmann, M., O'Shea-Greenfield, A., Rogers, S.W., and Heinemann, S. (1989). Cloning by functional expression of a member of the glutamate receptor family. *Nature* 342, 643–648. <https://doi.org/10.1038/342643a0>.
33. Bettler, B., Boulter, J., Hermans-Borgmeyer, I., O'Shea-Greenfield, A., Deneris, E.S., Moll, C., Borgmeyer, U., Hollmann, M., and Heinemann, S. (1990). Cloning of a novel glutamate receptor subunit, GluR5: Expression in the nervous system during development. *Neuron* 5, 583–595. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(90\)90213-y](https://doi.org/10.1016/0896-6273(90)90213-y).
34. Egebjerg, J., Bettler, B., Hermans-Borgmeyer, I., and Heinemann, S. (1991). Cloning of a cDNA for a glutamate receptor subunit activated by kainate but not AMPA. *Nature* 351, 745–748. <https://doi.org/10.1038/351745a0>.
35. Bettler, B., Egebjerg, J., Sharma, G., Pecht, G., Hermans-Borgmeyer, I., Moll, C., Stevens, C.F., and Heinemann, S. (1992). Cloning of a putative glutamate receptor: A low affinity kainate-binding subunit. *Neuron* 8, 257–265. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(92\)90292-l](https://doi.org/10.1016/0896-6273(92)90292-l).
36. Werner, P., Voigt, M., Keinänen, K., Wisden, W., and Seeburg, P.H. (1991). Cloning of a putative high-affinity kainate receptor expressed predominantly in hippocampal CA3 cells. *Nature* 351, 742–744. <https://doi.org/10.1038/351742a0>.

37. Herb, A., Burnashev, N., Werner, P., Sakmann, B., Wisden, W., and Seeburg, P.H. (1992). The KA-2 subunit of excitatory amino acid receptors shows widespread expression in brain and forms ion channels with distantly related subunits. *Neuron* 8, 775–785. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(92\)90098-x](https://doi.org/10.1016/0896-6273(92)90098-x).
38. Lerma, J., Paternain, A.V., Naranjo, J.R., and Mellström, B. (1993). Functional kainate-selective glutamate receptors in cultured hippocampal neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 90, 11688–11692.
39. Paternain, A.V., Morales, M., and Lerma, J. (1995). Selective antagonism of AMPA receptors unmasks kainate receptor-mediated responses in hippocampal neurons. *Neuron* 14, 185–189. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(95\)90253-8](https://doi.org/10.1016/0896-6273(95)90253-8).
40. Lerma, J., Morales, M., Vicente, M.A., and al, et (1997). Glutamate receptors of the kainate type and synaptic transmission. *Trends in neurosciences* 20, 9–12. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(96\)20055-4](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(96)20055-4).
41. Frerking, M., Malenka, R.C., and Nicoll, R.A. (1998). Synaptic activation of kainate receptors on hippocampal interneurons. *Nat. Neurosci.* 1, 479–486. <https://doi.org/10.1038/2194>.
42. Castillo, P.E., Malenka, R.C., and Nicoll, R.A. (1997). Kainate receptors mediate a slow postsynaptic current in hippocampal CA3 neurons. *Nature* 388, 182–186. <https://doi.org/10.1038/40645>.
43. Kakegawa, W., Paternain, A.V., Matsuda, K., Aller, M.I., Iida, I., Miura, E., Nozawa, K., Yamasaki, T., Sakimura, K., Yuzaki, M., et al. (2024). Kainate receptors regulate synaptic integrity and plasticity by forming a complex with synaptic organizers in the cerebellum. *Cell Rep.* 43, 114427. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114427>.
44. Vignes, M., and Collingridge, G.L. (1997). The synaptic activation of kainate receptors. *Nature* 388, 179–182. <https://doi.org/10.1038/40639>.
45. Cossart, R., Epsztein, J., Tyzio, R., Becq, H., Hirsch, J., Ben-Ari, Y., and Crépel, V. (2002). Quantal release of glutamate generates pure kainate and mixed AMPA/kainate EPSCs in hippocampal neurons. *Neuron* 35, 147–159.

