

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

**LAS IMÁGENES DEL MUNDO.
DE LOS RECEPTORES SENSORIALES
A LAS SENSACIONES**

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU
RECEPCIÓN POR EL
EXCMO. SR. D. CARLOS BELMONTE MARTÍNEZ

Y CONTESTACIÓN
DEL
EXCMO. SR. D. PEDRO GARCÍA BARRENO
EL DÍA 23 DE ENERO DE 2002



MADRID
Domicilio de la Academia
Valverde, 22

**DISCURSO DE CONTESTACIÓN
DEL
EXCMO. SR. D. PEDRO GARCÍA BARRENO**

Excmo. Sr. Presidente,
Excma. Sra. Presidente del Instituto de España,
Excmos. Srs. Académicos,
Señoras y Señores.

El día uno de mayo próximo marcará, ante todo, el sesquicentenario de Don Santiago Ramón y Cajal. Hoy, la recepción de un relevante neurobiólogo es digno preámbulo del homenaje que esta Corporación ha de rendir al Académico y Maestro de la neurología en los próximos días.

Nació Carlos Belmonte en Albacete, en el seno de una familia de oftalmólogos; tradición que rompió aunque sólo en las formas: es un neurofisiólogo de talento dedicado, en buena parte, a la Oftalmología experimental. Finalizados sus estudios en el Instituto de Enseñanza Media de Alicante, cursa Medicina en al Universidad Central. Integrado precozmente en el laboratorio de Fisiología del Prof. Antonio Gallego elabora su Tesis Doctoral sobre el "Control nervioso de la presión y circulación intraocular" que, presentada en 1969, merece el Premio Extraordinario. Continúa trabajando en el Laboratorio de Fisiología y, en aquel ambiente, consigue pronto ser Prof. Adjunto y pronto, también, Prof. Agregado de Fisiología. Ya Profesor bien cuajado – parafraseando al Prof. Pedro Sánchez en la toma de posesión de Belmonte como Académico de la Real Academia de Medicina de Valencia – obtuvo, en 1971, una beca de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH) para trabajar en el Departamento de Fisiología de la Universidad de Utah bajo la tutela científica del Prof. Carlos Eizaguirre. Por la misma época trabajó durante seis meses en el laboratorio del Prof. Haldan Kefer Hartline – quién compartió con Ragnar Garnit y George Wald el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1967 por sus descubrimientos concernientes a los procesos visuales primarios, fisiológicos y químicos, en el ojo -, de la Universidad Rockefeller, en Nueva York, USA, investigando en problemas de la visión.

En el año 1973 Belmonte obtiene, en Valladolid, la Cátedra de Fisiología que, con la colaboración de los Profesores Benito Herreros, Javier García-Sancho, Constancio González y Fernando Giradles, se convirtió en centro neurálgico de la fisiología española. Al cabo de 7 años, Carlos Belmonte quema las naves y vuelve a su Alicante de juventud, donde se pretende crear una nueva Universidad. Vicerrector y Decano de la Facultad de Medicina alza allí una Facultad médica, original y, sobre todo, heterodoxa. Se rodea de los mejores, a quienes trae de donde quiera que estén y, juntos, organizan un plan de estudios ejemplar. Basta visitar la sede actual de la Facultad de Medicina, en San Juan, para darse cuenta de lo que es posible hacer en nuestro país cuando se tienen ideas y se saben aprovechar. Por si ello fuera poco, organiza un Departamento de Fisiología excelente por el que pasean las más grandes figuras de la fisiología. Muchos, ya Premios Nobel; otros, en trance de serlo. Allí se hace ciencia puntera. Alicante – comentaba el Prof. Pedro Sánchez - ha dejado de ser un lugar donde sólo se ofrece sol y buen clima; es ya un lugar de excelencia científica. Más tarde, Belmonte crea allí el primer Instituto español de Neurociencia verdaderamente multidisciplinar; un Instituto mixto Universidad-CSIC que ha merecido el aplauso dentro y fuera del país. Con todo, Belmonte no descuida la arena internacional: su asidua presencia en UTA (Profesor Asociado de la Universidad), Boston (Profesor Visitante de la Universidad de Harvard o Investigador Asociado del “Eye Research Institute-Retina Foundation”) o Sydney (Investigador Asociado del “Copperative Research Centre for Eye Research and Technology” o del “Prince of Wales Medical Research Institute”), lo atestigua.

Carlos Belmonte ha contribuido significativamente al conocimiento de las bases fisiológicas del dolor periférico y al estudio del papel del sistema nervioso en muchas funciones oculares. Y tan importante como su investigación personal, ha sido su papel para estimular el desarrollo de la Neurociencia de nuestro país. A parte de su gran valía como neurocientífico – apunta Javier García-Sancho – destaca su labor como catalizador, siempre con actitud inteligente y resuelta, de todo lo relacionado con la ciencia y la educación; su capacidad para imprimir huella, dejar memoria, enriquecer a quienes le rodean, proponer soluciones factibles. Muy de destacar es su labor en el IBRO, la Organización Internacional para la Investigación del Cerebro, de la que fue Secretario General en el trienio 1998-2000, y en el “Human Frontier Science Program”; una iniciativa promovida por el Consejo Superior de Ciencia y Tecnología del Gobierno Japonés que promueve la investigación internacional e interdisciplinar en las ciencias de la vida y en el que Belmonte es uno de los dos representantes europeos en el consejo científico.

Junto con lo hasta ahora mencionado, consecuencia natural de su trabajo son las publicaciones, las patentes, la pertenencia a diversos comités de redacción y de asesoramiento, la pertenencia y cargos en diferentes Sociedades científicas, y los reconocimientos – los Premios Alberto Sols a la mejor labor investigadora de la Comunidad Valenciana, los Nacionales de Investigación Rey Jaime I de Investigación Científica (Neurociencias) y la “Cátedra Severo Ochoa”, el de la Excelencia

Investigadora de CIBA-VISION, el “Endre A Balazs” de la Sociedad Internacional para Investigación Ocular, la Orden del León de la República del Senegal o la Medalla de Oro de la Universidad de Alicante -, que jalonan un sólido currículum.

Insistiendo en lo dicho por mí en otra ocasión: “no es mi papel continuar con la alabanza – merecida sin duda – ni seguir al nuevo Académico en su disertación, porque ni lo dicho por él necesita mayores esclarecimientos, ni yo soy capaz de agregar algo que merezca ser escrito en el orden de las ideas que guían su discurso. Diré algo de lo que se me alcanza referente al tema del discurso del nuevo compañero”.

La percepción que tenemos los humanos del mundo exterior y de nuestra propia mismidad es –nos ha dicho Carlos Belmonte–, es como la pipa de René Magritte, una representación de la realidad, no la realidad misma. Entonces, ¿qué es lo que existe y de qué modo lo conocemos? ¿qué es lo real y cuál es el fundamento de tal realidad?. Estas cuestiones sencillas y perennes constituyen uno de los problemas fundamentales de la filosofía. ¿Qué es lo real? La evidencia de los sentidos, ¿es suficiente para determinar la realidad? La realidad es, en todo caso, una noción complicada. La mayoría de las personas no niegan la realidad; la vida es real y no un sueño y los objetos que les rodean, sus pensamientos y sentimientos son reales todos ellos. Hay una realidad objetiva y hay una realidad subjetiva. La posibilidad misma de lograr un acuerdo universal conduce a la conclusión de que existe ahí fuera un mundo objetivo, independiente de la existencia o la observación humana. Junto a ello, lo privado y particular es realidad subjetiva. Está muy difundida la idea de que la forma de llegar a la objetividad en el mundo real es viajar por la carretera de las matemáticas; cuando es posible matematizar una disciplina cualquiera, automáticamente queda garantizada su objetividad.

Sin embargo, la matematización mediante computadora está dispuesta a abolir la frontera que separa lo real de lo irreal. Myron Krueger, quien acuñó el término *realidad artificial*, señaló que *el propósito de las realidades artificiales no es reproducir la realidad convencional o actuar en el mundo real, sino la oportunidad de crear realidades sintéticas para las que no existen antecedentes reales.* Los escritores de ciencia ficción ya han explorado el papel de las computadoras en el mundo del mañana-mañana y han descrito un universo tridimensional simulado que es tan creíble como el universo físico real. Jaron Lanier, a partir del término de Krueger, adoptó el de *realidad virtual*. Tal realidad virtual crea un espacio mágico (el *ciberespacio* del *Neuromancer* de Gibson) donde es posible interactuar con cualquiera y con cualquier cosa en un mundo virtual. En todo caso, no cabe duda de que la realidad virtual influirá de manera decisiva en nuestra sociedad en un futuro no muy lejano. Sólo una mínima puntualización: si nuestra percepción del mundo es una virtualidad cerebral, la “realidad virtual” debería redefinirse como “realidad hipervirtual”.

No se tenía aún en pie el siglo XXI cuando la teoría relativista de Einstein revolucionó la interpretación mecanicista clásica del universo. A continuación, Baird inventó la televisión; los relés abrieron el camino de las calculadoras automáticas, y las mentes de Russell, Whitehead, Turing y Shannon señalaron el camino de las computadoras, cuya etapa inicial concluyó en 1944, cuando el Laboratorio de Computación de Harvard completó la primera computadora digital y el MIT diseñó el primer simulador avanzado de vuelo. En poco tiempo, los transistores desplazaron a las válvulas electrónicas. A mediados de los años cincuenta las computadoras se habían asentado en numerosas universidades americanas e inglesas y se dio la salida a una serie de innovaciones en cadena: en 1956, Morton Heiling inventó *Sensorama*®, un viaje imaginario a través del tráfico de Manhattan inmerso en un ambiente artificial de sonidos, luces y olores. Al final de aquella década, los circuitos integrados comenzaron a utilizarse en las computadoras comerciales. En los años sesenta, Ivan Sutherland, de la mano de *Boeing Corporation*, sentó las bases del grafismo computacional (*computer graphics*) e interactivo; dos de sus obras son clásicos de la realidad virtual: *The Ultimate Display* y *A Head-mounted Three Dimensional Display*. Los setenta fueron fructíferos en la mejora del *software* para el diseño computacional y el desarrollo de manipuladores mecánicos para controlar ambientes virtuales; los primeros guantes de control virtual compitieron con los *joystick*. Los inicios de los años ochenta dejaron claro que la realidad virtual era una tecnología viable: se construyó la primera cabina de vuelo virtual, Myron Krueger publicó *Artificial Reality*, William Gibson escribió *Neuromancer* y McGreevy y Humphries desarrollaron el sistema VIVED (*Virtual Visual Environment Display*) para los futuros cosmonautas de la NASA. Los noventa representaron la consolidación de una realidad virtual todavía en sus inicios: *Sense 8*, *W* y *Divison* entraron en el mercado con la venta de los primeros sistemas de realidad virtual, fundamentalmente en la esfera del ocio.

El problema central de la conciencia humana depende de la facultad de imaginar. Dada una herramienta para visualizar y modelar, ¿cómo podríamos usarla para que nos ayude a hacer planes, imaginar y ejercer otra influencia consciente sobre un entorno cada vez más complejo? ¿podemos imaginar maneras de aplicarla a los problemas muy reales del mundo real? La realidad siempre ha sido demasiado pequeña para la imaginación humana. El impulso de crear una máquina de fantasía interactiva sólo es la manifestación más reciente de un deseo antiquísimo de hacer que nuestras fantasías sean palpables, de nuestra insaciable necesidad de ejercitar nuestra imaginación, nuestro juicio y el espíritu en mundos, situaciones y personajes que son diferentes de los de la vida cotidiana.