46. Bureau, I., Dieudonné, S., Coussen, F., and Mulle, C. (2000). Kainate receptor-mediated synaptic currents in cerebellar Golgi cells are not shaped by diffusion of glutamate. *Proc National Acad Sci* 97, 6838–6843. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.12.6838>.
47. Chergui, K., Bouron, A., Normand, E., and Mulle, C. (2000). Functional GluR6 Kainate Receptors in the Striatum: Indirect Downregulation of Synaptic Transmission. *J. Neurosci.* 20, 2175–2182. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-06-02175.2000>.
48. Li, P., Wilding, T.J., Kim, S.J., Calejesan, A.A., Huettner, J.E., and Zhuo, M. (1999). Kainate-receptor-mediated sensory synaptic transmission in mammalian spinal cord. *Nature* 397, 161–164. <https://doi.org/10.1038/16469>.
49. Li, H., and Rogawski, M.A. (1998). GluR5 kainate receptor mediated synaptic transmission in rat basolateral amygdala in vitro. *Neuropharmacology* 37, 1279–1286.
50. Paternain, A.V., Herrera, M.T., Nieto, M.A., and Lerma, J. (2000). GluR5 and GluR6 kainate receptor subunits coexist in hippocampal neurons and coassemble to form functional receptors. *J. Neurosci.* 20, 196–205.
51. Palacios-Filardo, J., Aller, M.I., and Lerma, J. (2016). Synaptic Targeting of Kainate Receptors. *Cerebral Cortex* 26, 1464–1472. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu244>.
52. Carta, M., Opazo, P., Veran, J., Athané, A., Choquet, D., Coussen, F., and Mulle, C. (2013). CaMKII-dependent phosphorylation of GluK5 mediates plasticity of kainate receptors. *EMBO J.* 32, 496–510. <https://doi.org/10.1038/emboj.2012.334>.
53. Marques, J.M., Rodrigues, R.J., Valbuena, S., Rozas, J.L., Selak, S., Marin, P., Aller, M.I., and Lerma, J. (2013). CRMP2 tethers kainate receptor activity to cytoskeleton dynamics during neuronal maturation. *J. Neurosci.* 33, 18298–18310. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3136-13.2013>.
54. Kamiya, H., and Ozawa, S. (1998). Kainate receptor-mediated inhibition of presynaptic Ca²⁺ influx and EPSP in area CA1 of the rat hippocampus. *J Physiol* 509 (Pt 3), 833–845.

55. Chittajallu, R., Vignes, M., Dev, K.K., Barnes, J.M., Collingridge, G.L., and Henley, J.M. (1996). Regulation of glutamate release by presynaptic kainate receptors in the hippocampus. *Nature* 379, 78–81. <https://doi.org/10.1038/379078a0>.
56. Vignes, M., Clarke, V.R.J., Parry, M.J., Bleakman, D., Lodge, D., Ornstein, P.L., and Collingridge, G.L. (1998). The GluR5 subtype of kainate receptor regulates excitatory synaptic transmission in areas CA1 and CA3 of the rat hippocampus. *Neuropharmacology* 37, 1269–1277. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(98\)00148-8](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(98)00148-8).
57. Kamiya, H., and Ozawa, S. (2000). Kainate receptor-mediated presynaptic inhibition at the mouse hippocampal mossy fibre synapse. *J. Physiol.* 523 Pt 3, 653–665. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00653.x>.
58. Schmitz, D., Frerking, M., and Nicoll, R.A. (2000). Synaptic activation of presynaptic kainate receptors on hippocampal mossy fiber synapses. *Neuron* 27, 327–338.
59. Min, M.-Y., Melyan, Z., and Kullmann, D.M. (1999). Synaptically released glutamate reduces γ -aminobutyric acid (GABA)ergic inhibition in the hippocampus via kainate receptors. *Proc National Acad Sci* 96, 9932–9937. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.17.9932>.
60. Frerking, M., Petersen, C.C., and Nicoll, R.A. (1999). Mechanisms underlying kainate receptor-mediated disinhibition in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96, 12917–12922.
61. Bleakman, D., Clarke, V.R.J., Ballyk, B.A., Hoo, K.H., Mandelzys, A., Pellizzari, A., Bath, C.P., Thomas, J., Sharpe, E.F., Davies, C.H., et al. (1997). Untitled. *Nature* 389, 599–603. <https://doi.org/10.1038/39315>.
62. Rodríguez-Moreno, A., Herreras, O., and Lerma, J. (1997). Kainate receptors presynaptically downregulate GABAergic inhibition in the rat hippocampus. *Neuron* 19, 893–901.
63. Liu, Q.S., Patrylo, P.R., Gao, X.B., and Pol, A.N. van den (1999). Kainate acts at presynaptic receptors to increase GABA release from hypothalamic neurons. *J. Neurophysiol.* 82, 1059–1062.

64. Rodríguez-Moreno, A., and Lerma, J. (1998). Kainate receptor modulation of GABA release involves a metabotropic function. *Neuron* 20, 1211–1218.
65. Rodríguez-Moreno, A., López-García, J.C., and Lerma, J. (2000). Two populations of kainate receptors with separate signaling mechanisms in hippocampal interneurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97, 1293–1298.
66. Rozas, J.L., Paternain, A.V., and Lerma, J. (2003). Noncanonical Signaling by Ionotropic Kainate Receptors. *Neuron* 39, 543–553. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00436-7](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00436-7).
67. Cunha, R.A., Malva, J.O., and Ribeiro, J.A. (1999). Kainate receptors coupled to G(i)/G(o) proteins in the rat hippocampus. *Mol. Pharmacol.* 56, 429–433.
68. Melyan, Z., Wheal, H.V., and Lancaster, B. (2002). Metabotropic-mediated kainate receptor regulation of IsAHP and excitability in pyramidal cells. *Neuron* 34, 107–114.
69. Fisahn, A. (2004). The kainate receptor subunit GluR6 mediates metabotropic regulation of the slow and medium AHP currents in mouse hippocampal neurones. *J Physiol* 562, 199–203. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.077412>.
70. Rutkowska-Wlodarczyk, I., Aller, M.I., Valbuena, S., Bologna, J.-C., Prézeau, L., and Lerma, J. (2015). A Proteomic Analysis Reveals the Interaction of GluK1 Ionotropic Kainate Receptor Subunits with Go Proteins. *J. Neurosci.* 35, 5171–5179. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5059-14.2015>.
71. Watanabe-Iida, I., Konno, K., Akashi, K., Abe, M., Natsume, R., Watanabe, M., and Sakimura, K. (2015). Determination of kainate receptor subunit ratios in mouse brain using novel chimeric protein standards. *J. Neurochem.* 136, 295–305. <https://doi.org/10.1111/jnc.13384>.
72. Iijima, T., Miura, E., Watanabe, M., and Yuzaki, M. (2010). Distinct expression of Clq-like family mRNAs in mouse brain and biochemical characterization of their encoded proteins. *Eur. J. Neurosci.* 31, 1606–1615. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07202.x>.