Parte del meollo es que nuestra percepción del mundo, la percepción del cerebro que cada uno de nosotros somos es algo más que la simple descodificación de un paquete de energía electromagnética. La visión, por ejemplo, es un proceso activo, y no el pasivo que imaginamos durante bastante tiempo. Incluso la clase más elemental de visión cómo percibir una línea recta o un cuadrado, es un proceso activo. Cualquier neurobiólogo moderno comparte la afirmación de Henri Matisse de que “ver es una operación creativa; algo que demanda un esfuerzo”. Por supuesto que

Matisse hizo tal aserción en términos artísticos, no fisiológicos; pero trasladado al ámbito de la fisiología tiene un eminente sentido.

El cerebro tiene una tarea: obtener conocimiento del mundo; y un problema que superar: que el conocimiento no es fácil de obtener dado que el cerebro tiene que extraer información sobre los aspectos esenciales del mundo de entre un abrumador ruido de fondo. Para ello, el cerebro visual consta de varias áreas funcionalmente especializadas (V3/V3A, V4, V5) que reciben señales visuales desde un centro distribuidor o retina cortical (V1/V2), aunque no existe un área “master”, pontifical. Todas dan y todas reciben. En resumen, la imagen visual, una vez capturada, debe ser interpretada o comprendida, o en palabras de Henschen “uno ve con el área V1 y comprende lo visto con el córtex de asociación circundante”. Traslado a la pintura, existe diferencia entre pintar con el ojo – impresionismo– y hacerlo con el cerebro –cubismo. Existe, sin embargo, patologías específicas: la agnosia visual o ver sin ver, y la distintiva prosopagnosia; la dis y la acromatopsia, o la aquinetopsia. Esto es, Matisse, que tenía una formidable memoria para las caras, tenía un giro fusiforme en perfectas condiciones; pero un paciente con una lesión en V4 no puede ver ni comprender el color, y otro con una lesión en V5 ni ve ni comprende el movimiento. Lo contrario también es cierto: la existencia de percepciones sin *input* específico y sin patología subyacente. El ejemplo más interesante es el del “arte cinético”. El movimiento nos proporciona una impresionante cantidad de conocimiento sobre el mundo; por ello, el cerebro ha desarrollado un conjunto de áreas y de sistemas de procesamiento especializados para manejar el movimiento. Los artistas entallaron sus obras cinéticas a la fisiología del área V5 sin saberlo. Los prolegómenos de Marcel Duchamp, el “Manifiesto de Futurismo” de 1909 y el de “Reconstrucción Futurista del Universo” de 1915 de Balla y Depero, ensalzaban el elemento de movimiento aunque no lo liberaban del color, una liberación que se consagraba en el “Manifiesto Realista” de Gabo y Pevsner de 1920. Fue una lástima que los artistas no leyeren el trabajo del neurólogo inglés George Riddoch –“Disociación de la percepción debida a lesiones occipitales, con especial referencia a la apreciación del movimiento”- publicado en 1917.

Dado que el intento de despojar al movimiento de la forma y del color es prácticamente imposible de lograr fuera de las estrictas condiciones experimentales del laboratorio, la orientación que los artistas cinéticos han escogido no es plasmar el movimiento puro sino enjaezar los otros atributos de la escena visual en servicio del movimiento. Un buen ejemplo es la obra de la artista francesa Isia Leviant; una obra que evidencia que el cerebro genera activamente percepciones y que no es un mero referente pasivo de los acontecimiento externos. La mayoría de quienes contemplan el *Enigma* de Leviant perciben movimientos en el cuadro. Un movimiento que no es caótico aunque es rápido, toma direcciones diferentes y cambia de dirección en los diferentes componentes del cuadro. La sensación de movimiento se produce por una configuración física particular a la que Leviant llegó a través de la experimentación. El movimiento es una creación del cerebro. Cuando se estudia en quienes contemplan la obra la actividad cerebral mediante PET o MEG, es el área V5 la involucrada;

si los mismos sujetos observan un movimiento objetivo, la actividad se registra en las áreas V1 y V5. Es como si la actividad de V5 se debiera a ciertas propiedades fenomenológicas de *Enigma*; unas propiedades que nos son objetivables. Este no es más que uno de los muchos ejemplos de que el cerebro va mucho más allá de la información que recibe construyendo percepciones de acuerdo con sus propias reglas. Es cierto que, hoy, no es posible relacionar directamente la experiencia estética con lo que sucede en el cerebro; tampoco, por qué se prefieren algunas obras a otras, y menos aún por qué unos artistas optan por un estilo particular. Por su parte, debe haber alguna relación entre los impulsos eróticos y la creatividad artística, pues ambos son procesos de autorreproducción. Algunos de los más sublimes logros artísticos se han debido a tan fundamental instinto: el Tristán e Isolda de Wagner como respuesta al amor no correspondido de Matilde von Wesendonk; el trabajo tardío de Miguel Ángel inspirado en su encendido afecto por Tommaso de' Cavalieri, o los sonetos de amor de Shakespeare. Lo que es cierto es que, a un nivel muy elemental, lo que sucede en el cerebro de un individuo cuando contempla arte es muy similar a lo que sucede en el de otro ante una situación similar. Ello hace posible que podamos comunicarnos a través del arte sin necesidad de recurrir a la palabra hablada o escrita, a menudo inadecuadas para comunicarnos con igual intensidad. También es cierto que aunque poco pueda decirse a cerca de lo que produce la experiencia estética cuando disfrutamos el arte, no es posible experiencia estética alguna sin la participación activa de algunas áreas visuales.

Mas, para llegar al sentimiento estético –algo más allá de la percepción – Belmonte nos ha explicado que ***durante la evolución, la mayoría de los organismos encontraron ventajoso obtener información acerca del medio y desarrollar alguna clase de sistema sensorial.*** Las células están sometidas a fuerzas físicas estáticas y dinámicas; fuerzas que tienen lugar en los niveles macro y microscópico. Al nivel microscópico, tanto la forma celular como la respuesta celular adecuada a diferentes estresores requieren la integridad del citoesqueleto. La forma y la respuesta celulares están determinadas por el balance dinámico entre las fuerzas tensiles y la resistencia a la compresión de los diferentes componentes del citoesqueleto. La relación entre tensión y resistencia se denomina tensogridad. Por su parte, para que la célula responda a un estímulo físico modificando su biología y su bioquímica, es esencial que el estímulo mecánico que inicia la respuesta biológica sea traducido al lenguaje celular; un lenguaje constituido por señales biológicas. La traducción de la señal mecánica o física a una señal bioquímica comprensible para elaborar una respuesta, se denomina mecanotransducción. Esta mecanotransducción requiere que algún componente bien en la cadena bioquímica involucrada en la respuesta al estímulo o en las vías responsables de la producción de segundos mensajeros, sea un mecanotransductor o catalizador mecanosensible.

El primer mecanotransductor celular descrito con detalle fueron los canales iónicos transmembranares activados por la distensión de la membrana de los miocitos del embrión de pollo. Por su parte, trabajos más recientes relacionados con las anomalías génicas responsables de las miodistrofias de

Duchenne y de Becker han reforzado la hipótesis de la participación del citoesqueleto en la mecanotransducción acoplada a canales iónicos, y han involucrado la pérdida de la conductancia iónica mecanosensible en la etiología de esas miopatías. Los productos de los genes involucrados participan en los complejos de anclaje y de engarce entre el citoesqueleto, la membrana celular y la matriz extracelular. La distrofina citoesquelética, el distroglicano transmembranar y la meromiosina exocelular, son los eslabones de ese anclaje. Engarce que puede estabilizar y proteger la membrana del estrés que se desarrolla durante la contracción. El fracaso de este complejo estabilizador en sus diferentes componentes –déficit de distrofina, de adhalina (un componente del complejo glicoproteico membranar dominado por los distroglicanos o de meromiosina- puede producir la desestabilización del sarcolema y la necrosis miocelular. Es posible que los armazones exo- y cito-esqueléticos puedan formar la arquitectura responsable para conducir las fuerzas mecánicas a los catalizadores mecanosensibles responsables de garantizar la viabilidad celular ante el estrés.

Los organismos se construyen mediante una serie compleja de interacciones que involucran un vasto número de diferentes componentes. La naturaleza aplica reglas de ensamblaje universales entre las que destacan la recurrencia de ciertos patrones que aparecen en los cristales y en las proteínas. Después de todo, la materia orgánica e inorgánica está formada por los mismos bloques de construcción; la única diferencia es como se disponen tridimensionalmente. Diferentes sistemas, tanto inorgánicos –el C60, por ejemplo- como biológicos – los virus o el citoesqueleto, por ejemplo-, se construyen utilizando una estrategia arquitectónica común conocida como tensogridad. Richard Buckminster Fuller (1895-1983, U.S.A.) -poeta, filósofo, ingeniero y arquitecto- desarrolló su proyecto más distintivo a partir de la idea de que en la naturaleza existe un sistema vectorial de fuerzas que proporciona la máxima resistencia con el mínimo de estructura. Fuller desarrolló una geometría que denominó "energético-sinérgica". La consecuencia arquitectónica de esa geometría fue la cúpula geodésica, en la que la resistencia de la estructura global incrementa en proporción logarítmica a su tamaño, no teniendo limitación dimensional. La estructura es mecánicamente estable porque el estrés mecánico se distribuye por la totalidad de la estructura (tensogridad, *tensegrity*), sin que exista en ella sobrecarga puntual alguna. Las estructuras fullerénicas tensogridales están formadas por unidades rígidas (que pueden soportar, indistintamente, compresión o tensión) cuyo progresivo ensamblaje forma la estructura cúpula geodésica final.

Por otro lado, para explicar cómo la matriz extracelular controla el comportamiento celular a través del citoesqueleto, se ha desarrollado un modelo de mecanotransducción de señales sobre la base del trabajo de Kenneth Snelson. Tras asistir (1948) a los *Dymaxion Seminars* que impartía Fuller, el escultor Kenneth Snelson (U.S.A., 1927) desarrolló sus primeras estructuras a partir del concepto de compresión discontinua propuesto por él mismo. Las esculturas de Snelson han popularizado el concepto de tensogridad más que cualquier otra obra. Sus construcciones a gran escala muestran cómo elementos compresibles pueden proporcionar rigidez mientras permanecen separados, sin

tocarse (compresión flotante) y mantenidos estáticos exclusivamente por medio de uniones tensadas. Mientras que en la cúpula geodésica de Fuller la compresión y la tensión pueden ser soportadas por el mismo elemento básico, en las esculturas de Snelson cada elemento básico soporta un solo tipo de estrés mecánico.

Mediante la compresión discontinua y la tensión continua, las torres de Snelson -exoesqueletos de acero y alambre- expresan el concepto de que tensión y compresión son elementos complementarios de cualquier estructura; cualquier estrategia que utilice este par de elementos proporciona estructuras resistentes con la máxima economía de materiales. Las estructuras tensogridales de ambas categorías (fullerenos o esnelsonenos) comparten un hecho crítico, que la tensión se transmite continuamente a través de toda la estructura. De esta manera, la estructura se estabiliza mediante un mecanismo que Fuller describió como tensión continua y compresión local. Ello ha permitido al biólogo Donald Ingber describir los mecanismos moleculares que las células pueden utilizar para convertir la energía mecánica en química.

La arquitectura tensogridal - un sistema que utiliza la integridad tensional más que la continuidad compresora - puede dilucidar, en parte, cómo se construyen las células y los tejidos. Esta teoría, relativamente simple, puede explicar la complejidad de la estructura del citoesqueleto celular y, también, su papel en el procesamiento de información, transducción mecanoquímica y regulación morfogénica. Las fuerzas físicas de la gravedad, del estrés hemodinámico y del movimiento juegan un papel destacado en el desarrollo tisular. La tensogridad predice que las células están estructuradas para responder, de inmediato, al estrés mecánico que se transmite a los mecanosensores membranares (como los complejos de distroglicanos y meromiosina señalados en los músculos, por ejemplo); mecanosensores que anclan, físicamente, el citoesqueleto con la matriz extracelular o con otras células. Las señales mecánicas pueden integrarse con otras señales ambientales y transducirse en forma de una respuesta bioquímica única que orqueste y afine la respuesta celular; ello, a través de los cambios inducidos en la geometría del andamiaje o de la mecánica molecular citoesqueléticas.