73. Bolliger, M.F., Martinelli, D.C., and Südhof, T.C. (2011). The cell-adhesion G protein-coupled receptor BAI3 is a high-affinity receptor for C1q-like proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *108*, 2534–2539. <https://doi.org/10.1073/pnas.1019577108>.
74. Suzuki, K., Elegheert, J., Song, I., Sasakura, H., Senkov, O., Matsuda, K., Kakegawa, W., Clayton, A.J., Chang, V.T., Ferrer-Ferrer, M., et al. (2020). A synthetic synaptic organizer protein restores glutamatergic neuronal circuits. *Science* *369*. <https://doi.org/10.1126/science.abb4853>.
75. Howard, D.M., Adams, M.J., Clarke, T.-K., Hafferty, J.D., Gibson, J., Shirali, M., Coleman, J.R.I., Hageraars, S.P., Ward, J., Wigmore, E.M., et al. (2019). Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat. Neurosci.* *22*, 343–352. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7>.
76. Nestler, E.J., and Hyman, S.E. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat. Neurosci.* *13*, 1161–1169. <https://doi.org/10.1038/nn.2647>.
77. Fromer, M., Pocklington, A.J., Kavanagh, D.H., Williams, H.J., Dwyer, S., Gormley, P., Georgieva, L., Rees, E., Palta, P., Ruderfer, D.M., et al. (2014). De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature* *506*, 179–184. <https://doi.org/10.1038/nature12929>.
78. Grant, S.G. (2012). Synaptopathies: diseases of the synaptome. *Curr. Opin. Neurobiol.* *22*, 522–529. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.02.002>.
79. Lerma, J., and Marques, J.M. (2013). Kainate receptors in health and disease. *Neuron* *80*, 292–311. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.09.045>.
80. Porter, R.H.P., Eastwood, S.L., and Harrison, P.J. (1997). Distribution of kainate receptor subunit mRNAs in human hippocampus, neocortex and cerebellum, and bilateral reduction of hippocampal GluR6 and KA2 transcripts in schizophrenia. *Brain Res* *751*, 217–231. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(96\)01404-7](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(96)01404-7).
81. Benes, F.M., Todtenkopf, M.S., and Kostoulakos, P. (2001). GluR5,6,7 subunit immunoreactivity on apical pyramidal cell dendrites in hippocampus of schizophrenics and manic depressives. *Hippocampus* *11*, 482–491. <https://doi.org/10.1002/hipo.1065>.
82. Beneyto, M., Kristiansen, L.V., Oni-Orisan, A., McCullumsmith, R.E., and Meador-Woodruff, J.H. (2007). Abnormal Glutamate Receptor

Expression in the Medial Temporal Lobe in Schizophrenia and Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology* 32, 1888–1902. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301312>.

83. Scarr, E., Beneyto, M., Meador-Woodruff, J.H., and Dean, B. (2005). Cortical Glutamatergic Markers in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 30, 1521–1531. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300758>.

84. Meador-Woodruff, J. (2001). Abnormal Kainate Receptor Expression in Prefrontal Cortex in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 24, 545–552. [https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(00\)00189-5](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(00)00189-5).

85. Begni, S., Popoli, M., Moraschi, S., Bignotti, S., Tura, G.B., and Gennarelli, M. (2002). Association between the ionotropic glutamate receptor kainate 3 (GRIK3) ser310ala polymorphism and schizophrenia. , Published online: 18 April 2002; | doi:10.1038/sj/mp/4000987 7, 416–418. <https://doi.org/10.1038/sj/mp/4000987>.

86. Blackwood, D.H.R., Pickard, B.J., Thomson, P.A., Evans, K.L., Porteous, D.J., and Muir, W.J. (2007). Are some genetic risk factors common to schizophrenia, bipolar disorder and depression? Evidence from DISC1, GRIK4 and NRG1. *Neurotox Res* 11, 73–83.

87. Pickard, B.S., Knight, H.M., Hamilton, R.S., Soares, D.C., Walker, R., Boyd, J.K.F., Machell, J., Maclean, A., McGhee, K.A., Condie, A., et al. (2008). A common variant in the 3'UTR of the GRIK4 glutamate receptor gene affects transcript abundance and protects against bipolar disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105, 14940–14945. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800643105>.