El citoesqueleto de las células eucarióticas está formado por un entramado complejo de tres clases principales de biopolímeros filamentosos: microfilamentos (6 nm) de actina a los que se acopla miosina; filamentos intermedios (10 nm) que contienen vimentina, desmina, queratinas o proteínas neurofilamentosas, y microtúbulos (25 nm) de tubulina. Los tres componentes están interconectados mediante moléculas de plectina; ello asegura que el estado precontráctil de los microfilamentos se transmite por todo el citoesqueleto. El citoesqueleto no es una estructura pasiva sino que está sometida a una tensión activa; las células están sometidas a un pre-estrés interno o tono basal por lo que cualquier carga mecánica extracelular incide sobre una estructura pretensada.

Por su parte, las cargas mecánicas que inciden sobre la célula no se transmiten de manera continua por la totalidad de la superficie celular; ello ocurre a través de los puntos de anclaje a la matriz extracelular y a las células vecinas. Tales zonas especializadas se denominan “complejos de adhesión focal” cuando median la relación física entre la célula y la matriz extracelular –de nuevo la mención a los complejos señalados en los miocitos-, y “complejos de conexión” (desmosomas, uniones adherentes) cuando se ocupan de la comunicación física entre células vecinas. Los complejos de adhesión focal contienen agrupaciones de conectores transmembranares de la matriz extracelular (integrinas) y de diferentes proteínas (talina, vinculina, actinina, praxilina) que se acoplan a la actina y a las colas citoplasmáticas de la integrina. Ello forma un puente molecular entre la matriz extracelular y el citoesqueleto. En los complejos de conexión, las moléculas de adhesión intercelular (cadherinas, selectinas) utilizan la mayoría de las proteínas asociadas a la actina. Todo ello garantiza un acoplamiento mecánico de las células con su medio, de tal manera que los receptores de matriz extracelular y las moléculas de adhesión intercelular actúan como mecanorreceptores. En el modelo de tensogrida celular los microfilamentos garantizan la integridad tensional, los filamentos intermedios actúan como contrafuertes tensiles y los microtúbulos se comportan como unidades resistentes a la compresión.

En resumen, las células están expuestas a diversos estresores físicos que abarcan desde aquellos generados por sus relaciones de vecindad con otras células y con la matriz extracelular que las soporta, hasta la fuerza constante de la gravedad. Diversas alteraciones de esos estresores relacionadas con la diferenciación y con el desarrollo celular o con modificaciones en su actividad o en su comportamiento, dan lugar a modificaciones en la estructura y en la función celular. Las fuerzas percibidas por la célula pueden dictar su forma, y la combinación de los efectos de los estímulos físicos externos y la reacción de las fuerzas intracelulares responsables de mantener dicha forma celular pueden inducir variaciones en la bioquímica celular. Así, la reestructuración del citoesqueleto dicta, aparentemente, lo que la célula tiene que hacer. La demostración de que las señales químicas, tal como la fosforilación de las cascadas de señales intracelulares, tienen un importantísimo componente mecánico, tal como cambios significativos de la conformación, del tamaño y de la flexibilidad de las moléculas involucradas, sugiere que el desciframiento de las reglas por las que se construyen las arquitecturas de órdenes moleculares superiores permitirán comprender el control de la forma y de la función desde nuevas perspectivas.

Las células están sometidas a un bombardeo constante de señales externas que regulan su crecimiento, su diferenciación y su nivel de estrés. Para que las células respondan a los estímulos físicos variando su biología y bioquímica es esencial que los estresores que inician la respuesta biológica se traduzcan en el lenguaje celular, una señal bioquímica; esto es, mecanotransducción. Este acoplamiento tiene dos posibilidades de ejecución. En primer lugar, mediante la activación de estructuras moleculares imbricadas en la membrana celular, que inician una determinada cadena de

acontecimientos que concluye en la producción de segundos mensajeros; o en segundo lugar, mediante el reclutamiento de intermediarios intracelulares cuya activación concluye, de igual manera, en respuestas definidas.

En 1958, Earl Sutherland describió la producción celular del segundo mensajero intracelular cAMP en respuesta a las hormonas adrenérgicas; desde entonces, el control de la producción celular de cAMP por la regulación hormonal de la adenilato ciclasa ha sido uno de los temas más estudiados por los biólogos celulares. La adenilato ciclasa es un ejemplo característico de la activación de una enzima secundaria a una interacción ligando-receptor; pero también lo es, como se expuso pocas líneas atrás, de la activación por distorsión estructural; tal es el modelo de microdominios o almadías de la membrana celular. Este modelo presume que las diferentes clases de lípidos se distribuyen asimétricamente en las capas exoplásmica y citoplásmica de la membrana celular, a la vez que se organizan en la dimensión lateral. Esta organización lateral es el resultado, probablemente, de una preferencia por el empaquetamiento de esfingolípidos y colesterol que conforman plataformas móviles denominadas “complejos ricos en glicolípidos insolubles en detergentes” (DIGs) o almadías (*rafts*). Entre otras funciones, tales almadías pueden servir de relés en las vías de transducción de señales intracelulares.

El modelo de almadías propone que los esfingolípidos se asocian lateralmente entre ellos a través de interacciones débiles entre las cabezas de hidratos de carbono de los glicoesfingolípidos; cabezas que ocupan en la zona exoplásmica mayor espacio que sus cadenas alifáticas saturadas. Los espacios subcapitales e intercatenarios se ocupan con moléculas de colesterol que actúan como espaciadores. La naturaleza de los fosfolípidos que ocupan el lado citoplásmico de los microdominios son especies moleculares que incorporan ácidos grasos saturados que consolidan el empaquetamiento. Fuera de los microdominios o almadías la fase fluida de la membrana está compuesta por moléculas de fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina con cadenas acílicas insaturadas precursoras de eficaces segundos mensajeros: prostaglandinas, ácido jasmónico o anandamida. Entre las proteínas asociadas a estos microdominios interesan, en este momento, las que se anclan a la superficie citosólica. Estas, generalmente, son oncoproteínas que se activan tras cambios conformacionales inducidos por la inestabilidad del microdominio al que se unen; por ejemplo, inestabilidad secundaria a un incremento de la fluidez de la membrana inducido por estrés térmico. Estas moléculas representan el primer eslabón de una corta cadena de señales que culmina con la activación, por ejemplo, de fosfolipasas responsables de la liberación de los precursores de los segundos mensajeros citados.