88. Lowry, E.R., Kruyer, A., Norris, E.H., Cederroth, C.R., and Strickland, S. (2013). The GluK4 kainate receptor subunit regulates memory, mood, and excitotoxic neurodegeneration. *Neuroscience* 235, 215–225. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.029>.

89. Jamain, S., Betancur, C., Quach, H., Philippe, A., Fellous, M., Giros, B., Gillberg, C., Leboyer, M., and Bourgeron, T. (2002). Linkage and association of the glutamate receptor 6 gene with autism. *Mol. Psychiatry* 7, 302–310. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000979>.

90. Shuang, M., Shuang, M., Liu, J., Liu, J., Jia, M.X., Jia, M.X., Yang, J.Z., Yang, J.Z., Wu, S.P., Wu, S.P., et al. (2004). Family-based association

study between autism and glutamate receptor 6 gene in Chinese Han trios. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 131B, 48–50. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30025>.

91. Coussen, F., Perrais, D., Jaskolski, F., Sachidhanandam, S., Normand, E., Bockaert, J., Marin, P., and Mulle, C. (2005). Coassembly of Two GluR6 Kainate Receptor Splice Variants within a Functional Protein Complex. *Neuron* 47, 555–566. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.06.033>.

92. Griswold, A.J., Ma, D., Cukier, H.N., Nations, L.D., Schmidt, M.A., Chung, R.-H., Jaworski, J.M., Salyakina, D., Konidari, I., Whitehead, P.L., et al. (2012). Evaluation of copy number variations reveals novel candidate genes in autism spectrum disorder-associated pathways. *Human Molecular Genetics* 21, 3513–3523. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds164>.

93. Griswold, A.J., Dueker, N.D., Booven, D.V., Rantus, J.A., Jaworski, J.M., Slifer, S.H., Schmidt, M.A., Hulme, W., Konidari, I., Whitehead, P.L., et al. (2015). Targeted massively parallel sequencing of autism spectrum disorder-associated genes in a case control cohort reveals rare loss-of-function risk variants. *Mol Autism* 6, 43. <https://doi.org/10.1186/s13229-015-0034-z>.

94. Greenwood, T.A., Lazzeroni, L.C., Calkins, M.E., Freedman, R., Green, M.F., Gur, R.E., Gur, R.C., Light, G.A., Nuechterlein, K.H., Olincy, A., et al. (2016). Genetic assessment of additional endophenotypes from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia Family Study. *Schizophr. Res.* 170, 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.11.008>.

95. Aller, M.I., Pecoraro, V., Paternain, A.V., Canals, S., and Lerma, J. (2015). Increased Dosage of High-Affinity Kainate Receptor Gene *grik4* Alters Synaptic Transmission and Reproduces Autism Spectrum Disorders Features. *J. Neurosci.* 35, 13619–13628. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2217-15.2015>.

96. Arora, V., Pecoraro, V., Aller, M.I., Román, C., Paternain, A.V., and Lerma, J. (2018). Increased *Grik4* Gene Dosage Causes Imbalanced Circuit Output and Human Disease-Related Behaviors. *Cell Rep* 23, 3827–3838. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.086>.

97. Valbuena, S., García, Á., Mazier, W., Paternain, A.V., and Lerma, J. (2019). Unbalanced dendritic inhibition of CA1 neurons drives spatial-memory deficits in the Ts2Cje Down syndrome model. *Nat Commun* 10, 4991. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13004-9>.

98. Klausberger, T., and Somogyi, P. (2008). Neuronal Diversity and Temporal Dynamics: The Unity of Hippocampal Circuit Operations. *Science* 321, 53–57. <https://doi.org/10.1126/science.1149381>.
99. Piskorowski, R.A., and Chevaleyre, V. (2011). Synaptic integration by different dendritic compartments of hippocampal CA1 and CA2 pyramidal neurons. *Cell. Mol. Life Sci.* 69, 75–88. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0769-4>.
100. Fernandez, F., Morishita, W., Zuniga, E., Nguyen, J., Blank, M., Malenka, R.C., and Garner, C.C. (2007). Pharmacotherapy for cognitive impairment in a mouse model of Down syndrome. *Nat. Neurosci.* 10, 411–413. <https://doi.org/10.1038/nn1860>.
101. Kleschevnikov, A.M., Belichenko, P.V., Faizi, M., Jacobs, L.F., Htun, K., Shamloo, M., and Mobley, W.C. (2012). Deficits in Cognition and Synaptic Plasticity in a Mouse Model of Down Syndrome Ameliorated by GABAB Receptor Antagonists. *J. Neurosci.* 32, 9217–9227. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1673-12.2012>.
102. DiLuca, M., and Olesen, J. (2014). The cost of brain diseases: a burden or a challenge? *Neuron* 82, 1205–1208. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.044>.
103. Hill, W.D., Davies, G., Lagemaat, L.N. van de, Christoforou, A., Marioni, R.E., Fernandes, C.P.D., Liewald, D.C., Croning, M.D.R., Payton, A., Craig, L.C.A., et al. (2014). Human cognitive ability is influenced by genetic variation in components of postsynaptic signalling complexes assembled by NMDA receptors and MAGUK proteins. *Transl. Psychiatry* 4, e341–e341. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.114>.
104. Deary, I.J., Cox, S.R., and Hill, W.D. (2022). Genetic variation, brain, and intelligence differences. *Mol. Psychiatry* 27, 335–353. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01027-y>.
105. Dolgin, E. (2024). Revolutionary drug for schizophrenia wins US approval. *Nature* 634, 276–277. <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03123-9>.
106. Smith, K., and Spencer, N. (2024). What’s so special about the human brain? A graphical guide. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03425-y>.

107. Dorkenwald, S., Matsliah, A., Sterling, A.R., Schlegel, P., Yu, S., McKellar, C.E., Lin, A., Costa, M., Eichler, K., Yin, Y., et al. (2024). Neuronal wiring diagram of an adult brain. *Nature* 634, 124–138. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07558-y>.
108. Gabitto, M.I., Travaglini, K.J., Rachleff, V.M., Kaplan, E.S., Long, B., Ariza, J., Ding, Y., Mahoney, J.T., Dee, N., Goldy, J., et al. (2024). Integrated multimodal cell atlas of Alzheimer’s disease. *Nat. Neurosci.*, 1–18. <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01774-5>.
109. Scheffer, L.K., and Meinertzhagen, I.A. (2021). A connectome is not enough – what is still needed to understand the brain of *Drosophila*? *J. Exp. Biol.* 224. <https://doi.org/10.1242/jeb.242740>.
110. Lerma, J., and Carlos, J.A.D. (2014). Epilog: Cajal’s unique and legitimated school. *Front Neuroanat* 8, 58. <https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00058>.
111. Adreansen, N. (1985). The Broken Brain: The Biological Revolution in Psychiatry. *Am. J. Psychiatry* 142, 645–645. <https://doi.org/10.1176/ajp.142.5.645>.
112. Karakas, E., and Furukawa, H. (2014). Crystal structure of a heterotetrameric NMDA receptor ion channel. *Science* 344, 992–997. <https://doi.org/10.1126/science.1251915>.
113. Valbuena, S., and Lerma, J. (2021). Losing balance: Kainate receptors and psychiatric disorders comorbidities. *Neuropharmacology* 191, 108558. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108558>.
114. Whalley, H.C., Pickard, B.S., McIntosh, A.M., Zuliani, R., Johnstone, E.C., Blackwood, D.H.R., Lawrie, S.M., Muir, W.J., and Hall, J. (2009). A GRIK4 variant conferring protection against bipolar disorder modulates hippocampal function. *Mol. Psychiatry* 14, 467–468. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.7>.
115. Whalley, H.C., Pickard, B.S., McIntosh, A.M., Zuliani, R., Johnstone, E.C., Blackwood, D.H.R., Lawrie, S.M., Muir, W.J., and Hall, J. (2009). Modulation of hippocampal activation by genetic variation in the GRIK4 gene. *Mol. Psychiatry* 14, 465. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.31>.

Composición de grupo de investigación.

Son numerosas las personas que han formado parte de mi grupo de investigación y contribuido a mi trabajo a lo largo de los años. A todos ellos agradezco profundamente su colaboración, ayuda y, en algunos casos, su amistad. A continuación se listan las personas que han formado parte del grupo en algún momento de su historia.

Isabel Aller	Laura Navío
Vineet Arora	Jon Palacios Filardo
José Antonio Cano	Valeria Pecoraro
Mariano Casado	Esther Picó
Jeppe K Christensen	María Paula Puerto Fals
Sofía Degiorgi	María Paz Regalado Azpeitia
Ignacio Delgado	Rocío Rivera
Amr Eed	Ricardo Rodríguez
Beatriz Fernández-Arroyo	Antonio Rodríguez-Moreno
África García	José Luis Rozas
Álvaro García	Izabella Rutkowska-Wlodarczyk
Lisandro Giráldez	Nieves Salvador Cabo
Marija Gjorgoska	Ana Sánchez
Dolores Guinea	Antonio Sánchez Herranz
Arturo Hernández Cruz	José Sánchez-Prieto
Oscar Herreras Espinosa	Clara Serrano
Kevin Jones	Celia Román
Mónica Llinares	José María Solís
Juan Carlos López García	Frida Somohano
José Manuel Ibarz	Francisco José Urbano
Rafael Martín del Río	Sergio Valbuena
Wilfred Mazier	Ana Valero Paternain
Joana Medeiros Vieira Marques	M ^a Ángeles Vicente
Miguel Morales	Álvaro Villarroel
Luis Moscote	

**CONTESTACIÓN
DEL
EXCMO. SR. D. CARLOS BELMONTE MARTÍNEZ**

Excelentísima Sra. presidenta de la Academia,
Excelentísimos señoras y señores académicos,
Queridos colegas, familiares y amigos,
Señoras y señores.