En la segunda posibilidad de ejecución mecanosensible, las células eucarióticas ensamblan cascadas de proteína quinasas muy conservadas: proteína quinasas activadas por mitógenos, MAP-quinasas, y sus quinasas activadoras, MAPKKs y MAPKKKs. Esta superfamilia de proteína quinasas

constituye el esqueleto vertebral de las vías de transducción de señales que conducen y activan factores de transcripción nuclear. Las células se enfrentan a una multitud de cascadas de proteína quinasas activadas por mitógenos y a la posibilidad de poder utilizar subconjuntos de las mismas quinasas para activar diferentes proteínas efectoras dependiendo del estímulo. El que diferentes vías de señales compartan estas proteína quinasas, exige una correcta elección de los componentes que han de intervenir en una determinada ruta a efectos de prevenir la intervención sin sentido de unos u otros componentes del sistema.

La levadura *Sacharomyces cerevisiae* dispone de un mecanismo que permite segregar los componentes que participan en una determinada cascada de señales. La levadura utiliza el mismo eslabón (STE11) para iniciar la respuesta a feromonas, a una osmolaridad elevada y a la privación de nutrientes; por su parte, comparte otros dos elementos (STE20 y STE7) en dos de las respuestas indicadas. Sin embargo, las tres respuestas señaladas –feromonas, osmolaridad y ayuno- son completamente específicas a pesar de compartir esas tres quinasas. La proteína STE5 y la proteína PBS2 representan los moldes que especifican la respuesta a las feromonas y a los cambios de osmolaridad, respectivamente, por acoplar específica, coordinada y secuencialmente las quinasas involucradas en cada una de las respuestas. Dos proteínas parecen actuar de manera similar en las células de los mamíferos; ello, seleccionando la activación selectiva de algunos componentes de la cascada quinásica y excluyendo a otros. Esas proteínas pertenecen a dos grupos, la proteína JIP1 es similar a la proteína STE5 –conecta los componentes proximales y distales de una vía dada-, mientras que la denominada MP1 define una nueva clase de adaptador que enlaza únicamente un determinado subconjunto de la vía de señales involucrada, y que en el caso de MP1 solo predispone al destino final. Debe señalarse que JIP1 se ocupa de las situaciones de estrés, siendo un mecanotransductor de cambios de la tensogrida citoesquelética.

Las diferentes cascadas de señales concluyen en la activación de los diferentes factores de transcripción que excitan a los genes (genes de estrés) involucrados en la protección de la dotación proteica celular y en la estabilización de la membrana perturbada. Por su parte, la membrana proporcionará elementos de información vecinal inmediata. La protección del acervo proteico corre a cargo de las proteínas de choque térmico. La estabilización membranar se lleva a cabo mediante la biosíntesis de fosfolípidos de la fase fluida, principalmente fosfatidilcolina a través de la vía clásica de Kendrew, o en su caso a través de la reparación de la lesión producida –cicatrización celular-. Los elementos de información inmediata son proporcionados por los ácidos grasos insaturados de los fosfolípidos de la membrana.

La lesión de la membrana celular compromete el papel fundamental de esa estructura como barrera que garantiza la individualidad celular. Las membranas plasmáticas de las células animales, desprovistas de la protección de una pared celular (como sucede en las células vegetales), son muy

vulnerables al estrés mecánico. Numerosos ambientes tisulares generan y soportan diferentes niveles de fuerza mecánica que someten a las células que lo forman a fuerzas de cizallamiento, tensión y compresión. En condiciones fisiológicas, las lesiones membranares tienen su máximo exponente en los músculos cardíaco y estriado, y son mínimas en los epitelios, la epidermis y el endotelio aórtico. La frecuencia de las heridas celulares que se observan en los tejidos están relacionadas con el nivel de estrés mecánico a que están sometidas. Por ejemplo, en el ejercicio excéntrico, un músculo que se contraiga repetidamente mientras se elonga ejerce una impresionante fuerza mecánica sobre él mismo, lo que quintuplica la posibilidad de lesión mecánica miocítica. También supone una lesión mecánica la producida por una aguja intramuscular –una simple inyección-, una sonda intracelular –transfección de DNA-, o por un rayo láser –cirugía celular-. En cualquier caso, lesiones aproximadas de 1 nm se cierran por simple coalescencia de los bordes; heridas mayores exigen un proceso de “cicatrización” celular.

Dado que las lesiones mecánicas son comunes *in vivo*, las células morirían en gran número si no consiguieran sellar con rapidez las soluciones de continuidad producidas; las células logran reparar heridas $>1 \mu\text{m}$ en su membrana. Existen razones para dudar de que la reparación de las lesiones membranares sea un fenómeno exclusivamente termodinámico –el fenómeno de coalescencia indicado para lesiones de 1 nm-, pues presenta una dependencia absoluta de la concentración de calcio extracelular. Tal dependencia del catión sugiere uno o más dianas específicas; en efecto, el bloqueo de la proteína quinasa multifuncional dependiente de calcio y calmodulina inhibe la reparación de las lesiones de la membrana de fibroblastos lesionados mediante la punción con una aguja. La proteína quinasa dependiente de calcio y calmodulina, que se asocia a las vesículas sinápticas, puede regular la disponibilidad de vesículas exocíticas a la membrana al fosforilar a la sinapsina I, mecanismo que la libera de un pul acoplado a la actina del citoesqueleto. Por su parte, el bloqueo funcional de la quinesina, que dirige el tráfico vesicular sobre microtúbulos citoesqueléticos, también inhibe la reparación de las heridas membranares. Las toxinas botulínica y tetánica –con actividad proteolítica - producen los mismos resultados al hidrolizar otra proteína involucrada en el transporte vesicular (sinaptobrevina). Todos estos resultados indican que proteínas homólogas a las proteínas asociadas a las membranas vesiculares (sinaptobrevina, syntaxina, SNAPs) y que regulan el tráfico exocítico, deben ser inducidas por la producción de la herida membrana. De hecho, la tasa de exocitosis local se correlaciona con el éxito de la reparación. Por todo ello, es muy probable que la lesión de la membrana plasmática induzca una exocitosis local dependiente de calcio, y que los mecanismos para la reparación de la herida, dependientes del catión, incluyan la disponibilidad, atraque y fusión de vesículas, en un proceso similar al de la exocitosis de neurotransmisores.