El 5 de diciembre de 1897, en este mismo salón, Santiago Ramón y Cajal leía su discurso de ingreso como Académico Numerario de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, al que tituló “Fundamentos racionales y condiciones técnicas de la investigación biológica”. Pese a ser ya un científico admirado fuera de España, su incorporación a esta Academia fue quizás, el primer reconocimiento formal que recibía de una prestigiosa institución oficial de su amada patria. Aun así, nadie sospechaba entonces que nuestro colega de Academia acabaría siendo incluido entre los más indiscutidos gigantes de la ciencia moderna, gracias a sus extraordinarios descubrimientos, que definieron la estructura y función de las neuronas y sus circuitos, pasando a ser considerado al mismo nivel que lo fueron Darwin por su propuesta de la evolución de las especies, o Einstein por concebir la Teoría de la Relatividad.

Hoy recibimos como compañero en esta Casa al Profesor Juan Lerma, un brillante neurocientífico español, perteneciente a la segunda generación de investigadores resurgida en España tras el cataclismo de la guerra civil, cuya trayectoria científica sirve de prueba de la indeleble huella dejada por Cajal y gran influencia de su herencia sobre el ulterior renacimiento de la investigación científica en nuestro país.

Con estos precedentes, no es de extrañar que el discurso de ingreso de nuestro nuevo compañero haya comenzado con una reflexión que titula: “la tarea de entender el cerebro,” una aspiración que presidió la vida y los esfuerzos de Ramón y Cajal y que han asumido como propia los científicos que han seguido su estela. La excepcionalidad de Cajal estribó en asumir como premisa de partida, que el cerebro humano no es sino una entidad física, asombrosamente compleja pero determinada por los mismos materiales, leyes y limitaciones generales que han regido la aparición, evolución y eventual extinción del mundo físico, incluyendo los órganos y sistemas adquiridos por los seres vivos más complejos, como es el caso del cerebro humano. Para confirmar su hipótesis, Cajal recurrió a una exploración científica rigurosa, generando al tiempo ingeniosas técnicas de observación microscópica, combinadas con el estudio de modelos simples de cerebros, pertenecientes a animales menos evolucionados y recurriendo

también al estudio de embriones, que le ayudaron a comprender la lógica de la transición en la ontogenia, que parte de la simplicidad estructural y funcional en los estadios iniciales del desarrollo del embrión y culmina con la sofisticada organización cerebral del animal adulto.

Las generaciones de científicos que han asumido continuar la tarea de Cajal, han tenido que esforzarse como él, en transmitir a la sociedad la evidencia -conseguida por la experimentación científica- de que la organización, funciones y procesos mentales generados en el complejo cerebro humano, son a la postre, procesos naturales, susceptibles de ser desentrañados y entendidos, en la misma medida que la ciencia lo ha ido logrando con los mecanismos biológicos que sustentan la función de los órganos más simples. Afortunadamente, esa evidencia sobre la naturaleza del cerebro se ha ido abriendo camino en la cultura popular en las últimas décadas, gracias al explosivo avance de la investigación del sistema nervioso, como ha recordado Juan Lerma en su discurso.

Este ha comenzado, ofreciendo una panorámica general del excepcional progreso, alcanzado en apenas un siglo, principalmente atribuible al esfuerzo de un grupo cuantitativamente modesto de científicos, que consiguió obtener en ese corto periodo de tiempo, un conocimiento objetivo de las complejas funciones cognitivas del cerebro humano, en un grado mucho más amplio que el que había alcanzado la humanidad, a lo largo de los más de veinte siglos previos, en sus primeros intentos por entender el sustrato de la razón humana, iniciados principalmente por los primeros filósofos griegos.

Juan Lerma nos ha descrito en el discurso de ingreso su importante contribución personal al conocimiento de la comunicación neuronal, un mecanismo crucial para explicar científicamente cómo el cerebro procesa la información que continuamente intercambian en milisegundos entre sí, sus miles de millones de neuronas. Definir el sustrato molecular de esta dinámica, ha supuesto un hito fundamental en el progreso de la neurociencia actual, y aunque inconcluso, ha tenido repercusiones inmediatas en la comprensión de la organización anatómica y funcional de los circuitos cerebrales que sustentan las percepciones sensoriales, la actividad motora, los ajustes autonómicos o los complejos procesos cognitivos que definen la singularidad de los seres humanos. Como enfatiza Juan Lerma, el conocimiento reciente del nivel subcelular también está permitiendo, por fin, abordar la relación entre las disfunciones sinápticas y los múltiples trastornos neurológicos que describe la Psiquiatría, un área de investigación

que se encuentra hoy en febril desarrollo, por la creciente posibilidad de permitir ampliar el abordaje terapéutico de un gran número de trastornos mentales, para cuyo tratamiento solo disponemos hoy de terapias empíricas, de cuestionable eficacia.

El trabajo experimental desarrollado por Juan Lerma durante su etapa en USA representó una contribución seminal, pues ofreció una nueva explicación mecanística de la comunicación neuronal, al descubrir cómo tiene lugar la activación de los receptores NMDA, estructuras esenciales para la transmisión sináptica. Juan Lerma continuó esta fundamental línea de trabajo tras su regreso a España, ya como investigador independiente en el madrileño Instituto Cajal del CSIC. Durante los años siguientes, Lerma identificó por vez primera a los receptores de Kainato, caracterizó su mecanismo de señalización y demostró la importancia funcional que poseen, al probar el papel que esos canales desempeñan en la génesis de la epilepsia. Desde entonces hasta hoy, ha continuado estudiando con sus colaboradores, el papel de los canales de Kainato en la génesis de los trastornos funcionales que aparecen en diversas patologías psiquiátricas. Gracias a ello, Juan Lerma fue pronto reconocido en la comunidad científica internacional como líder destacado en el campo de los receptores de glutamato y ha sido clasificado recientemente dentro del 0,5% de los científicos más citados del mundo entero por la Base de Datos de Autores de la Universidad de Stanford.

En los años en los que Juan Lerma empezaba autónomamente su trabajo experimental en España, algunos de los neurocientíficos españoles mas veteranos, luchábamos por levantar en nuestro país, nuevos centros de investigación en neurociencias y para ello buscábamos atraer a ellos a científicos jóvenes y brillantes, con sólida experiencia internacional, y con ilusión por recuperar en nuestro país la investigación neurocientífica de excelencia comenzada por Cajal y su escuela. Tratábamos de emular la iniciativa de nuestros colegas bioquímicos, que habían comenzado ya a reunir a excelentes jóvenes investigadores de su campo, formando grupos de investigación de primer nivel y creando centros nacionales específicos y amplios departamentos universitarios monográficos en algunas universidades de nuestro país.

En el área de la Neurociencia, descontando al venerable Instituto Cajal del CSIC, la Universidad de Alicante fue la primera en crear oficialmente un monográfico Instituto de Neurociencias en 1990, vinculado como Unidad Asociada CSIC unos años más tarde, y en 1999 pasó a ser Centro

Mixto Universidad Miguel Hernández-CSIC. Juan Lerma y Angela Nieto, se sintieron atraídos por los ambiciosos planes de ese joven instituto y decidieron sumarse a la empresa de hacer de él un centro internacional de élite. En 2004 se trasladaron con sus equipos humanos a Alicante. En coherencia con esa visión, Juan Lerma aceptó enseguida ser vicedirector y desde 2007 a 2016 pasó a ser director del Instituto. Este pasó, bajo su liderazgo, a seguir expandiéndose muy rápidamente, atrayendo investigadores jóvenes de todo el mundo y logrando que el Instituto fuera designado en España como Centro de Excelencia “Severo Ochoa” y reconocido en la Unión Europea como uno de sus centros de investigación neurocientífica más importantes.

La visión de futuro, capacidad gestora y voluntad de promover la investigación de las neurociencias en España y en el mundo de Juan Lerma, se han visto reconocidas en las múltiples responsabilidades y reconocimientos públicos que nuestro nuevo académico ha recibido: Presidente de la Sociedad Española de Neurociencias (SENC), Secretario General de la Federación Europea de Neurociencias (FENS), Vicepresidente del European Brain Council y Presidente del Comité Paneuropeo de la International Brain Research Organization (IBRO), así como único español elegido Councilor de la Society for Neuroscience norteamericana. Quisiera resaltar que Juan Lerma ha realizado generosamente esas actividades solidarias, sin dejar de lado el seguimiento diario de los continuos avances de la investigación neurocientífica de frontera, como prueba su elección como Editor-jefe de *Neuroscience*, una de las revista más veteranas del mundo dedicada a la investigación del Sistema Nervioso. Tampoco ha descuidado el trabajo experimental de su laboratorio, que continúa en primera línea y donde se ha formado un numeroso grupo de estudiantes y postdoctorados de muy diversos países del mundo, algunos de ellos ya reputados científicos.

En esta reseña biográfica, he tratado de transmitir los méritos objetivos más relevantes, que justifican la recepción de Juan Lerma como Académico numerario de la RAC. Sin embargo, una descripción así quedaría incompleta si no incluyera algunos aspectos personales, que explican las motivaciones y circunstancias que finalmente determinan la trayectoria vital de cada uno de nosotros.

Las vivencias personales de los primeros años de la vida modelan en gran medida la conducta humana; Juan Lerma nació en Moral de Calatrava, Ciudad Real, en una familia de tres hermanos. En ese pequeño pueblo manchego transcurrió su infancia, libre y feliz, de juegos y amigos sencii-

llos, en un entorno natural de austera belleza. Sus padres, pertenecientes a la generación de españoles de la postguerra que antepuso la educación de sus hijos a cualquier prioridad personal, decidieron trasladarse a Madrid cuando Juan tenía diez años, a fin de garantizar a sus hijos las mejores posibilidades educativas. La familia tenía una pensión que regentaba la madre, lo que permitió a Juan convivir con personajes variopintos, desde poetas como Antonio Colinas, artistas varios, e incluso policías “de la secreta” y muchos universitarios árabes y latinoamericanos, un mundo radicalmente distinto del que rodeó su primera infancia, que ofreció al joven y curioso Juan Lerma aprender la diversidad de la condición humana, una vivencia importante para la definición final de su carrera científica. Mientras estudiaba Biología en la Universidad Complutense de Madrid, fue cayendo en la cuenta de que la biología del cerebro humano y sus problemas eran las cuestiones que de verdad le intrigaban y deseaba estudiar, y decidió buscar el modo de lograr satisfacer esta aspiración.