Cuando la agresión a la membrana provoca lesiones de mayor magnitud, tal como la sección parcial de un axón, las células sobreviven, durante la primera fase del proceso reparativo, mediante la formación de un plastrón de material vesicular y citoesquelético; esta neoformación controla,

presumiblemente, la homeostasis local de calcio y previene la muerte celular. Los filamentos intermedios, espectrina y distrofina, son los elementos que se utilizan a modo de almacén provisional; por ej., el ratón en el que se ha noqueado el gen de uno de los filamentos intermedios, presenta un alto grado de fragilidad celular. Sin embargo, algunas lesiones extensas se reparan, en segundos, por la construcción local de una neocubierta formada por la fusión masiva de estructuras membranares intracelulares por el mecanismo indicado de exocitosis membranares.

Por último, la hipótesis de una hormona inducida por la lesión (*wound hormone*) intenta explicar como se remodelan los tejidos en respuesta al estrés mecánico (hiperplasia y/o hipertrofia). Mediadores químicos de remodelamiento (factores de crecimiento fibroblástico) almacenados en vesículas citoplásmicas serían liberados al espacio extracelular a través de las heridas membranares provocadas por el estrés mecánico. Estos factores de crecimiento liberados al espacio extracelular se comportan como potentes mitógenos. Un claro ejemplo es la reestenosis que sigue a la angioplastia; en este caso son los desgarros celulares causados por el balón dilatador los responsables de la pérdida de factor de crecimiento fibroblástico por parte de las células endoteliales. Por su parte, mecanismos adaptativos de nivel superior pueden también operar en la reparación de las membranas plasmáticas. Durante la lesión membranares se pierde actina por parte de las células lesionadas; el organismo responde con la producción de gelsolina, que impide la formación de microtrombos inducidos por la actina extracelular. La similitud de la reparación de las membranas plasmáticas con la neurotransmisión puede indicar que las especializaciones del sistema nervioso pueden no ser más que elaboraciones de mecanismos fundamentales de supervivencia celular. Los sistemas de secreción de neurotransmisores a la sinapsis pueden ser descendientes evolutivos del mecanismo universal de reparación exocítica.

Junto con la activación de la respuesta de protección celular al estresor, la célula emite señales de comunicación intercelular. La actuación de estos segundos mensajeros como autacoides implica compuestos paradigmáticos como las prostaglandinas y otros que comienzan a abrirse paso como el ácido jasmónico o la anandamida. Ello, porque como ha quedado señalado en la lectura de Belmonte, ***la detección de la lesión tisular requiere una variedad de mecanismos de transducción.***

Las plantas superiores y los insectos herbívoros llevan batallando durante cien millones de años. Durante este tiempo, las partes en disputa han desarrollado sofisticadas estrategias para comer o para evitar ser comido. Durante su ciclo vital, las plantas tienen que responder a diferentes amenazas ambientales; para ello, han desarrollado una serie de estrategias o respuestas defensivas que las protegen de estresores bióticos y abióticos. Las infecciones por hongos, bacterias y virus patógenos, por un lado, y los insectos herbívoros, por otro, son los principales peligros con que tienen que convivir. Ante la invasión de un microorganismo patógeno, la planta puede poner en

marcha mecanismos generales de defensa como el reforzamiento de la pared celular y la producción de antimicrobianos; la regulación espacial y temporal de tales mecanismos gobierna las interacciones entre el parásito y su hospedador (susceptibilidad o resistencia a un microorganismo dado). En ocasiones, las reacciones defensivas provocan la muerte de algunas células en el entorno de la agresión (respuesta de hipersensibilidad) que forman una barrera de contención. Por su parte, la colonización de herbívoros induce la síntesis de moléculas volátiles que atraen predadores del agresor.

El ataque de una planta por un insecto herbívoro activa la expresión sistémica de genes de defensa a través de la vía de señales del ácido linolénico (ácido octadecatrienoico). La inducción de la vía de señales es doble; por un lado, radicales libres de oxígeno liberados en la lesión y, por otro, sustancias (volictina) aportadas por la saliva del herbívoro, activan la enzima lipoxigenasa que produce ácido jasmónico a partir del ácido linolénico. El ácido jasmónico induce la expresión de genes de defensa que se traduce, entre otros, en la síntesis de sustancias volátiles, odorantes que atraen predadores del herbívoro, de antibióticos como la fitoalexina, de constituyentes de refuerzo de la pared celular y de protectores antiestrés como el ácido salicílico.

Por su parte, la volictina pertenece a una familia de derivados de ácidos grasos –como el ácido jasmónico es un derivado del ácido linolénico- que realizan diversas funciones en procariontes y en eucariontes; entre estas moléculas se encuentra el ácido jasmónico señalado y las aminas primarias de ácidos grasos que inducen el sueño en mamíferos – como la anandamida -. La volictina y la anandamida incorporan glutamina en la molécula. Ante todo, la volictina es un componente clave en una cadena de señales que regula interacciones tritróficas entre plantas, insectos herbívoros y sus predadores. Solo recordar que la vía de señales del ácido octadecatrienoico o linolénico es similar a la vía del ácido eicosatetranoico o araquidónico de los mamíferos; en estos, la lipoxigenasa produce leucotrienos y lipoxinas, potentes mediadores inflamatorios, y la cicloxigenasa, prostaglandinas y tromboxanos, también con capacidad inflamatoria.