Como comentaba antes, en los tiempos en los que Juan Lerma comenzaba a plantear su futuro, el estudio científico del cerebro en las universidades y hospitales españoles pugnaba por resurgir, tras el abandono en el que había caído la herencia de Cajal tras la guerra civil. En universidades, hospitales y el CSIC empezaban a resurgir pequeños grupos de investigación, inspirados de un modo u otro en la memoria de Cajal. Comenzaba también la marcha de los jóvenes científicos españoles a centros de investigación extranjeros, construyéndose así la primera generación de investigadores de la postguerra, homologados por su aprendizaje con el estado de la moderna neurociencia. Gracias a esa formación pudieron a su regreso incluir en su trabajo científico nuevas tecnologías de frontera, como la electrofisiología, la microscopia electrónica, la biología molecular, la genética o la neurofarmacología molecular y celular. Todas ellas aplicadas al estudio del cerebro. Ellos a su vez transmitieron rápidamente esos conocimientos a los jóvenes que aspiraban a adquirir a su lado una formación investigadora.

Juan Lerma fue uno de ellos, y supo aprovechar para sus aspiraciones la reciente creación en Madrid de un nuevo hospital dedicado a la figura de Ramón y Cajal. Pese a su condición de biólogo en el mundo médico generalmente corporativo, supo convencerlos y logró incorporarse al nuevo Hospital Ramón y Cajal. Este había creado un área especial de investigación biomédica dedicada al cerebro. Su dirección fue encargada a José Manuel Rodríguez-Delgado, un médico y científico español, emigrado a Estados Unidos al inicio de la guerra civil y veterano profesor en Yale, que había sido reconocido internacionalmente por su innovadora aproximación

al estudio funcional de diferentes áreas del cerebro, empleando por vez primera la estimulación eléctrica y química en animales despiertos, a fin de identificar las áreas cerebrales implicadas en conductas motoras y afectivas complejas. Rodríguez-Delgado trajo consigo para su Unidad a brillantes neurocientíficos latinoamericanos y reclutó también a jóvenes españoles, aspirantes a una carrera científica, entre los que se incluyó Juan Lerma. Este pudo así aprender allí electrofisiología y neuroquímica de primer nivel, con investigadores experimentados al tiempo que obtenía con ellos el grado de Doctor en la vecina Universidad Autónoma de Madrid.

El intento de introducir grupos de investigación traslacional de altura en hospitales públicos, presionados por una demanda asistencial alta y esquemas rígidos de gestión, fue demasiado prematuro para poder sobrevivir a largo plazo y sus científicos acabaron marchando al extranjero, incorporándose al CSIC o ambas cosas sucesivamente, como fue el caso de Juan Lerma. Pese a todo, el ensayo del hospital Ramón y Cajal sirvió de precedente y puso en valor la importancia y utilidad de conectar más estrechamente el mundo hospitalario con el científico a fin de mejorar la atención a la salud, un concepto que ha acabado siendo progresivamente asumido en la mayoría de los hospitales públicos de España.

En el caso de Juan Lerma esa experiencia profesional, sumada a las vivencias de su trayectoria vital ha sido en mi opinión muy importante para perfilar el enfoque y las prioridades que han regido su andadura científica, y muy concretamente la inclusión de la relevancia clínica en la elección de preguntas científicas, así como el uso de las tecnologías más novedosas para su abordaje.

En Juan Lerma, aprecio en el terreno personal de modo especial, su insobornable y leal amistad, su decidido compromiso con la mejora de la investigación científica y la gratitud y afecto que sigue dedicando a las personas que le han apoyado y acompañado a lo largo de su vida. No me resisto a mencionar en este punto a nuestra compañera Angela Nieto, su pareja y colega científica. A ambos les unió hace años la experiencia paralela de una honda tragedia personal, transformada luego en mutuo cariño y unión, cimentados por su compartida pasión por la investigación biomédica.

La comprensión científica del cerebro es, efectivamente, una apasionante aventura intelectual en gran medida aún pendiente; quizás también, a corto plazo, la información con mayor potencial impacto en el futuro del ser humano. Sin embargo, un conocimiento más avanzado del cere-

bro puede facilitar su manipulación no consentida, un preocupante riesgo que obliga a reflexionar éticamente sobre los límites y consecuencias de la investigación del cerebro. Si bien ésta depende todavía mayoritariamente de biólogos y personal de salud, el conocimiento integral del cerebro necesariamente requiere el concurso de la Física, la Química y la Matemática, como evidencian los vertiginosos avances obtenidos o previstos en la neurociencia, por la inteligencia artificial y pronto por la computación cuántica.

Las Reales Academias tienen, entre sus obligaciones, la responsabilidad de informar puntualmente a la sociedad de las consecuencias, impacto, límites y peligros de los avances que se van produciendo en sus respectivos campos de conocimiento. Nuestra Academia de Ciencias abarca varias de las áreas científicas implicadas en la búsqueda de una visión holista de las funciones cerebrales. Estoy seguro de que la incorporación de Juan Lerma enriquecerá la RAC en la cobertura de un área científica de trascendental importancia científica y social como es la Neurociencia. En nombre de todos sus compañeros académicos, le doy nuestra más cordial bienvenida.

He dicho.