En relación con la volictina, la anandamida ha surgido como un nuevo mediador derivado del ácido araquidónico en los mamíferos. El uso de la marihuana como fármaco y como droga se conoce desde hace siglos, aunque el estudio de la acción de la *Cannabis sativa* al nivel molecular es relativamente reciente. En la década de los '60 se caracterizó la estructura química del principio psicoactivo de la marihuana: el tetrahidro-cannabinol . Por su carácter lipofílico, se pensó que el tetrahidro-cannabinol actuaba de manera inespecífica sobre las membranas celulares. Sin embargo, la síntesis, en 1988, de un derivado cannabinoide de muy alta afinidad permitió la identificación de receptores específicos, de los que han sido clonados un subtipo central y otro periférico. Los receptores de endocannabinoides pertenecen a la familia de receptores que presentan siete dominios

transmembranarios; estos receptores, acoplados a proteínas G, actúan sobre la adenilato ciclasa y los canales de calcio.

Al igual que cuando se identificaron los receptores de opioides, la pregunta inmediata fue ¿por qué regiones cerebrales como la corteza, los ganglios de la base, el cerebelo y el hipocampo sintetizan grandes cantidades del receptor de una sustancia cuyo único origen natural es una planta sin una estricta relación biológica con los animales? ¿Hay ligandos endógenos selectivos para los receptores de cannabinoides, cuya acción es remedada por el tetrahidro-cannabinol? En 1992 se identificó el primer ligando endógeno del receptor cannabinoide. Este ligando es la amida del ácido araquidónico con etanolamina; sustancia que se denominó anandamida, derivada de la palabra sánscrita "ananda" (deleite). Este componente cerebral es capaz de reproducir en el ratón los efectos más típicos del tetrahidro-cannabinol sobre el comportamiento: inhibición de la actividad locomotora, analgesia e hipotermia. La anandamida y otros agonistas derivados del ácido araquidónico y del ácido linoleico (volictina), se denominan endocannabinoides. La despolarización por agresión mecánica de la membrana de las neuronas, pero no la de los astrocitos, provoca la síntesis y la liberación del neurotransmisor; luego, las neuronas y los astrocitos engullen e hidrolizan la anandamida formando ácido araquidónico y etanolamina. Por todo ello, la anandamida, como los neurotransmisores clásicos, es liberada por las neuronas tras la despolarización de sus membranas y la entrada de calcio en la célula, siendo inactivada por recaptación celular y degradación enzimática intracelular.

Tres de los efectos típicos de la inhalación de marihuana sobre el comportamiento -estimulación del apetito, ansiolisis y sedación- se han asociado con los receptores endocannabinoides en el hipotálamo y el sistema límbico, donde jugarían un papel modulador de la liberación y de la acción de otros neurotransmisores. Al nivel central, la anandamida bloquea la liberación de acetilcolina, glutámico y dopamina perturbando la memorización; bloquea la liberación de GABA inhibiendo la actividad motora, y bloquea la liberación de norepinefrina interfiriendo el eje hipotálamo-hipofisario. Al nivel periférico, los endocannabinoides interfieren las funciones del sistema nervioso autónomo provocando hipotensión y bradicardia. El conjunto de datos permite especular que los endocannabinoides tienen una función general como factores de recuperación del estrés; función que ejercen a través del bloqueo de algunas respuestas típicas del estrés sobre los sistemas nerviosos central y periférico. La anandamida ejerce, también, un efecto neuroprotector; efecto sugerido por la inhibición del cannabinoide sobre el receptor de NMDA, por su protección de la exotoxicidad inducida por glutamato y por el incremento de la concentración de endocannabinoides cerebrales tras la agresión cerebral. Así, "relax, ingesta, sueño, olvido y protección" pueden ser los mensajes que provocan estas sustancias, solas o en combinación con otros mediadores. Además, los endocannabinoides pueden inducir óxido nítrico en neuronas, macrófagos y células endoteliales. Sin embargo, se desconoce el papel de estos neurotransmisores en el contexto neuropsiquiátrico. En cualquier caso,

Belmonte apuntó que **la combinación de estímulos de modalidades diferentes evoca representaciones sensoriales complejas.**

“Espero – concluye Semir Zeki su Inner Vision– que nadie pensará que el conocimiento de lo que ocurre en el cerebro cuando admiramos las obras de arte vaya a desmitificar y descafeinar el arte reduciéndolo a una fórmula y degradando la experiencia estética. El cerebro es un bello órgano cuyas proezas son, indudablemente, el mayor logro del lento proceso de la evolución. Conocer sus operaciones y sus productos, incluido el arte que ha enriquecido nuestras culturas, sólo ensalza el sentido de maravilla y de belleza”

En sus últimos días Ramón y Cajal sufrió una afasia; ello le llevó a tener que hacer uso de cuartillas en las que, por escrito, daba vía libre a su pensamiento. Sirva como referencia una de sus últimas anotaciones en donde escribió: *"Os han concedido algo más precioso que todas las excelencias sensoriales: un cerebro privilegiado, órgano soberano de conocimiento y de adaptación, que sabiamente utilizado aumentará hasta lo infinito la potencia analítica de vuestros sentidos. Gracias a él podréis bucear sobre lo ignorado y operar sobre lo invisible, esclareciendo en lo posible los arcanos vedados al hombre vulgar de la materia y de la energía. Y vuestras potencialidades inquisitivas distan mucho de haberse agotado; antes bien, crecerán incesantemente, tanto, que cada fase evolutiva del homo sapiens revestirá los caracteres de nueva Humanidad".*

En el recuerdo al Maestro ya sólo queda franquear, con legítimo orgullo y admiración, las puertas de esta Casa al recipiendario. Carlos Belmonte, bienvenido.

He dicho.